



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

*Resposta ao tratamento com mesilato de Imatinibe nos portadores de
Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal*

CARLOS ALBERTO PINTO DA SILVEIRA

Orientadora: Professora Dra. Íris Ferrari

Brasília

2011



Universidade de Brasília
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas

*Resposta ao tratamento com mesilato de Imatinibe nos portadores de
Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal*

CARLOS ALBERTO PINTO DA SILVEIRA

Orientadora: Professora Dra. Íris Ferrari

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília como requisito parcial à obtenção do grau de doutor em Ciências Médicas.

Brasília

2011

DEDICATÓRIA

À minha esposa Sandra

Aos meus filhos Carlos, Pedro e Marcelo

AGRADECIMENTOS

À Professora. Íris Ferrari, pela orientação e disponibilidade; pela oportunidade que me foi oferecida de realizar mais esta etapa de minha formação, pelo exemplo de perseverança e pelo estímulo contínuo às atividades de pesquisa.

À Dra Mara Santos Córdoba, pelos ensinamentos em Citogenética.

Ao Dr. Aguinaldo Gonçalves, pelas orientações na elaboração do trabalho final e pelas palavras de incentivo, ao longo do estudo.

Ao Dr. Carlos Roberto Padovani, pelas orientações dadas no aspecto de estatística, na orientação sobre a otimização do processo de pesquisa e, principalmente, pela sua disponibilidade em dedicar horas de seu período letivo para me receber, discutir, ensinar e colaborar na organização dos dados.

À chefia e aos colegas do Núcleo que direta ou indiretamente contribuíram,

À funcionária Marta, do setor de APAC

À equipe de enfermagem do Núcleo de Hematologia, particularmente, Eva, Sandra, Claudia e Pacheco, no auxílio com os prontuários

SUMÁRIO

RESUMO	x
ABSTRACT	xii
1 – INTRODUÇÃO	1
1.1 – Leucemia mielóide crônica	1
1.2 – Genética molecular da doença	2
1.3 – Biologia celular da doença	9
1.4 – Aspectos clínicos	16
1.5 – Tratamento	30
1.6 – O mesilato de imatinibe	42
2. OBJETIVOS	49
2.1 – Principais	49
2.2 – Secundários	49
3 – MÉTODOS	50
3.1 – Pacientes	50
3.2 – Tratamento	51
3.3 – Desenho do estudo e análise estatística	51
3.4 – Aspectos éticos	54
4 – RESULTADOS	55
4.1 – Pacientes	55
4.2 – Eficácia do imatinibe	59
4.3 – Desfechos de longo prazo	62
4.4 – Efeitos da resposta no desfecho	65
4.5 – Efeitos adversos	70
5 – DISCUSSÃO	71
6 – CONCLUSÕES	81
7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	82
8. – ANEXOS	95

LISTA DE FIGURAS

Figura 1:	Representação esquemática da translocação entre os cromossomos 9 e 22 e formação do cromossomo Filadélfia	2
Figura 2:	Cariótipo parcial, mostrando a translocação t(9;22) associada à LMC	3
Figura 3:	Representação esquemática do gene <i>ABL</i> no cromossomo 9.	4
Figura 4:	Representação esquemática do gene <i>BCR</i> no cromossomo 22	5
Figura 5:	Representação esquemática da fusão <i>BCR-ABL</i>	6
Figura 6:	Representação esquemática do gene <i>ABL</i> no cromossomo 9, do gene <i>BCR</i> no cromossomo 22 e dos transcritos <i>BCR-ABL</i> mais comuns.....	7
Figura 7:	Regulação fisiológica pela proteína normal <i>ABL</i> e desregulação pelo <i>BCR-ABL</i> de processos celulares chaves como proliferação, aderência e apoptose.....	10
Figura 8:	Diagrama mostrando analogia entre a proteína <i>BCR-ABL</i> e proteínas <i>SRC</i>	12
Figura 9:	Representação esquemática dos domínios funcionais dos produtos gênicos <i>BCR</i> e <i>ABL</i> , assim como os das diferentes proteínas híbridas <i>BCR-ABL</i>	13
Figura 10:	Representação esquemática da sonda FISH.....	19
Figura 11:	Histórico do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica.....	31
Figura 12:	Gráfico ilustrando a relação entre o tipo de resposta e o número de células leucêmicas presentes ou o número de transcritos <i>BCR-ABL</i> detectados por metodologia de PCR	38

Figura 13:	Fórmula estrutural do mesilato de imatinibe (Glivec®)	43
Figura 14:	Mecanismo de ação do mesilato de imatinibe	44
Figura 15:	Estimativas acumuladas de respostas ao imatinibe	59
Figura 16:	Resposta citogenética completa de acordo com o escore prognóstico de Sokal	60
Figura 17:	Resposta molecular acumulada	61
Figura 18:	Sobrevida livre de progressão	62
Figura 19:	Sobrevida global	63
Figura 20:	Sobrevida livre de eventos	64
Figura 21:	Sobrevida livre de progressão de acordo com resposta citogenética aos 12 meses	65
Figura 22:	Sobrevida global de acordo com a resposta citogenética aos doze meses ..	66
Figura 23:	Sobrevida livre de eventos de acordo com a resposta citogenética aos doze meses	66
Figura 24:	Sobrevida Livre de Progressão de acordo com o escore prognóstico de Sokal	67
Figura 25:	Sobrevida global de acordo com escore prognóstico de Sokal	68
Figura 26:	Sobrevida livre de eventos de acordo com escore prognóstico de Sokal ...	68
Figura 27:	Probabilidade de perda da Resposta Citogenética Maior aos 48 meses	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1:	Cálculo do risco relativo na leucemia mielóide crônica	21
Tabela 2:	Risco relativo na leucemia mielóide crônica. Categorias de risco	22
Tabela 3:	Classificações da leucemia mielóide crônica em fase acelerada	24
Tabela 4:	Definição de critérios para resposta hematológica	35
Tabela 5:	Definição de critérios para resposta citogenética.....	36
Tabela 6:	Definição de critérios para resposta molecular	37
Tabela 7:	Definição de resposta ótima ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce.	40
Tabela 8:	Definição de resposta subótima ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce	41
Tabela 9:	Definição de falha de resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce	41
Tabela 10:	Comparação entre imatinibe e interferon, de acordo com estudo IRIS	45
Tabela 11:	Número de casos novos de Leucemia Mielóide Cônica no HBDF por ano.....	56
Tabela 12:	Características clínicas dos pacientes	57
Tabela 13:	Características hematológicas dos pacientes	58
Tabela 14:	Eventos ocorridos entre os pacientes do estudo.....	64

LISTA DE SIGLAS, SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

<i>ABL</i>	Gene <i>Ableson</i> do vírus da leucemia murina ou seu homólogo humano
Alo TMO	Transplante alogênico de medula óssea
APAC/ONCO	Autorização de procedimentos ambulatoriais de alto custo em oncologia
<i>BCR</i>	<i>Breackpoint cluster region</i>
<i>BCR-ABL</i>	Gene híbrido correspondente ao cromossomo Filadélfia (t[9;22])
BUS	Bussulfan
DMPC	Doença mieloproliferativa crônica
FISH	<i>Fluorescence in situ hybridization</i>
HYD	Hidroxiuréia
INF	Interferon
ITK	Inibidores de tirosina quinase
LLA-B	Leucemia linfóide aguda de fenótipo B
LMC	Leucemia mielóide crônica
MI	Mesilato de imatinibe
m-RNA	RNA mensageiro
Ph	Filadélfia
RT-PCR	Reação em cadeia de polimerase, por transcrição reversa
SH1	<i>SRC homology type 1</i>
SRC	Sarcoma aviário
TCTH	Transplante de células tronco hematopoéticas
TMO	Transplante de medula óssea

RESUMO

A leucemia mielóide crônica é doença mieloproliferativa crônica, caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia, que é o resultado da translocação balanceada entre os cromossomos 9 e 22. A consequência molecular desta translocação é a formação de um gene híbrido *BCR-ABL*, que codifica uma proteína quimérica com atividade tirosina quinase, diretamente implicada na patogênese da doença. O mesilato de imatinibe (Glivec®) é um inibidor seletivo dessa enzima.

O presente estudo realizou uma análise descritiva, observacional e retrospectiva de pacientes atendidos no ambulatório de Hematologia do Hospital de Base de Brasília, no período compreendido entre maio de 2002 a abril de 2009 e teve como objetivo, avaliar a eficácia do tratamento com mesilato de imatinibe como opção de primeira linha, em portadores de leucemia mielóide crônica em fase crônica, através das respostas hematológica e citogenética, assim como pela avaliação de desfechos de longo prazo, como a sobrevida global e sobrevida livre de progressão para fases mais adiantadas da doença.

Cento e cinco pacientes foram elegíveis, sendo que 98 (93,3%) deles, em fase crônica precoce, isto é, menos de um ano entre diagnóstico e início do tratamento. Cinquenta e cinco (70,5%) de 78 pacientes foram classificados como de risco intermediário ou alto risco, de acordo com o escore prognóstico de Sokal. A taxa de resposta hematológica foi de 96,4% ao longo do estudo. Aos doze meses, as respostas citogenéticas maior e completa foram de 71,7% e 65,9%, respectivamente, enquanto aos 48 meses, de 83,7% e de 80,5%, respectivamente. A resposta molecular maior apresentou taxa crescente de resposta acumulada, chegando a 59,5% aos 48 meses. A sobrevida global foi de 92,1% aos 48 meses, com 89,3% dos pacientes apresentando

sobrevida livre de progressão para fases mais avançadas da doença, no mesmo período. A resposta citogenética maior aos 12 meses correlacionou-se, significativamente, com a sobrevida global ($p = 0,010$) e com a sobrevida livre de progressão ($p = 0,032$). Não houve diferenças significativas nas taxas de resposta citogenética completa aos 12 meses ($p = 0,592$), na sobrevida global ($p = 0,489$) e na sobrevida livre de progressão ($p = 0,306$), de acordo com o escore prognóstico de Sokal.

A dose utilizada foi de 400mg ao dia, em média. A medicação foi bem tolerada, com apenas 2 (1,9%) dos pacientes mostrando toxicidade hematológica graus 3 – 4. A mediana de seguimento foi de 23 meses (variação de 3 a 97 meses). Ao término da avaliação 73 (69,5%) dos pacientes ainda faziam uso do mesilato de imatinibe e 32 (30,5%) tinham descontinuado a medicação, sendo que 18 (17.1%), por resposta insatisfatória.

O tratamento de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica, com mesilato de imatinibe, proporcionou taxas de respostas inferiores às dos principais estudos clínicos, mas relacionou-se com sobrevida livre de progressão e sobrevida global em significativa proporção de pacientes. Seguimento por tempo mais prolongado será necessário para melhor avaliação dos desfechos de sobrevida, dado o relativo curto período de observação.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica, mesilato de imatinibe, tratamento.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia is a myeloproliferative disorder characterized by Philadelphia chromosome, which is the result of a balanced translocation between chromosomes 9 and 22. The molecular consequence of this translocation is a hybrid *BCR-ABL* gene, which encodes a chimeric protein with tyrosine kinase activity, directly implicated in the pathogenesis of the disease. Imatinib mesylate (Glivec®) is a selective inhibitor of such protein.

This was a descriptive, observational and retrospective analysis of patients in Hospital de Base, Brasília-Brazil, followed from May 2002 to April 2009. The aim was to assess the efficacy of imatinib mesylate as front-line therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients, with hematologic and cytogenetic response, as well the long-term outcomes, such overall survival and progression-free survival to later stages of the disease.

One hundred and five patients were eligible and 98 (93.3%) were in late chronic-phase, that is, less than one year, from the start of therapy. Fifty-five (70.5%) out of 78 patients were in intermediate or high risk group of Sokal score. The hematologic response rate was 96.4% at any time during the observation period. The cumulative rates of major and complete cytogenetic responses at 12 months were 71.7% and 65.9%, respectively, while at 48 months, they were 83.7% and 80.5%, respectively. Molecular response rate improved slowly and steadily over time, reaching 59.5% at 48 months. The 4-year overall survival and progression free survival rates were 92.1% and 89.3%, respectively. Cytogenetic response by 12 months significantly correlated with overall survival ($p = 0.010$) and progression-free survival ($p = 0.032$). There were no significant differences in the rates of complete cytogenetic response at

12 months ($p = 0.592$), in overall survival ($p = 0.489$) and in progression free survival ($p = 0.306$), according to Sokal risk score.

The dose of imatinib was 400 mg daily on average and the drug was well tolerated, with only 2 (1.9%) patients showing hematological toxicity grades 3-4. The median follow-up was 23 months (range 3 – 97). At the end of the evaluation 73 (69.5%) of patients were still using imatinib mesylate and 32 (30.5%) had discontinued the medication, eighteen (17.1%) for unsatisfactory response.

Treatment with imatinib mesilate as frontline therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia patients, induced lower response rates than published data, but was related to satisfactory rates of survival and event-free survival. Best analysis of long-term outcomes requires extended follow-up, given the short observation period.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, Imatinib Mesylate, treatment

1 – INTRODUÇÃO

1.1 – LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa crônica, originada em uma célula tronco hematopoética anormal da medula óssea e é consistentemente associada com um gene híbrido *BCR-ABL*, localizado no cromossomo Filadélfia (Ph), com incidência anual de 1:100.000 pessoas no mundo, segundo dados da Organização Mundial de Saúde. (VARDIMAN, et al., 2008). A doença se apresenta com leucocitose neutrofílica em sangue periférico, além de imaturidade granulocítica, anemia, basofilia e, frequentemente, trombocitose. Esplenomegalia é um achado clínico comum, além da tendência de progressão para leucemia aguda (LICHTMAN e LIESVELD,2006).

O clone maligno de células hematopoéticas da leucemia mielóide crônica apresenta um marcador citogenético típico – o cromossomo Filadélfia (Ph), resultado de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, originando um cromossomo 22 anômalo (SAWYERS, 1999). É neste cromossomo 22 derivado que o gene híbrido *BCR-ABL* se localiza. O gene híbrido *BCR-ABL*, por sua vez, resulta na formação de um produto gênico único, a proteína híbrida BCR-ABL, implicada diretamente na patogênese da Leucemia Mielóide Crônica (FADERL, et al., 1999) (SAWYERS, 1999).

A doença possui um curso clínico trifásico: uma fase crônica, na qual estão presentes 85% dos pacientes no momento do diagnóstico; uma fase acelerada, na qual a diferenciação neutrofílica se torna progressivamente prejudicada e a contagem

leucocitária com maior dificuldade para controle com medicamentos mielossupressivos; e uma crise blástica, uma condição parecida com leucemia aguda na qual os blastos, mielóides ou linfóides, não conseguem se diferenciar (THIJSEN, et al., 1999).

1.2 – GENÉTICA MOLECULAR DA DOENÇA

1.2.1 - O CROMOSSOMO FILADÉLFIA

O cromossomo Filadélfia (Ph) foi detectado originalmente em 1960 por Nowell e Hungerford (1960), em análises de metáfases de cromossomos de pacientes portadores de LMC, como um cromossomo 22 encurtado (SAWYERS, 1999). Em seguida, Janet Rowley, com os avanços na técnica de análise por bandamento de cromossomos (DEININGER, 2008), demonstrou que o cromossomo Filadélfia era o resultado de uma translocação balanceada entre os cromossomos 9 e 22, denominada $t(9;22)(q34.1;q11.2)$, onde um cromossomo 22 derivado é significativamente menor (SAWYERS, 1999) (THIJSEN, et al., 1999) (figura 1).

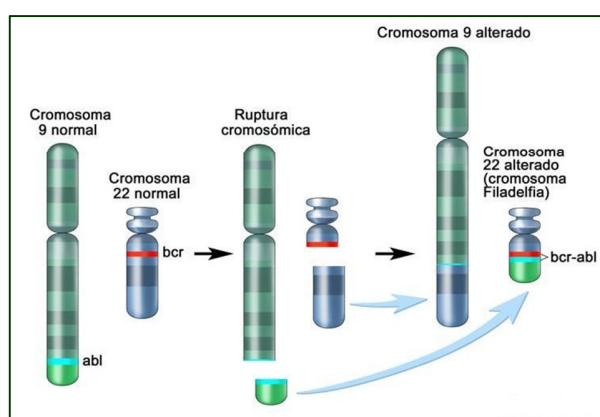


Figura 1: Representação esquemática da translocação entre os cromossomos 9 (em verde) e 22 (em azul) e formação do cromossomo Filadélfia (WINSLOW, 2010).

A descoberta do cromossomo Filadélfia (figura 2) e o seu consistente envolvimento na Leucemia Mielóide Crônica constituíram a primeira ocasião em que foi demonstrada a relação entre uma anormalidade citogenética e malignidade (GEARY, 2000).



Figura 2: Cariótipo parcial, mostrando a translocação $t(9;22)$ associada à LMC. A partir da esquerda: cromossomo 9, cromossomo 9 derivado, cromossomo 22 derivado (mais curto e conhecido como Filadélfia) e o cromossomo 22 (ETEN, 2010b).

O cromossomo Filadélfia é encontrado em células de linhagem mielóide, eritróide, megacariocitária e linfóide B, indicando que a leucemia mielóide crônica é uma doença da célula tronco hematopoética (SAWYERS, 1999). Entretanto, ele não é encontrado em células de tecidos não hematológicos, inclusive fibroblastos da medula óssea. Portanto, o cromossomo Ph é adquirido e não herdado através de linhagens celulares (ETEN, 2010b).

A estrutura do cromossomo Filadélfia resulta da translocação do gene *ABL* (também conhecido como *c-ABL*) no braço longo do cromossomo 9q34.1 para o braço

longo do cromossomo 22q11.2, criando um gene híbrido *BCR-ABL* (THIJSSEN, et al., 1999). Isoladamente, cada segmento do gene representa:

- O gene *c-ABL*: localizado no cromossomo 9 (9q34.1) é o homólogo celular humano do gene *Ablason* do vírus da leucemia murina. Possui 11 exons (com dois exons alternativos iniciais 1a e 1b) (figura 3) e codifica uma tirosina quinase não receptora que pode fosforilar resíduos de tirosina em proteínas celulares (THIJSSEN, et al., 1999) (ETEN, 2010b).

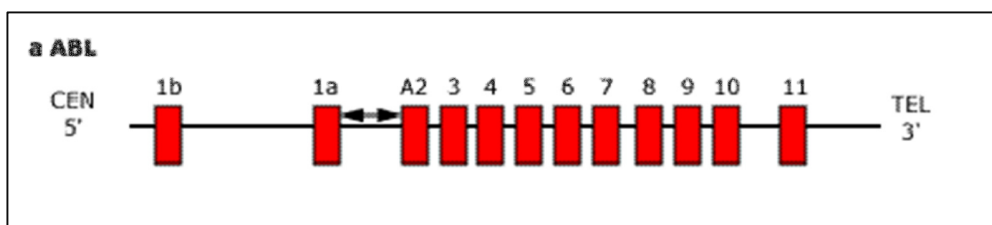


Figura 3: representação esquemática do gene *ABL* no cromossomo 9. A dupla seta indica o ponto de quebra habitual, entre o primeiro e o segundo exon. As marcações numéricas acima das caixas representam os exons e as linhas entre as caixas representam os introns. (ETEN, 2010b).

- Locus no cromossomo 22 (22q11.2), chamado *Breakpoint Cluster Region* (*BCR*): foi inicialmente identificado como uma região envolvida na translocação *BCR-ABL*. Em seguida, ficou demonstrado que a região *bcr* é parte de um gene, que passou a se chamar *BCR* e cujo produto é uma fosfoproteína citoplasmática denominada BCR. Cinco pequenos exons foram

inicialmente identificados na região *bcr* e denotavam os respectivos exons como b1 a b5. Atualmente eles são reconhecidos como exons 12 a 16 do gene *BCR* (figura 4) (THIJSEN, et al., 1999) (ETEN, 2010b). Sabe-se hoje que os pontos de quebra no cromossomo 22 estão agrupados em três regiões: região menor de quebra (*m-bcr*), região maior de quebra (*M-bcr*) e região micro (μ -*bcr*) (ETEN, 2010b).

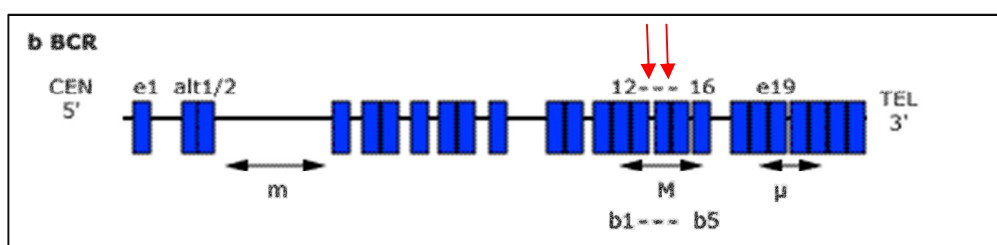


Figura 4: representação esquemática do gene *BCR* no cromossomo 22. As marcações numéricas acima das caixas representam os exons e as linhas entre as caixas representam os introns. As duplas setas indicam os pontos de quebra habituais. O ponto de quebra principal está indicado na região *M-bcr* (setas vermelhas) e pode ocorrer tanto entre os exons e13 e e14 como entre os exons e14 e e15 (b2 ou b3 na nomenclatura antiga) (ETEN, 2010b).

Na translocação clássica que forma o gene híbrido, uma quebra ocorre em um ponto qualquer na região anterior do exon a2 do gene *ABL* e, simultaneamente, na região maior de quebra do agrupamento gênico conhecido como *bcr* do gene *BCR*. Como resultado, uma porção do gene *ABL* é justaposta ao cromossomo 22 menor (o

22q- derivado, ou cromossomo Filadélfia) (figura 5). As moléculas de RNA mensageiro (m-RNA) transcritas a partir deste gene híbrido normalmente possuem uma de duas junções *BCR-ABL*: e13a2 (previamente designada b2a2) ou e14a2 (b3a2 na antiga nomenclatura). Ambas as moléculas de m-RNA *BCR-ABL* são traduzidas em uma oncoproteína de 210 kilodaltons, usualmente referida como p210^{*BCR-ABL*} (GOLDMAN E MELO, 2003). Não há evidência de que o tipo de junção encontrado possua qualquer significância prognóstica. O transcrito b3a2 é mais prevalente do que o b2a2 e a proteína correspondente, vinte e cinco aminoácidos maior do que a proteína codificada pelo transcrito b2a2 (THIJSSEN, et al., 1999).

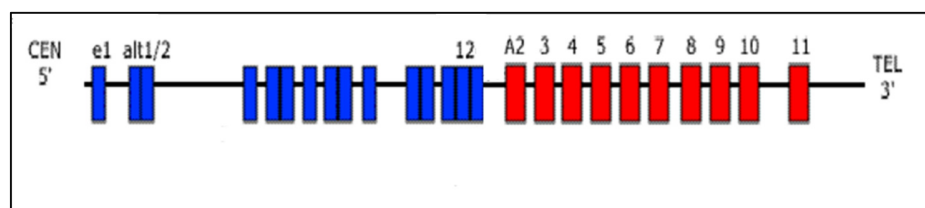


Figura 5: representação esquemática da fusão *BCR-ABL* (ETEN, 2010b).

Muitos pacientes com leucemia mielóide crônica e cerca de um terço dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda do tipo B, Filadélfia positiva (LLA-B Ph⁺), irão apresentar transcritos híbridos da proteína p210 do tipo b3a2 ou b2a2, como descrito acima. Entretanto, em dois terços dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda do tipo B, Filadélfia positiva, e em raros casos de leucemia mielóide crônica, o ponto de quebra no *BCR* localiza-se entre os exons e1 e e2 (região menor do ponto de quebra no bloco *BCR* ou *m-bcr*), o qual gera um transcrito e1a2 que se traduz numa

proteína p190^{BCR-ABL} de 190 kilodaltons (MELO, 1996) (RONY, et al., 2008). Uma terceira região de quebra no gene *BCR* (μ -*bcr*) originando uma proteína híbrida de 230 kilodaltons (p230^{BCR-ABL}) é encontrada em raros casos de leucemia mielóide crônica, denominada leucemia mielóide crônica neutrofílica (“LMC-N”) (figura 6) (PANE, et al., 1996) (DENINGER, et al., 2000) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).

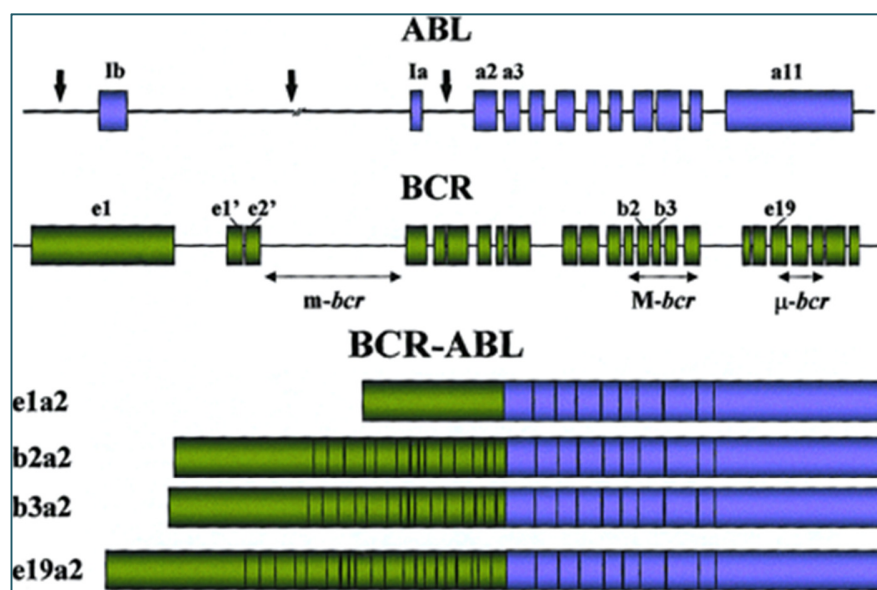


Figura 6: representação esquemática do gene *ABL* no cromossomo 9 (parte superior da figura, em azul) e do gene *BCR* no cromossomo 22 (em verde). Os exons designados como b2 e b3 correspondem, respectivamente, aos exons e13 e e14. Estão ilustrados, de forma esquemática, os transcritos híbridos (*BCR-ABL*) para os pontos de quebra M-, m- e μ -*bcr*, enquanto os produtos das translocações estão apresentados à esquerda (DENINGER, et al., 2000).

1.2.2 – O PRODUTO DA TRANSLOCAÇÃO RECÍPROCA

O produto da translocação recíproca no cromossomo 9 derivado, der(9), é um gene híbrido que pode gerar uma proteína também híbrida ABL-BCR. Entretanto, a expressão inconsistente do gene *ABL-BCR* em pacientes com leucemia mielóide crônica, juntamente com dados de sobrevida em pacientes *ABL-BCR* negativos, sugerem que este produto não desempenha um papel maior na patogênese da doença (MELO, et al., 1993) (KREIL, et al., 2007).

1.2.3 – O ONCOGENE *BCR-ABL*

Inúmeros modelos experimentais em animais estabeleceram uma relação causal entre *BCR-ABL* e leucemia mielóide crônica (THIJSEN, et al., 1999). A proteína híbrida BCR-ABL contém todo o domínio catalítico tirosina quinase do gene *c-ABL* e possui constitutivamente um aumento de atividade tirosina quinase relativa a este gene (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). Células que expressam *BCR-ABL* possuem níveis aumentados de proteínas com resíduos de tirosina fosforilados e ativação aberrante de inúmeras vias de sinalização celular, algumas das quais foram diretamente implicadas na patogenia da doença (THIJSEN, et al., 1999) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).

Entretanto, o papel principal da tirosina quinase BCR-ABL na patogênese da leucemia mielóide crônica foi estabelecido pelo efeito terapêutico eficaz de moléculas inibidoras da tirosina quinase ABL. Inibidores específicos da tirosina quinase BCR-ABL diminuem a proliferação celular de células que expressam *BCR-ABL* in vitro e possuem mínimo efeito em células normais (CARROLL, et al., 1997).

1.3 – BIOLOGIA CELULAR DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

1.3.1 – ANORMALIDADES CELULARES

Embora a diferenciação mielóide não esteja prejudicada na leucemia mielóide crônica, existem diferenças entre a hematopoese em controles normais e pacientes que, em conjunto, podem contribuir para o fenótipo da doença (CARROLL, et al., 1997).

A aquisição do cromossomo Filadélfia por uma célula tronco hematopoética é, provavelmente, o evento inicial da leucemia mielóide crônica (GOLDMAN E MELO, 2003). O clone leucêmico parece ter vantagens proliferativas, porque muitos pacientes exibem predominantemente metáfases Filadélfia positivas (90 a 100%) na medula óssea ao diagnóstico (THIJSEN, et al., 1999). Entretanto, o longo período de latência na leucemia mielóide crônica sugere que a magnitude relativa desta vantagem é muito pequena, como evidenciado pelas seguintes observações:

- Células tronco hematopoéticas normais persistem na medula óssea de pacientes com leucemia mielóide crônica (KANTARJIAN, et al., 1991);
- Pacientes diagnosticados precocemente no curso da doença exibem significativa hematopoese Filadélfia negativa residual (LISKER, et al., 1980);

As células progenitoras na leucemia mielóide crônica parecem possuir uma alteração no balanço entre a diferenciação e a auto-renovação, que favoreceria a diferenciação, uma anormalidade denominada “maturação discordante” (STRIFE, et al., 1988). Além disso, linhagens de células hematopoéticas dependentes de citocinas e que expressam *BCR-ABL* estão protegidas do processo de morte celular programada (apoptose), mesmo quando retirada a fonte de citocina (ETEN, 2010a). Alterações no

processo de aderência ao estroma da medula óssea são também observadas e podem, em parte, contribuir para o aumento da circulação e proliferação desregulada de células hematopoéticas progenitoras na leucemia mielóide crônica (ETEN, 2010a). Os mecanismos implicados na transformação maligna induzida pela proteína BCR-ABL são mostrados na figura 7.

Finalmente, o clone maligno na leucemia mielóide crônica é geneticamente instável e adquire muitas anormalidades genéticas durante a progressão da fase crônica para a fase denominada crise blástica. Alguns estudos sugerem que a proteína BCR-ABL poderia diretamente induzir a instabilidade cariotípica (LANEUVILLE, et al., 1992). Um aumento na frequência de mutações pontuais é também observada em linhagens celulares que expressam *BCR-ABL* (ETEN, 2010a).

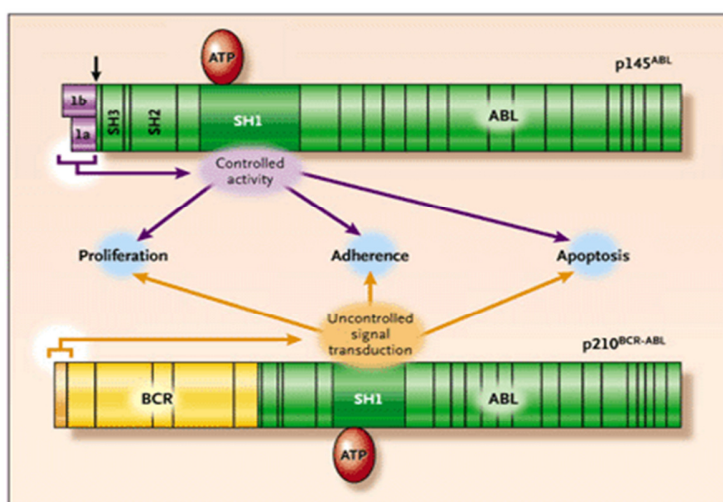


Figura 7: Regulação fisiológica pela proteína normal ABL e desregulação pelo *BCR-ABL* de processos celulares chave como proliferação, aderência e apoptose (GOLDMAN E MELO, 2003).

1.3.2 – PROPRIEDADES DA PROTEÍNA HÍBRIDA BCR-ABL

A proteína originária do cromossomo Filadélfia, a proteína híbrida BCR-ABL é a causa fundamental de todas as anormalidades observadas nas leucemias Filadélfia positivas (DENINGER, et al., 2000). O entendimento das funções dessa proteína, assim como daquelas codificadas pelos genes normais envolvidos na translocação Filadélfia, *ABL* e *BCR*, são essenciais para elucidar a patofisiologia dessas leucemias (DENINGER, et al., 2000).

As proteínas ABL são codificadas pelo gene *ABL* localizado no cromossomo 9 e diferem entre si pelo exon que codifica a região N-terminal (região cap) que pode se apresentar em duas isoformas diferentes (1a e 1b). Ligação covalente da proteína do tipo 1b a um ácido graxo miristoil a diferencia do tipo 1a (THIJSEN, et al., 1999). As proteínas c-ABL são semelhantes às proteínas tirosina quinase não receptoras da família SRC (sarcoma aviário) e possuem domínios equivalentes a alguns dos domínios daquelas proteínas, como SH1 (SRC Homology 1), SH2 e SH3 (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). O domínio SH1 é responsável pela atividade tirosina quinase. As proteínas ABL são capazes de fosforilar resíduos de tirosina em proteínas celulares e possuem função na regulação do ciclo celular, provavelmente como um regulador negativo do crescimento celular (DENINGER, et al., 2000) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). A figura 8 (página 12) mostra a analogia entre a proteína BCR-ABL e as proteínas SRC.

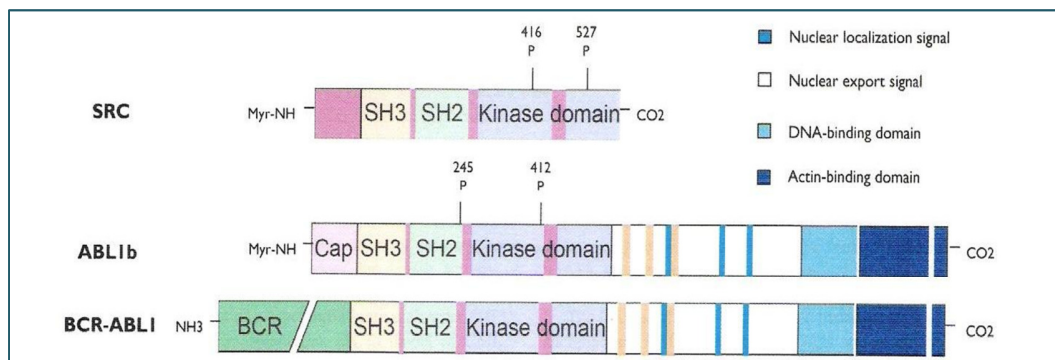


Figura 8: diagrama mostrando analogia entre a proteína BCR-ABL e proteínas SRC. (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).

O produto do gene *BCR*, por sua vez, é uma fosfoproteína e possui diversos domínios funcionalmente conhecidos. Na sequência codificada pelo primeiro exon há uma região da proteína responsável pela dimerização da molécula (região de dobra ou domínio “coiled-coil”). Uma região intermediária que possui um resíduo de tirosina essencial para ligação de proteínas adaptadoras, como as proteínas ligantes de fatores de crescimento 2. Uma região terminal com atividade GTPase sobre proteínas do ciclo celular e necessária para interação com proteínas que possuam domínios SH2, inclusive o próprio ABL (THIJSEN, et al., 1999) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).

Existem diferentes tipos de proteínas híbridas BCR-ABL, geradas pela translocação do cromossomo Filadélfia, conforme o local de quebra no cromossomo 22, como foi visto anteriormente (MELO, 1996) (DENINGER, et al., 2000). As três principais formas de BCR-ABL (proteínas p190, p210 e p230) possuem a totalidade dos exons do gene *ABL*, incluindo todos os domínios catalíticos tirosina quinase,

exceto pela sequência codificada pelo primeiro exon (figura 9) (FADERL, et al., 1999) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). Todas possuem também o exon da porção *BCR* responsável pela dimerização da molécula (FADERL, et al., 1999). Todas possuem ainda, atividade tirosina quinase aumentada em relação ao *c-ABL*, devido à adição da sequência codificada pelo exon 1 do *BCR* ao *ABL* (ETEN, 2010a). A diferença de atividade tirosina quinase das proteínas BCR-ABL entre as isoformas, deve ser responsável em parte, pelos diferentes tipos de leucemias encontrados (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009) (ETEN, 2010a).

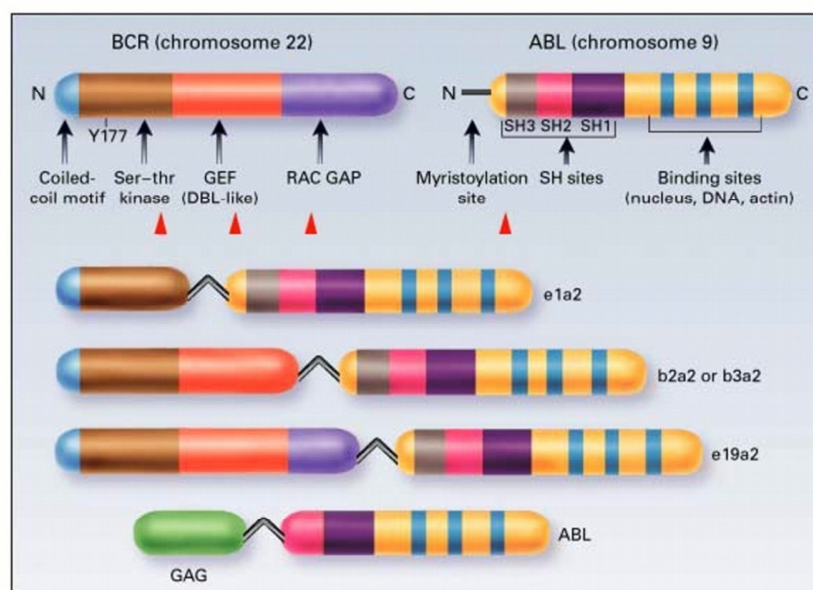


Figura 9: representação esquemática dos domínios funcionais dos produtos gênicos *BCR* e *ABL*, assim como os das diferentes proteínas híbridas BCR-ABL. O domínio SH1 é o responsável pela atividade tirosina quinase e está presente em todos os derivados (FADERL, et al., 1999).

O modo preciso de ativação da atividade quinase do ABL pelo BCR não é conhecido, mas é possível haver distintos mecanismos, incluindo a oligomerização do BCR-ABL via domínio “coiled-coil” ou a interação do BCR com o domínio SH2, bloqueando a ligação de um eventual inibidor do ABL (ETEN, 2010a).

A atividade anormal tirosina quinase da proteína híbrida BCR-ABL leva à ativação de vias de sinalização intracelulares que promovem:

- Transformação pelo BCR-ABL: As proteínas BCR e ABL não possuem qualquer propriedade oncogênica intrínseca e não são capazes de transformar células (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009) (ETEN, 2010a). Em contraste, a proteína BCR-ABL ganhou a habilidade para transformar linhagens celulares, demonstrando que se trata de um oncogene clássico (FADERL, et al., 1999). Todas as formas de BCR-ABL podem transformar linhagens celulares linfóides e mielóides dependentes de citocinas, em linhagens independentes desses mediadores celulares para sobrevivência ou proliferação (ETEN, 2010a).
- Atividade Tirosina Quinase: a atividade tirosina quinase do ABL é absolutamente necessária para transformação induzida pelo BCR-ABL (ETEN, 2010a). Em função disso, ela se tornou um alvo atrativo e racional para tratamento de leucemias Filadélfia positivas (CARROLL, et al., 1997). Um destes compostos é o mesilato de imatinibe, comercialmente conhecido como Glivec® (ETEN, 2010a).
- Vias de Sinalização: BCR-ABL é uma tirosina quinase ativa e constitutiva e induz fosforilação de um grande número de proteínas celulares nas células hematopoéticas (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). Como resultado,

um grupo diverso de vias de sinalização intra-celulares é ativado pelo BCR-ABL, em parte através da indução de complexos protéicos entre tirosina – proteínas fosforiladas e proteínas contendo grupamentos SH2. Algumas destas vias se sobrepõem com sinais induzidos por citocinas hematopoéticas, como a interleucina-3 (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009) (ETEN, 2010a).

- Proliferação: BCR-ABL ativa p21 RAS e a vias subsidiárias que provavelmente desempenham papéis na mitogênese (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). A atividade de sinalização de algumas proteínas do grupo Ras requer associação de proteínas da membrana plasmática. Isto, por sua vez, requer ligação de um grupo farnesyl à proteína, reação catalisada pela enzima farnesyl transferase (alvo terapêutico em estudo) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).
- Apoptose: A atividade anti-apoptótica do BCR-ABL é muito pouco conhecida. O BCR-ABL bloqueia a via de morte celular programada que envolve o citocromo cromossômico e ativação de caspases, com interação de múltiplas outras vias de sinalização (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009) (ETEN, 2010a).
- Adesão celular: As células da leucemia mielóide crônica expressam uma beta integrina variante, que inibe a adesão celular ao estroma da medula óssea, que não é encontrada em células normais (DENINGER, et al., 2000). Esta característica seria uma forma de escapar do controle negativo da proliferação celular, que o processo de adesão proporciona, em condições normais (DENINGER, et al., 2000).

1.4 – ASPECTOS CLÍNICOS DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A incidência mundial da leucemia mielóide crônica é de 1 a 2 casos para cada grupo de 100 mil habitantes por ano e representa aproximadamente 15% de todas as leucemias em humanos (VARDIMAN, et al., 2008) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). A doença apresenta discreto predomínio em homens e possui como único fator de risco conhecido, exposição à radiação ionizante (FADERL, et al., 1999) (LICHTMAN e LIESVELD,2006). A mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). Casuísticas nacionais mostram mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes com leucemia mielóide crônica entre 40 e 46 anos, nos anos de 2005 e 2006 (CAMPOS, et al., 2006).

1.4.1 – ACHADOS NA APRESENTAÇÃO

Vinte a 50% dos pacientes são assintomáticos e podem ter o diagnóstico estabelecido de forma fortuita, em exames de controle (SAVAGE, et al., 1997 b) (FADERL, et al., 1999). Entre os pacientes sintomáticos, os sintomas sistêmicos (indisposição, astenia, perda ponderal, sudorese), plenitude abdominal e episódios hemorrágicos, devidos a disfunção plaquetária, são comuns (SAVAGE, et al., 1997 b) (FADERL, et al., 1999).

Dor abdominal e desconforto no quadrante superior esquerdo (algumas vezes referidas ao ombro esquerdo), além de saciedade precoce, podem ser devidos a esplenomegalia com ou sem perisplenite e/ou infarto esplênico. Dores ósseas (esterno)

devidas à expansão mielóide é vista algumas vezes. Artrite gotosa aguda pode estar presente (hiperuricemia) (SAVAGE, et al., 1997 b) (FADERL, et al., 1999).

Outros achados freqüentes incluem esplenomegalia (48 e 76%), anemia (45 e 62%), contagem leucocitária acima de 100 mil/mm³ (52 e 72%) e contagem plaquetária acima de 600 a 700 mil/mm³, observada em 15 a 34% dos pacientes (SAVAGE, et al., 1997 b) (FADERL, et al., 1999) (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (BAIN, 2005).

O sangue periférico, tipicamente, mostra a presença de leucocitose e a contagem diferencial de leucócitos exibe a presença de, virtualmente, todas as células da linhagem neutrofílica, de mieloblastos a neutrófilos maduros. Basofilia e eosinofilia absolutas são achados quase universais (BAIN, 2005) (LICHTMAN e LIESVELD, 2006).

A avaliação da medula óssea em pacientes com leucemia mielóide crônica em fase crônica, por aspiração e biópsia, mostra hiperplasia granulocítica que é um achado não diagnóstico. Outro achado não específico é a presença de aumento da fibrose reticular e vascularidade (SAWYERS, 1999).

Classicamente, a doença evolui em três fases: crônica (FC), acelerada (FAC) e crise blástica (CB) (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (CALABRETTA e PERROTTI, 2004).

1.4.2 – DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de leucemia mielóide crônica é estabelecido pela demonstração do cromossomo Filadélfia (figura 2, página 3) através de citogenética convencional, do gene híbrido *BCR-ABL* através de análise por Hibridação in situ por fluorescência (FISH – *Fluorescence In Situ Hybridization*) ou através da demonstração do RNA

mensageiro (m-RNA) correspondente ao gene híbrido *BCR-ABL* por reação em cadeia de polimerase de transcrição reversa (RT-PCR) (VARDIMAN, et al., 2008).

A análise citogenética em metafases coradas por bandas pelo método de Giemsa, em cromossomos metafásicos de células da medula óssea ou de sangue periférico é, provavelmente, o método diagnóstico mais empregado (ETEN, 2010b). Entretanto, esta técnica requer cultura de células *in vitro*, o que leva tempo e é trabalhoso, possui um limite de detecção de cerca de 5% de células Ph positivas na população de células normais e pode apresentar resultado falso negativo em rearranjos complexos de cromossomos. Por estas razões, a análise citogenética convencional tem sido superada por novos métodos (ETEN, 2010b).

A análise de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) emprega grandes sondas de DNA ligadas a substâncias fluorescentes. Permite a detecção direta da posição cromossômica dos genes *BCR* e *ABL*, quando empregado em preparações metafásicas. Pode também ser empregada em células em intérfase da medula óssea ou de sangue periférico, nas quais a co-localização das sondas do *BCR* e do *ABL* é indicativa da presença do gene híbrido *BCR-ABL* (figura 10, página 19) (LE GOUILL, et al., 2000) (CAMPOS, et al., 2006). A especificidade do FISH metafásico é algo maior que a CTG para a detecção do cromossomo Filadélfia e permite a identificação fácil dos rearranjos cromossômiais complexos que mascaram a t(9;22). A especificidade do FISH interfásico é menor, para aproximadamente 10%, devido aos resultados falso-positivos pela co-localização coincidente de genes *BCR* e *ABL* não ligados (fundidos) no núcleo interfásico (LE GOUILL, et al., 2000).

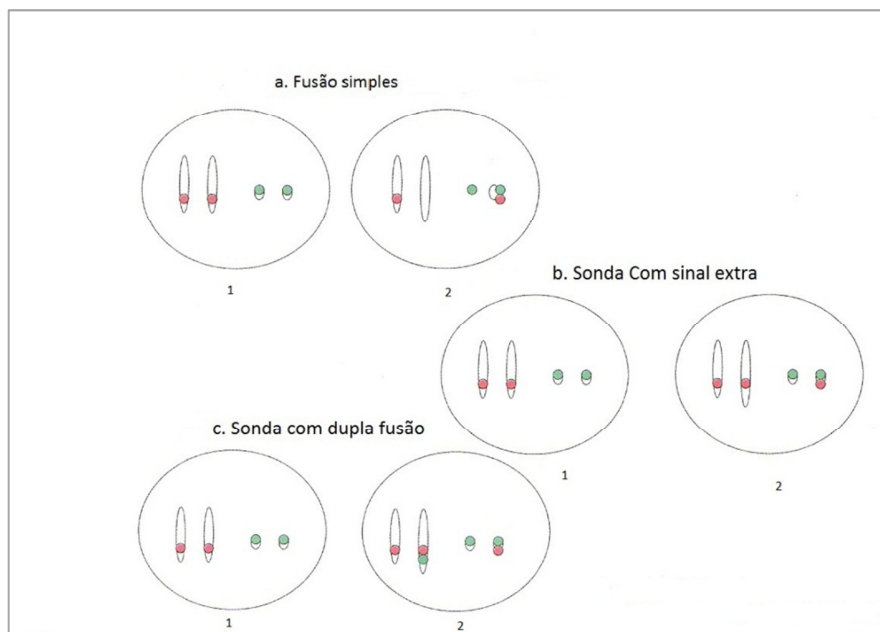


Figura 10: representação esquemática da sonda FISH: 1 = célula normal; 2 = célula com rearranjo *BCR-ABL*; a: sonda de fusão simples; b: sonda com sinal extra; c: sonda de dupla fusão. Vermelho: *ABL*; verde: *BCR* (CAMPOS, et al., 2006) (adaptado).

A reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) é uma técnica altamente sensível que emprega sondas específicas para amplificar um fragmento de DNA, a partir de um RNA mensageiro transcrito do gene *BCR-ABL* (ETEN, 2010b). Pode detectar vários tipos de fusão, dependendo da combinação de sondas utilizadas. O uso de metodologia Nested e reações sequenciais de PCR faz a técnica extremamente sensível, com capacidade de detecção de uma célula Filadélfia positiva em 10^5 a 10^6 células normais (HUGHES, et al., 1991). Por ser de baixo custo, altamente sensível e menos trabalhoso está se tornando o teste de escolha para

diagnóstico de leucemias Filadélfia positivas (GOLDMAN, et al., 1999). A técnica pode ser utilizada com metodologia quantitativa (RQ-PCR) e pode ser utilizada para monitorização de tratamento ou detecção de doença residual mínima após transplante de medula óssea (MENSINK, et al., 1998) (ETEN, 2010b).

A grande maioria de pacientes com leucemia mielóide crônica (90 a 95%) apresenta o cromossoma Filadélfia, isto é, apresenta a translocação t(9;22)(q34.1;q11.2), ao diagnóstico. Alguns da minoria restante possuem translocações variantes, como translocações complexas envolvendo outros cromossomos, como por exemplo, t(9;14;22). O restante possui translocações crípticas do braço longo do cromossomo 9 (9q34) e 22 (22q11.2) que não podem ser identificadas pela citogenética convencional de rotina. Estes necessitam de análise por FISH para identificar o gene híbrido *BCR-ABL*, ou análise por RT-PCR para identificar o m-RNA híbrido *BCR-ABL* (SAVAGE, et al., 1997 b).

1.4.3 - AVALIAÇÃO DE PROGNÓSTICO

Esforços têm sido feitos para identificar pacientes que possuam prognóstico desfavorável ao diagnóstico. O mais forte e único indicador de desfechos em pacientes com leucemia mielóide crônica é o estágio da doença ao diagnóstico. Pacientes em fase crônica podem ter anos de controle da doença com tratamento adequado, enquanto aqueles em fase acelerada ou crise blástica possuem um prognóstico muito ruim (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (CALABRETTA e PERROTTI, 2004) (LICHTMAN e LIESVELD, 2006).

O risco relativo de progressão e óbito em fase crônica precoce pode ser estimado pelo uso de alguns escores clínicos. Entre eles, o escore de Sokal (SOKAL, et al., 1984) é um dos mais empregados. O escore identifica quatro variáveis clínicas: idade, tamanho do baço, percentual de blastos e contagem plaquetária em sangue periférico. As três primeiras comportam-se como variáveis contínuas, com pior prognóstico em valores mais elevados (SOKAL, et al., 1984). Outro exemplo é o escore de Hasford, ou Euro score, que leva em consideração a eosinofilia e basofilia em sangue periférico, além das variáveis observadas no escore de Sokal (HASFORD, et al., 1998) (BONIFAZI, et al., 2000) (tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Cálculo do risco relativo na leucemia mielóide crônica

	Sokal	Hasford
Idade	$0.116 \times (\text{idade} - 43.4)$	0.666, se idade ≥ 50
Baço	$0.0345 \times (\text{baço} - 7.51)$	$0.042 \times \text{baço}$
Plaquetas $\times 10^9/L$	$0.188 \times [(\text{plaq} \div 700) - 0.563]$	1.0956, se $\text{plaq} \geq 1500 \times 10^9/L$
Mieloblastos em SP, %	$0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	$0.0584 \times \text{blastos}$
Basófilos em SP, %	NA	0.20399, se basófilos $> 3\%$
Eosinófilos SO, %	NA	$0.0413 \times \text{eosinófilos}$

NA: não se aplica; SP: sangue periférico. Baço = cms abaixo do rebordo costal

Tabela 2: Risco relativo na leucemia mielóide crônica: categorias de risco.

Categoria de Risco	Sokal	Hasford
Baixo Risco	< 0,8	≤ 780
Risco Intermediário	0,8 a 1,2	781 a 1480
Alto Risco	> 1,2	> 1480

O risco relativo calculado através dos escores apresentados acima, pode ser feito, diretamente, através de sítios da internet, como o do European Leukemia-Net, disponibilizado no endereço:

http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/

1.4.4 - PROGRESSÃO DA DOENÇA

Após um período de tempo, que pode variar de três a cinco anos, a leucemia mielóide crônica evolui da fase crônica (FC) para um período de doença mais avançada e de difícil controle, chamada de Fase Acelerada (FAC), e desta para a Crise Blástica (CB) (LICHTMAN e LIESVELD, 2006) (VARDIMAN, et al., 2008). A evolução da fase crônica diretamente para a crise blástica pode ocorrer algumas vezes (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008).

A progressão está relacionada com a aquisição de anormalidades citogenéticas adicionais, que podem estar presentes em mais de 80% dos pacientes em crise blástica e fase acelerada (FADERL, et al., 1999) (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (CALABRETTA e PERROTTI, 2004). Estas anormalidades são conhecidas como “evolução clonal”, que é um reflexo da instabilidade genética que

caracteriza a transição para a leucemia mielóide crônica em fase avançada (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009). As anormalidades citogenéticas mais comuns encontradas em pacientes com evolução clonal são a trissomia do cromossomo 8 (34%), isocromossomo do braço longo do cromossomo 17 (20%), duplicação do cromossomo Filadélfia (38%). Outras aberrações, como trissomia 19, trissomia 21, trissomia 17 e deleção 7 são descritas em menos de 10% dos casos de evolução clonal (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (CALABRETTA e PERROTTI, 2004) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009).

1.4.4.1 – FASE ACELERADA (FAC)

As características que sinalizam a conversão da fase crônica para a fase acelerada incluem o surgimento de febre inexplicada, dores ósseas, astenia, sudorese noturna, perda de peso, perda da sensação de bem estar, artralgias e desconforto em quadrante superior esquerdo do abdome, relacionada com aumento do baço ou infartos (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004). Estes sinais podem ocorrer semanas antes de que alterações laboratoriais possam ser observadas (LICHTMAN e LIESVELD,2006). Os sintomas se acentuam e se tornam de difícil controle com medicamentos. A esplenomegalia é progressiva e o surgimento de anemia é comum. A diferenciação neutrofílica se torna progressivamente prejudicada e o número de leucócitos de difícil controle com agentes mielossupressores (SAWYERS, 1999) (LICHTMAN e LIESVELD,2006).

Evolução clonal citogenética é um dos critérios utilizados para definição de fase acelerada, que ocorre em 20 a 40% dos pacientes. Entretanto, em aproximadamente 50 a 70% dos casos, a transformação ocorre sem evolução clonal (CORTES e

KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004). Pacientes que possuem a evolução clonal como único critério para diagnóstico de fase acelerada, possuem respostas ao tratamento significativamente melhores comparadas aos pacientes que possuem outros critérios para definição dessa fase da doença, com ou sem evolução clonal (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004).

Diversas definições de fase acelerada foram descritas nos últimos vinte anos. As mais utilizadas são apresentadas na tabela 3 (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008).

Tabela 3: Classificações da leucemia mielóide crônica em fase acelerada

	OMS	MDACC
Blastos (%)	10-19	≥ 15
Blastos + Promielócitos (%)	NA	≥ 30
Basófilos (%)	≥ 20	≥ 20
Plaquetas ($n \times 10^3/\text{mm}^3$)	< 100 ou > 1.000	< 100
Citogenética	EC	EC
Outros	Proliferação de megacariócitos e fibrose	NA

MDACC: M.D. Anderson Cancer Center (CORTES e KANTARJIAN, 2003); OMS: Organização Mundial da Saúde (VARDIMAN, et al., 2008); NA: não se aplica; EC: evolução clonal. Fase acelerada é definida se houver uma ou mais das características listadas.

A utilização de vários critérios diagnósticos no julgamento de resultados de tratamentos torna a interpretação difícil. Exemplos dessa situação foram ressaltados por estudos que reclassificaram pacientes de acordo com dados de apresentação, em fases diferentes (se utilizado um ou outro critério) e mostraram desfechos também diferentes (SAVAGE, et al., 1997 a) (CORTES, et al., 2006). O termo *Will Rogers Phenomenon*, ou migração de estágio, tem sido usado para descrever este efeito de mover um subgrupo de pacientes que possuem um prognóstico inferior no grupo de pacientes de baixo risco (no caso, fase crônica) para um grupo de alto risco (no caso, fase acelerada), onde eles passam a fazer parte de um subgrupo com melhor prognóstico dentro da última coorte de pacientes (GILES, et al., 2004) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). Essas e outras observações ressaltam a importância de se desenvolver e adotar critérios diagnósticos uniformes para fase acelerada como degrau crítico na avaliação de estratégias prognósticas e terapêuticas para esses pacientes (GILES, et al., 2004). Novos critérios têm sido propostos (SAVAGE, et al., 1997 a) e aguardam tempo adequado de observação e aplicabilidade para sua utilização.

1.4.4.2 – CRISE BLÁSTICA

A crise Blástica (CB) é um evento sinistro na evolução da leucemia mielóide crônica, de difícil tratamento e que se apresenta, clinicamente, de forma semelhante à leucemia aguda, com infecções, fenômenos hemorrágicos, sintomas de anemia, dores ósseas e perda ponderal. Caracteriza-se pela presença de 30% ou mais de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, ou ainda, pela presença de doença extra-medular (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (CALABRETTA e

PERROTTI, 2004). A Organização Mundial da Saúde estabelece critérios para definição de crise blástica com número inferior de blastos (20% ou mais) (VARDIMAN, et al., 2008), o que deve ser levado em consideração na análise de resultados de tratamentos e na avaliação prognóstica destes pacientes. O estudo de Cortes (2006) mostrou que pacientes com blastos entre 20% e 29% têm resposta citogenética e sobrevivência significativamente melhores que pacientes com número de blastos acima de 30% (CORTES, et al., 2006).

Uma consideração constante no tratamento de pacientes em fase crônica de leucemia mielóide crônica é o receio de início súbito de crise blástica, um evento que pode não permitir intervenção terapêutica em tempo hábil (JABBOUR, et al., 2006). O início súbito é definido como o início de crise blástica dentro de três meses após a documentação de resposta hematológica completa ao tratamento (GILES, et al., 2004).

O prognóstico geral da crise blástica é ruim, com sobrevida mediana de 3 a 12 meses (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004). Cerca de 50% dos pacientes apresentam fenótipo mielóide, 25% apresentam fenótipo linfóide e 25% possuem fenótipo indiferenciado (GRIFFIN, et al., 1983). Na crise blástica mielóide a transformação pode ocorrer em múltiplas linhagens ou predominar em uma linhagem: mieloblástica, eosinofílica, basofílica, monocítica, megacariocitária, eritroblástica ou combinação destas (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). A crise blástica linfóide (CBL) pode surgir de forma súbita, sem ser precedida pela fase acelerada e nela geralmente não ocorre displasia nem basofilia (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). A crise blástica linfóide mais freqüente é a de células B

precursoras ou comum, sendo raramente de célula T (BAIN, 2005) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008). Pacientes que possuem fenótipo linfóide tendem a ser mais jovens do que os pacientes que possuem crise blástica de fenótipo mielóide (WADHWA, et al., 2002).

Dois terços dos pacientes em crise blástica apresentam evolução clonal no momento do diagnóstico (WADHWA, et al., 2002). Anormalidades citogenéticas adicionais podem ocorrer meses antes da crise blástica, sendo as mais frequentes: +8(34%), +Ph(31%), i(17q) (21%), +19(13%), -Y(9%), +21(7%), +17(6%), -7(5%) (DENINGER, et al., 2000). Outras características, que são associadas com pior prognóstico, além do imunofenótipo, incluem a evolução clonal, número de blastos na medula óssea acima de 50% e contagem plaquetária inferior a 50.000/mm³ (WADHWA, et al., 2002).

1.4.5 – DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Existem várias outras doenças que se assemelham clinicamente à leucemia mielóide crônica, que podem ser incorretamente diagnosticadas como LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA e que dela se diferenciam ao nível da genética molecular. As principais são:

- Reação Leucemóide: condição em que ocorre elevada contagem de leucócitos com neutrofilia e desvio para a esquerda, usualmente em resposta a infecção (BAIN, 2005).
- Leucemia Mielomonocítica Juvenil (LMMJ): doença fatal e rara, própria da infância e adolescência, caracterizada pela combinação de palidez, febre, rash

cutâneo, hepato esplenomegalia e linfadenopatia. Apresenta-se com cariótipo normal, ao contrário da leucemia mielóide crônica (Filadélfia positiva) (EMANUEL, 2008).

- Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC): atualmente classificada pela Organização Mundial da Saúde como um membro das doenças mieloproliferativas / mielodisplásicas, já que apresenta características de ambas as condições (SWERDLOW, et al., 2008). Caracterizada pela produção excessiva de monócitos diferenciados e, algumas vezes, neutrófilos displásicos, frequentemente acompanhada de anemia e/ou trombocitopenia. Os exames genéticos não demonstram evidência de *BCR-ABL*, do cromossomo Filadélfia ou de seus produtos (SWERDLOW, et al., 2008).
- Leucemia Mielóide Crônica Atípica: trata-se de neoplasia mielodisplásica / mieloproliferativa, com características de displasia e de proliferação mielóide, simultaneamente (SWERDLOW, et al., 2008). Não possui evidência da presença de cromossomo Filadélfia ou de seus produtos.
- Leucemia Neutrofílica Crônica: caracterizada por hiperplasia granulocítica diferenciada ou madura em sangue periférico e medula óssea, além de ausência do cromossomo Filadélfia (REILLY, 2002) (SWERDLOW, et al., 2008). Não há positividade para *BCR-ABL* e seus produtos.
- Leucemia Eosinofílica Crônica: doença mieloproliferativa clonal rara caracterizada pela produção excessiva de eosinófilos de aparência normal na medula óssea, com proliferação no sangue e infiltração de órgãos, resultando

em dano à sua função (BAIN, 2003) (SWERDLOW, et al., 2008). Não é identificado gene *BCR-ABL* ou seus produtos, nesta condição.

- Outras doenças mieloproliferativas crônicas: mielofibrose primária, policitemia vera e trombocitemia essencial podem apresentar algumas características clínicas da leucemia mielóide crônica, mas são *BCR-ABL* negativas (SWERDLOW, et al., 2008) e não responderão ao tratamento com mesilato de imatinibe. Entretanto, exames de RT-PCR sensíveis para detecção de *BCR-ABL* têm demonstrado que este produto pode ser detectado em baixos níveis em aproximadamente 50% de pacientes portadores de trombocitemia essencial Filadélfia negativos. Estes indivíduos não possuem curso clínico considerado muito diferente da clássica trombocitemia essencial (BLICKSTEIN, et al., 1997) e não devem ser identificados como portadores de leucemia mielóide crônica. O significado do transcrito *BCR-ABL*, neste cenário, não está claro.
- Outras doenças malignas Filadélfia positivas: o cromossomo Filadélfia pode ser identificado em 20 a 30% de adultos com Leucemia Linfóide Aguda de precursores de células B, cinco a 10% das Leucemia Linfóides Agudas da infância, e cerca de 1% de Leucemias Mielóides Agudas de adultos (WESTBROOK, et al., 1992). Alguns destes pacientes, provavelmente sejam portadores de leucemia mielóide crônica em crise blástica, mas outros podem representar leucemias de novo. O cromossomo Filadélfia tem sido raramente relatado em outras doenças malignas hematológicas, como mieloma múltiplo e linfoma não Hodgkin de células B (MARTIAT, et al., 1990) (MITANI, et al., 1990).

1.5 - TRATAMENTO

1.5.1 – HISTÓRICO

O tratamento da leucemia mielóide crônica desenvolveu-se lentamente. Arsênio foi utilizado em dois pacientes com leucemia em 1865 (GEARY, 2000) (DEININGER, 2008). Em 1920, irradiação esplênica foi introduzida para alívio de sintomas (GEARY, 2000) (DEININGER, 2008). Controle efetivo das contagens celulares em sangue periférico foi possível com uso de bussulfan em 1959 e somente dez anos mais tarde, a hidroxiuréia foi empregada com o mesmo propósito, proporcionando melhor tolerabilidade (DEININGER, 2008). Em meio aos anos 70, um marco importante no tratamento da leucemia mielóide crônica foi alcançado, quando foi relatado o desaparecimento do cromossomo Filadélfia em pacientes que se submeteram a transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (DEININGER, 2008), representando os primeiros casos de cura da doença. Logo em seguida, o uso de interferon alfa mostrou induzir respostas citogenéticas completas e duráveis, além de sobrevida longa, embora numa proporção pequena de pacientes (GEARY, 2000) (DEININGER, 2008)

Em 1992, cientistas da indústria farmacêutica conhecida como Ciba-Geigy sintetizaram um potente inibidor da enzima ABL que foi chamado inicialmente GCP57148B e em seguida STI57148B. Hoje o medicamento é comercializado com o nome de mesilato de imatinibe (DEININGER, 2008). Estudos clínicos foram iniciados e rapidamente estabeleceram a atividade do composto em pacientes portadores de leucemia mielóide crônica e revolucionaram o seu tratamento (DRUKER, et al., 2001)

(KANTARJIAN, et al., 2002). A figura 11 mostra os principais marcos na história da doença (HEHLMANN, et al., 2007).

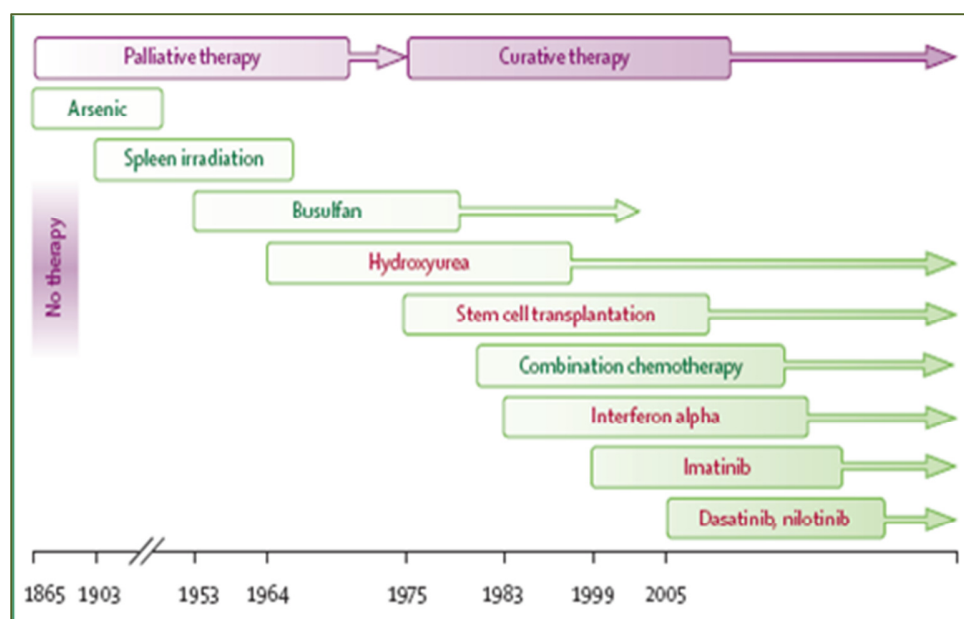


Figura 11: Histórico do tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (HEHLMANN, et al., 2007).

1.5.2 – CONSIDERAÇÕES GERAIS

O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica é baseado, inicialmente, na fase clínica em que se encontra o paciente: fase crônica estável (FC), fase acelerada (FAC) ou crise blástica (CB). As decisões sobre o tratamento são complexas, devido à variedade de opções disponíveis. As principais destas opções são:

- Cura potencial: transplante com células tronco hematopoéticas (TCTH);
- Controle da doença, sem cura: uso de inibidores de tirosina quinase (TKIs);
- Tratamento paliativo: agentes citotóxicos.

Os fatores que influenciam a escolha do tratamento incluem, além da fase da doença, a disponibilidade de um doador para TCTH, a idade do paciente, a presença de comorbidades médicas afetando a conveniência do paciente para TCTH e, para pacientes em fases precoces da doença, a resposta ao tratamento com inibidores de tirosina quinase.

Transplante alogênico de célula tronco hematopoética é uma opção terapêutica curativa que vem ao custo de um aumento potencial na toxicidade e mortalidade precoce (HEHLMANN, et al., 2007). Depende da disponibilidade de doadores e é um componente chave no manuseio de pacientes em fases avançadas da doença.

Inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda geração têm como alvo a tirosina quinase constitutivamente ativa implicada na patogênese da leucemia mielóide crônica. Embora não sejam capazes de curar a doença, estes agentes são capazes de atingir controles de longo prazo, na maioria dos pacientes. Portanto, eles se tornaram o tratamento inicial de escolha para quase todos os pacientes com diagnóstico recente de leucemia mielóide crônica (GOLDMAN, 2007) (BACCARANI, et al., 2009).

Outros agentes foram muito mais utilizados antes do advento dos inibidores de tirosina quinase (ITKs). Entre eles estão incluídos: hidroxiuréia, Interferon alfa com ou sem citarabina, e bussulfan (HEHLMANN, et al., 1994). Cerca de até 90% dos pacientes conseguirão remissões hematológicas, melhoria dos sintomas e redução ou eliminação da esplenomegalia com esses agentes. Entretanto, eles são considerados como uma forma de tratamento paliativo, já que não são capazes de induzir cura, não prolongam a sobrevivência e, só raramente, são capazes de alcançar resposta citogenética. Com o advento de transplante de células tronco hematopoéticas e inibidores de tirosina

quinase de uso oral, o uso de agentes citostáticos e/ou interferon como tratamento de primeira linha é muito mais de interesse histórico, embora eles possam ser utilizados em pacientes que não são candidatos a transplante e são intolerantes ou refratários ao tratamento com inibidores de tirosina quinase (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).

1.5.3 – TRATAMENTO INICIAL

Mesilato de Imatinibe é considerado o tratamento inicial de escolha para a maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica em fase crônica (NEGRIN e SCHIFFER, 2010) (BACCARANI, et al., 2009). Os primeiros trabalhos utilizando inibidores de tirosina quinase em doenças com positividade para *BCR-ABL* avaliaram pacientes refratários ou intolerantes ao interferon alfa, que era o tratamento padrão antes da disponibilidade do imatinibe (KANTARJIAN, et al., 2002). Em seguida, o estudo clínico randomizado conhecido como IRIS (*International Randomized study of Interferon and STI 571*) comparou o mesilato de imatinibe com interferon alfa em pacientes não tratados e em fase crônica de leucemia mielóide crônica (O'BRIEN, et al., 2003), quando a droga passou a ser considerada como novo padrão de tratamento para a doença (GOLDMAN, 2007) (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010). A dose diária utilizada é de 400 mg, via oral (BACCARANI, et al., 2006).

Estudos clínicos encontram-se em andamento para verificação se inibidores de tirosina quinase mais potentes (Dasatinibe e Nilotinibe), devam ser utilizados tanto isoladamente como em combinação com imatinibe, ou mesmo em associação com outros agentes, como tratamento inicial em fase crônica (WEISBERG, et al., 2007) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).

O tratamento de pacientes que experimentaram progressão da doença deve ser diferente. O prognóstico para pacientes em fase acelerada ou em crise blástica é ruim, particularmente para aqueles pacientes previamente tratados com imatinibe, porque estes pacientes mostram relativa resistência à maioria das outras formas de quimioterapia. As respostas têm curta duração e é apropriado considerar o transplante de células tronco hematopoéticas nestes indivíduos (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).

1.5.4 - CONTROLE DE RESPOSTA

1.5.4.1 – DEFINIÇÃO DE RESPOSTA

A maioria dos pacientes em fase crônica de leucemia mielóide crônica responderá ao tratamento inicial com imatinibe. Mesmo assim, é importante controlar o padrão de respostas ao tratamento (avaliação do status da doença) em intervalos regulares, para que possam ser identificados pacientes que não respondem de forma adequada e aqueles que falham ao tratamento após uma resposta inicial. Além disso, muitos pacientes continuam a aprofundar suas respostas por mais de cinco anos após iniciarem o uso de imatinibe (HOCHHAUS, et al., 2008).

A análise citogenética de rotina de material obtido da medula óssea tem sido a melhor forma para avaliação da resposta na leucemia mielóide crônica nas fases mais iniciais do tratamento (NEGRIN e SCHIFFER, 2010). Como muitos dos pacientes são capazes, atualmente, de alcançar resposta citogenética completa, ferramentas mais sensíveis vêm ganhando maior aceitação. São exemplos: FISH e PCR, tanto qualitativo como quantitativo (vide item diagnóstico).

Existem três tipos diferentes de respostas na leucemia mielóide crônica (KANTARJIAN, et al., 2007) (BACCARANI, et al., 2009):

- Resposta Hematológica: avaliada através de hemograma; considera as contagens leucocitária, diferencial e plaquetária e é definida de acordo com o que estabelece a tabela 4:

Tabela 4: Definição de critérios para resposta hematológica

Tipo de Resposta	Parâmetro
Resposta Completa (RHC)	Leucócitos < 10.000/mm ³
	Basófilos < 5%
	Ausência de mielócitos, promielócitos ou mieloblastos na contagem diferencial
	Plaquetas < 450.000/mm ³
	Baço não palpável

- Resposta Citogenética: avaliada através análise citogenética convencional (bandamento ou CBA – *Chromossome Banding Analysis*) (BACCARANI, et al., 2009) de metáfases de células da medula óssea. A resposta é definida pelo decréscimo do número de células Filadélfia positivas, de acordo com a tabela 5 (página 36) (BACCARANI, et al., 2009).

Tabela 5: Definição de critérios para resposta citogenética

Tipo de resposta	Definição
Completa	Sem metáfases Ph positivas
Parcial	1 a 35% de metáfases Ph positivas
Menor	36 a 65% de metáfases Ph positivas
Mínima	66 a 95% de metáfases Ph positivas
Sem Resposta	> 95% de metáfases Ph positivas

Muitos estudos empregam a definição de resposta citogenética maior, que compreende as respostas citogenéticas completa e parcial, em conjunto (O'BRIEN, et al., 2003).

Se não for possível a obtenção de metáfases para avaliação citogenética convencional, a definição de resposta completa poderá ser baseada em análise de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) de células de sangue periférico (LANDSTRON e TEFFERI, 2006) (BACCARANI, et al., 2009). Entretanto, a análise citogenética por bandamento é preferível em relação à análise por FISH, porque a definição dos diferentes graus de respostas citogenéticas é baseada em CBA e ainda, porque o FISH não detecta alterações citogenéticas adicionais em clones Filadélfia positivos ou negativos (BACCARANI, et al., 2009).

- Resposta Molecular: avaliada através de PCR em tempo real (RT-PCR) do sangue periférico (BACCARANI, et al., 2009). Sua definição é determinada pelo decréscimo na quantidade de mRNA *BCR-ABL*, de acordo com o que mostra a tabela 6:

Tabela 6: Definição de critérios para resposta molecular

Tipo de Resposta	Definição
Completa	Transcritos <i>BCR-ABL</i> (mRNA) indetectáveis por reação de cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) em tempo real ou nested em duas amostras consecutivas de sangue (sensibilidade $>10^4$).
Maior	Razão <i>BCR-ABL / ABL</i> ≤ 0.1 % em escala internacional

A quantidade de transcritos *BCR-ABL* decai de forma lenta após a obtenção de resposta citogenética completa. A técnica qualitativa informa a real porcentagem de transcritos e apresenta forte relação entre resultados obtidos a partir do sangue periférico com os obtidos da medula óssea, o que permite monitoramento de doença residual mínima sem a necessidade de aspiração de material da medula óssea (HUGHES, et al., 2006) (KANTARJIAN, et al., 2007).

Os resultados de avaliação de resposta através de reação em cadeia de polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) deverá ser apresentado como uma razão entre o gene *BCR-ABL* e o gene *ABL*, multiplicado por 100 e convertido para uma

escala internacional através de um fator de correção (HUGHES, et al., 2006) (BACCARANI, et al., 2009).

A figura 12 abaixo mostra a relação entre os diversos tipos de respostas, o número de células presentes e o número de transcritos *BCR-ABL* detectados por metodologia de reação em cadeia de polimerase quantitativa (RQ-PCR).

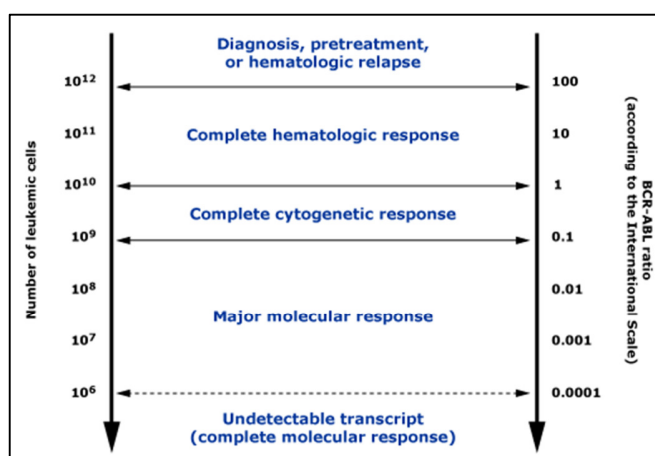


Figura 12: Gráfico ilustrando a relação entre o tipo de resposta e o número de células leucêmicas presentes (esquerda) ou o número de transcritos *BCR-ABL* detectados por metodologia de PCR (direita) (BACCARANI, et al., 2006).

1.5.4.2 – Agenda de acompanhamento

Há várias propostas para acompanhamento dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica em tratamento com imatinibe. Muitas vezes este acompanhamento é dependente da disponibilidade dos serviços em realizar os exames propostos. Uma abordagem razoável consiste em (BACCARANI, et al., 2009):

- Controle hematológico quinzenal até resposta hematológica completa confirmada. Em seguida, a cada três meses ou quando necessário.
- Controle citogenético aos três e seis meses. Novos controles a cada seis meses até a obtenção de resposta completa e em caso de falha de tratamento (resistência primária ou secundária), ou devido à ocorrência de anemia, leucopenia ou trombocitopenia inexplicáveis.
- Controle molecular por PCR quantitativo a cada três meses até que resposta molecular maior tenha sido alcançada e confirmada.
- Análise molecular para pesquisa de mutações deverá ser realizada em casos de respostas sub ótima ou falha (O'HARE, et al., 2007) (BACCARANI, et al., 2009). Fazer a pesquisa sempre que for realizada troca de proposta terapêutica.

1.5.4.3 – Avaliação da Resposta

Com base no grau de resposta hematológica, citogenética ou molecular e também com base no momento em que estas respostas são alcançadas, a resposta geral ao tratamento com mesilato de imatinibe poderá ser classificada como ótima, subótima ou falha (BACCARANI, et al., 2009). Estas definições são importantes, porque servirão de orientação para a conduta terapêutica em momentos definidos do tratamento. A definição geral de resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em primeira linha, em fase crônica será conforme se segue:

- Resposta ótima: significa que não há indicação de que a troca do tratamento poderá melhorar a sobrevida do paciente. Definida conforme a tabela 7 (página 40) (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).

Tabela 7: Definição de resposta ótima ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce.

Tempo de avaliação	Definição
3 meses	→ Resposta hematológica completa → Resposta citogenética menor ($Ph+ \leq 65\%$), pelo menos
6 meses	→ Resposta citogenética parcial ($Ph+ \leq 35\%$), pelo menos
12 meses	→ Resposta citogenética completa
18 meses	→ Resposta molecular maior ^a
A qualquer tempo	→ Estabilidade ou melhora da resposta molecular maior

^a razão $BCR-ABL / ABL \leq 0.1\%$ em escala internacional

- Resposta subótima: significa que o paciente poderá se beneficiar de forma substancial se continuar com o tratamento específico, mas suas chances de obter resultado ótimo são reduzidas (tabela 8, página 41) (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).
- Falha de resposta: significa que resultado favorável ao tratamento é improvável e que o paciente deve receber tratamento diferente, se disponível ou aplicável. Definida conforme a tabela 9 (página 41) (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010).

Tabela 8: Definição de resposta subótima ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce.

Tempo de avaliação	Definição
3 meses	→ Nenhuma resposta citogenética (Ph+ > 95%)
6 meses	→ Menos do que resposta citogenética parcial (Ph+ > 35%)
12 meses	→ Resposta citogenética parcial (Ph+ entre 1 e 35%)
18 meses	→ Menos do que resposta molecular maior ^a
A qualquer tempo	→ Perda de resposta molecular maior
	→ Presença de mutações ^b

^a razão $BCR-ABL / ABL \leq 0.1$ % em escala internacional

^b mutações no domínio quinase do *BCR-ABL* ainda sensíveis ao imatinibe

Tabela 9: Definição de falha de resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em fase crônica precoce.

Tempo de avaliação	Definição
3 meses	→ Menos do que resposta hematológica completa
6 meses	→ Nenhuma resposta citogenética (Ph+ > 95%)
12 meses	→ Menos do que resposta citogenética parcial (Ph+ entre 1 e 35%)
18 meses	→ Menos do que resposta citogenética completa
A qualquer tempo	→ Perda de resposta hematológica completa
	→ Presença de mutações ^a
	→ Anormalidades cromossômicas adicionais em pelo menos duas células Ph+

^a mutações no domínio quinase do *BCR-ABL* fracamente sensíveis ao imatinibe

1.5.5 – CONDUTA NA FALHA AO TRATAMENTO

Pesquisa de eventuais mutações deve ser realizada em todos os pacientes que falham ao tratamento com imatinibe (O'HARE, et al., 2007) (BACCARANI, et al., 2009). Considerações sobre estas alterações, bem como o manuseio dos pacientes que as apresentam estão fora do contexto deste trabalho. Também não serão feitas considerações sobre as condutas em pacientes portadores de resistência ao imatinibe (ou a outros inibidores de tirosina quinase), nem sobre as condutas determinadas por situação de intolerância à droga.

1.6 – O MESILATO DE IMATINIBE (GLIVEC®)

1.6.1 – INFORMAÇÕES SOBRE O MEDICAMENTO

O mesilato de imatinibe é um inibidor de tirosina quinase, classe de medicamentos que possui a propriedade de bloquear a ação de vias de sinalização intra-celulares, mediadas por este tipo de enzima (DRUKER, et al., 2001). As anormalidades citogenéticas presentes na leucemia mielóide crônica levam a uma atividade tirosina quinase anômala e constitutiva, que está diretamente implicada na patogênese da doença (FADERL, et al., 1999) (THIJSSEN, et al., 1999) (GOLDMAN E MELO, 2003) (VARDIMAN, et al., 2008) (QUINTÁS-CARDAMA e CORTES, 2009) (ETEN, 2010b). A ação do medicamento se faz, exatamente, sobre esta atividade enzimática aberrante (GOLDMAN E MELO, 2001).

O mesilato de imatinibe foi inicialmente chamado STI571 e é comercializado no Brasil com o nome de Glivec® (Novartis, Basileia, Suíça). Sua fórmula estrutural está representada na figura 13 (página 43) (DEININGER e DRUKER, 2003).

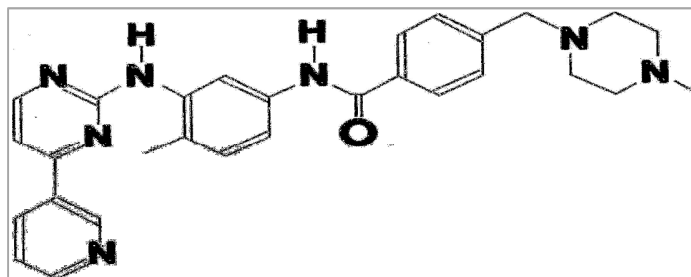


Figura 13 – Fórmula estrutural do mesilato de imatinibe (Glivec®) (DEININGER e DRUKER, 2003).

O imatinibe inibe de forma competitiva, a configuração inativa da proteína BCR-ABL, através do bloqueio do sítio de ligação do ATP e, portanto, prevenindo a alteração conformacional para a forma ativa. O resultado é a inibição da proliferação celular e a formação tumoral, sem induzir apoptose (DRUKER, et al., 2001). A figura 14 (página 44) mostra o modelo de mecanismo de ação do imatinibe (GOLDMAN E MELO, 2001).

A droga é apresentada sob forma de comprimidos de 400 mg e é utilizada na dose de um comprimido, via oral, diária e indefinidamente (BACCARANI, et al., 2006) (BACCARANI, et al., 2009) (NEGRIN e SCHIFFER, 2010), em pacientes que continuam a responder ao tratamento, de acordo com controles moleculares periódicos (BACCARANI, et al., 2009). O imatinibe é bem tolerado e os principais efeitos adversos relatados são edema, náuseas, câimbras, rash cutâneo e diarreia (DEININGER e DRUKER, 2003).

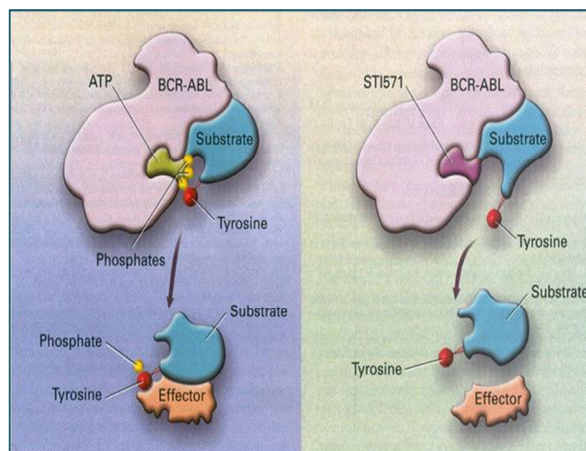


Figura 14: mecanismo de ação do mesilato de imatinibe. A droga ocupa o sítio de ligação do ATP na enzima, impedindo a fosforilação do substrato. STI571= imatinibe (GOLDMAN E MELO, 2001).

1.6.2 – PRINCIPAIS RESULTADOS EM ESTUDOS

O mesilato de imatinibe foi aprovado para uso, com base em estudos clínicos de fase 1 e fase 2, em pacientes em fase crônica que falharam ao tratamento com a associação de interferon alfa e citarabina, considerado o tratamento padrão prévio. Estes estudos mostraram resposta hematológica completa em praticamente todos os pacientes tratados com imatinibe, além de resposta citogenética maior, muitas das quais de longa duração (DRUKER, et al., 2001) (KANTARJIAN, et al., 2002). A obtenção de resposta citogenética maior três meses após o início do tratamento, também resultou em maior porcentagem de pacientes livres de progressão para a fase acelerada ou crise blástica, aos 18 meses (KANTARJIAN, et al., 2002).

O estudo conhecido como IRIS (*International Randomized study of Interferon and STI 571*) (O'BRIEN, et al., 2003) foi um estudo de fase III randomizado, aberto, multicêntrico, com autorização para cross-over entre os braços, que comparou a resposta do imatinibe com interferon (associado à citarabina), até então o tratamento standard para leucemia mielóide crônica. O estudo avaliou a resposta em 1106 pacientes com doença recém diagnosticada e em fase crônica. A análise foi realizada com base na intenção de tratamento e o imatinibe foi significativamente melhor para todos os objetivos previstos, com as seguintes estimativas aos 19 meses de análise (O'BRIEN, et al., 2003) (tabela 10):

Tabela 10: Comparação entre imatinibe e interferon, de acordo com estudo IRIS

	Imatinibe	INF + AraC
Resposta hematológica completa	97	69
Resposta citogenética maior	87	35 (a)
Resposta citogenética completa	76	14
Resposta molecular maior	39	2 (b)
Sobrevida livre de progressão	97	92
Intolerância à droga	< 1	25

(a). (KANTARJIAN, et al., 2003); (b). (HUGHES, et al., 2003)

Atualização dos resultados do estudo IRIS com média de seguimento de sessenta meses, mostrou que os resultados do tratamento com imatinibe são duradouros (DRUKER, et al., 2006):

- Pacientes recebendo imatinibe como tratamento inicial para fase crônica de leucemia mielóide crônica, tiveram sobrevida de 89% e sobrevida livre de eventos de 83%;
- A taxa anual de progressão para fase acelerada e crise blástica foi de 0.6% no quinto ano de tratamento, que foi menor do que a vista durante os quatro primeiros anos de tratamento (1.5, 2.8, 1.6 e 0.9%, respectivamente);
- Pacientes que obtiveram resposta citogenética completa aos doze meses após o início do tratamento com imatinibe, tiveram melhor sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica (97 versus 81%) comparado com pacientes que não obtiveram, pelo menos, uma resposta citogenética maior aos doze meses.
- Nenhum paciente que teve resposta citogenética completa, juntamente com uma redução de pelo menos 3 logs no nível de transcritos *BCR-ABL* aos doze meses, progrediu para fase acelerada ou crise blástica aos 60 meses.

Não foi possível mostrar vantagem na sobrevida global para os pacientes em uso de imatinibe no estudo IRIS, uma vez que aproximadamente 90% dos pacientes arrolados randomicamente para receber interferon/citarabina mudaram para o braço do imatinibe após um tempo mediano de nove meses (ROY, et al., 2006). Entretanto, em duas comparações históricas e retrospectivas foi possível mostrar melhora significativa

em sobrevida de três anos após tratamento com imatinibe do que com tratamentos baseados no uso de interferon: 92 versus 84 por cento (ROY, et al., 2006) e 96 versus 81 por cento (KANTARJIAN, et al., 2006).

O estudo IRIS se constituiu na principal referência internacional em relação ao padrão de resposta ao mesilato de imatinibe, não só porque seus resultados o estabeleceram como tratamento padrão para a leucemia mielóide crônica (BACCARANI, et al., 2006), mas também, porque são atualizados periodicamente, mostrando a sua eficiência em longo prazo (DRUKER, et al., 2006) (O'BRIEN, et al., 2008) (DEININGER, et al., 2009) (HOCHHAUS, et al., 2009).

1.6.3 – O CONTEXTO DO TRATAMENTO NO DISTRITO FEDERAL

O tratamento da leucemia mielóide crônica durante os anos 90 era baseado na realização de transplante alogênico de células tronco hematopoéticas de medula óssea (alo TMO) e no uso de interferon alfa. O alo TMO, embora fosse a única modalidade de tratamento associada com cura da doença nesse período, estava associado com altas taxas de morbidade e mortalidade, à identificação de doador compatível e à elegibilidade clínica para o procedimento (HEHLMANN, et al., 2007). O tratamento com interferon alfa oferece taxa de sobrevida longa aos dez anos (LICHTMAN e LIESVELD, 2006), mas está associado com muitos efeitos adversos, não raro seguidos de intolerância e descontinuação da medicação.

A partir da introdução do mesilato de imatinibe, o tratamento da leucemia mielóide crônica sofreu um impacto importante, com melhores taxas de respostas em relação ao interferon (O'BRIEN, et al., 2003) e perfil de maior segurança em relação ao

alo TMO (LICHTMAN e LIESVELD,2006). A consequência natural foi a indicação da droga como tratamento padrão para a doença (BACCARANI, et al., 2006), sua rápida aprovação por órgãos reguladores nos principais países do mundo e a necessidade de adequação das previsões orçamentárias, já que se consiste em tratamento de alto custo.

No Distrito Federal, o mesilato de imatinibe (Glivec®, Novartis) foi introduzido para uso, em instituições públicas, a partir de outubro de 2001 (BRASIL - DOU, 2001). Inicialmente, utilizado como alternativa de segunda linha a pacientes não responsivos ou intolerantes ao interferon alfa, seus custos foram subsidiados pelo Ministério da Saúde, através do sistema de APAC/ONCO (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alto Custo em Oncologia), em centros credenciados. O Hospital de Base do Distrito Federal (HBDF) foi um destes centros, além de ser o principal do Distrito Federal, com cerca de 25 novos casos por ano, em média (dados obtidos através das notificações em APAC do setor correspondente do hospital e levantados neste trabalho). O uso de mesilato de imatinibe como opção de primeira linha no tratamento da leucemia mielóide crônica, foi autorizado a partir de 25 de junho de 2008, em pacientes sem indicação para transplante de células tronco hematopoéticas, ou sem doadores identificados (BRASIL - DOU, 2008). Desde então, a droga passou a ser utilizada de forma mais regular no Núcleo de Hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base do Distrito Federal e em todo o país.

O relativo pouco tempo de uso da medicação no país e a falta de dados sobre o tratamento da doença no Distrito Federal, motivaram a realização do presente estudo.

2 – OBJETIVOS

2.1 – PRINCIPAIS

- Avaliar a eficácia do tratamento com mesilato de imatinibe através da resposta hematológica e resposta citogenética.
- Avaliar a taxa de progressão para fases mais avançadas da doença.
- Avaliar a sobrevida global.
- Identificar o perfil epidemiológico da doença no Distrito Federal.

2.2 – SECUNDÁRIOS

- Avaliar a taxa de resposta molecular.
- Avaliar a sobrevida livre de eventos.
- Fornecer um melhor entendimento sobre a situação do tratamento da patologia no Distrito Federal e oferecer subsídios aos gestores da Secretaria de Estado da Saúde para um planejamento mais adequado no tratamento da leucemia mielóide crônica, que permitirão obter informações para melhor adequação orçamentária, na medida que o controle efetivo de respostas ao tratamento oferece racionalização do uso, evita prescrição indevida em não respondedores e a utilização de formas alternativas de tratamento, por vezes mais onerosas.

3 - MÉTODOS

3.1 – PACIENTES

3.1.1 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo pacientes com idade superior a dezoito anos, portadores de leucemia mielóide crônica Filadélfia positiva, em fase crônica, tratados no serviço de hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal, no período compreendido entre maio de 2002 e abril de 2009 e que fizeram uso de mesilato de imatinibe em primeira linha. O uso prévio de hidroxiuréia não foi considerado tratamento de primeira linha. Um paciente que iniciou seu tratamento em outro serviço, em agosto de 2001, foi incluído porque passou a fazer seu tratamento no nosso serviço a partir de maio de 2002. O diagnóstico foi estabelecido em pacientes com suspeita clínica e laboratorial, a partir de análise cariotípica convencional, FISH (*Fluorescence In Situ Hybridization*) ou reação em cadeia de polimerase (PCR). Fase crônica foi definida pela presença de menos de 15% de blastos, menos de 20% de basófilos e menos de 30% de blastos mais promielócitos em sangue periférico ou medula óssea (O'BRIEN, et al., 2003).

3.1.2 – CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os pacientes que fizeram uso de qualquer outro agente ativo contra leucemia mielóide crônica (exceto hidroxiuréia), mulheres grávidas, pacientes em estágios avançados da doença (fase acelerada ou crise blástica), portadores de doença extra medular diferente de hepato esplenomegalia, assim como pacientes admitidos no serviço no período do estudo e que foram direcionados para

outras formas de tratamento, como transplante alogênico de medula óssea, antes de fazer uso do mesilato de imatinibe.

3.2 – TRATAMENTO

Os pacientes foram tratados com mesilato de imatinibe na dose de 400mg ao dia, oral e continuamente. Alguns necessitaram de ajuste na dose, tanto por toxicidade (quando necessitaram de redução), como por resposta insatisfatória (elevação da dose para 600 ou 800mg ao dia), o que foi definido pelo médico assistente responsável, de acordo com orientações previstas na literatura médica até então válidas.

3.3 – DESENHO DO ESTUDO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Trata-se de um estudo observacional e descritivo, com base em dados institucionais, cujos resultados foram analisados retrospectivamente, a partir de informações obtidas em análise de prontuários de cada um dos participantes, individualmente. O principal objetivo foi o de avaliar a eficácia do mesilato de imatinibe, através das taxas descritas e definidas a seguir:

- Resposta Hematológica Completa (RHC): contagem leucocitária inferior a 10.000 células/mm³, contagem plaquetária inferior a 450.000 células/mm³, ausência de células imaturas da linhagem neutrofílica além de bastonetes e menos de 5% de basófilos. Ausência de comprometimento extra medular foi exigido (O'BRIEN, et al., 2003).
- Resposta Citogenética Maior (RCM): análise de metáfases Filadélfia positivas em estudo citogenético convencional e categorizada como completa (zero por

cento de células Filadélfia positivas em metáfases de células de amostra da medula óssea) ou parcial (1 a 35% de células Filadélfia positivas) (BACCARANI, et al., 2006).

Os exames foram realizados em laboratórios terceirizados, exceto hemograma.

Foi ainda objetivo do estudo, avaliar os desfechos de longo prazo definidos a seguir:

- Sobrevida Global (SG): tempo decorrido entre o início do tratamento e a ocorrência de óbito por qualquer causa ou o momento da última avaliação.
- Sobrevida Livre de Progressão (SLP): definida como o tempo decorrido entre o início do tratamento e o desenvolvimento de fase acelerada ou crise blástica, conforme definição adiante. Na ausência de progressão, foi considerado o tempo decorrido entre início do tratamento e a última visita.

Dois outros parâmetros foram avaliados, conforme definição a seguir, embora não fizessem parte do objetivo principal do estudo:

- Resposta Molecular Maior (RMM): redução de pelo menos 3 logs na quantificação da razão entre os transcritos *BCR-ABL* e *ABL*, com uso de reação em cadeia de polimerase (PCR) quantitativo (HUGHES, et al., 2006) (BACCARANI, et al., 2009).
- Sobrevida Livre de Eventos (SLE): tempo decorrido entre o início do tratamento e a ocorrência de um dos eventos a seguir, o que primeiro viesse a ocorrer: morte (qualquer causa, durante o tratamento), desenvolvimento de fase acelerada (definida pela presença de pelo menos 15% de blastos no sangue

periférico ou medula óssea, pelo menos 30% de blastos mais promielócitos no sangue ou medula óssea e pelo menos 20% de basófilos em sangue periférico, assim como trombocitopenia inferior a 100.000 plaquetas/mm³, não relacionada ao tratamento) (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004); desenvolvimento de crise blástica (definida pela presença de pelo menos 30% de blastos no sangue ou medula óssea, envolvimento extra medular, exceto hepato esplenomegalia) (CORTES e KANTARJIAN, 2003) (GILES, et al., 2004); perda de resposta hematológica completa (definida pelo aparecimento de qualquer uma das alterações descritas a seguir, em duas amostras de sangue obtidas em pelo menos um mês de intervalo: contagem de células leucocitárias acima de 20.000/mm³, contagem plaquetária igual ou superior a 600.000/mm³, aparecimento de doença extra medular, ou de pelo menos 5% de mielócitos mais metamielócitos no sangue periférico) (BACCARANI, et al., 2006); ou perda da resposta citogenética maior (definida como aumento no número das células Filadélfia positivas, acima de 35%, em metáfases de análise citogenética) (BACCARANI, et al., 2006). Na ausência de qualquer evento foi computado o tempo entre o início do tratamento e o da última avaliação.

As taxas de respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares foram estimadas de acordo com método de KAPLAN-MEIER (1958) em que os dados de pacientes que não obtiveram resposta satisfatória e/ou descontinuaram o tratamento (por razões outras que não progressão), ou que perderam o seguimento, foram

censurados na última visita do período de tratamento anotada em prontuário ou na última data de exame realizado para controle de tratamento. Falha na resposta hematológica foi definida como a situação em que o paciente não conseguiu obter a resposta hematológica completa (RHC) até seis meses de tratamento; perda desta resposta foi definida para a falta de resposta hematológica, após sua obtenção. Falha de resposta citogenética foi definida como a situação em que o paciente não obteve êxito em atingir a resposta citogenética maior (RCM) ou perdeu esta resposta após sua obtenção. A sobrevida global, Sobrevida Livre de Eventos e Sobrevida Livre de Progressão foram estimadas usando-se método de KAPLAN-MEIER (1958) e com dados censurados no momento da descontinuação do tratamento ou na data da última visita. Teste de log-rank (MANTEL, 1966) foi utilizado para comparar as curvas de sobrevida, quando aplicável. A data limite para coleta dos dados foi 31 de outubro de 2009. Os dados foram analisados através do programa GraphPad Prisma 5.03 (2009).

3.4 – ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Secretaria de Estado de Saúde do Governo do Distrito Federal sob o número 035/2009, com parecer final de número 089/2009, acordo com a resolução 196/96 CNS / MS (anexo nº. 1).

4 - RESULTADOS

4.1 - PACIENTES

Duzentos e vinte e três pacientes foram identificados através de levantamento de registros de APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade) do serviço de hematologia do Hospital de Base do Distrito Federal, como portadores de Leucemia Mielóide Crônica Filadélfia positiva, no período compreendido entre maio de 2002 a abril de 2009. Desses, cento e cinco foram considerados elegíveis para o estudo e 118 foram excluídos da análise: 70 utilizaram outras formas de tratamentos (além de hidroxiuréia), 35 apresentavam prontuários com dados incompletos ou foram encaminhados para tratamento com transplante alogênico de medula óssea, 13 apresentavam formas avançadas da doença ao diagnóstico ou evoluíram para estas fases antes do tratamento com imatinibe.

O levantamento de registros de APAC permitiu ainda, o reconhecimento de que o número médio de casos novos observados anualmente, a partir de 2002 (tabela 11, página 56) foi de 24 casos/ano (mediana de 25 casos). Se considerada a população média do Distrito Federal entre os anos de 2000 e 2009 (BRASIL - IBGE, 2009) (BRASÍLIA - Codeplan, 2009) como sendo de 2,25 milhões de habitantes, a incidência anual estimada da doença, para o Distrito Federal seria de 1,06 casos/100.000 habitantes, já que o Hospital de Base é a unidade de saúde que concentra o tratamento de doenças oncológicas entre os serviços públicos do Distrito Federal e recebe pacientes de clínicas privadas cujos planos de saúde não fazem a cobertura desta modalidade de tratamento (na ocasião do estudo, a grande maioria dos planos de saúde não fazia a cobertura deste tipo de tratamento).

Tabela 11: Número de casos novos de leucemia mielóide crônica registrados no serviço por ano (2002 a 2008).

Ano	Nº de casos novos
2002	12
2003	25
2004	18
2005	24
2006	31
2007	31
2008	28

Entre os 105 pacientes elegíveis para o estudo, o tempo mediano entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 2 meses (variação: 0 a 53). Noventa e oito (93,3%) dos pacientes estavam em fase crônica precoce, isto é, iniciaram tratamento com menos de 12 meses a partir do diagnóstico. Setenta e dois (68,6%) dos pacientes fizeram uso de hidroxiuréia, previamente. No momento da conclusão da análise 73 (69,5%) dos pacientes ainda faziam uso de mesilato de imatinibe, enquanto 32 (30,5%) haviam descontinuado a medicação: 18 (17,1%) por resposta terapêutica insuficiente, 4 (3,8%) por perda de seguimento, 4 (3,8%) por óbito, 2 (1,9%) por intolerância, 2 (1,9%) por decisão do paciente, 1 (1%) por gestação, 1 (1%) encaminhada para alo TMO. O tempo mediano de seguimento foi de 23 meses (variação de 3 a 97 meses), sendo que 90 (85,7%) dos pacientes tiveram seguimento de até 48 meses e somente 15 (14,3%) foram seguidos por tempo superior a 48 meses.

As principais características clínicas e laboratoriais, ao diagnóstico, dos 105 pacientes elegíveis para o estudo estão sumarizadas nas tabelas 12 e 13, a seguir:

Tabela 12: características clínicas dos pacientes

Características	Grupo em estudo
Número de pacientes	105
Idade	
Mediana – anos	45
Amplitude – anos	18 – 90
≥ 60 anos - no. (%)	21 (20)
Sexo – no. (%)	
Masculino	57 (54,3)
Feminino	48 (45,7)
Tamanho baço ≥ 10cms – no.(%)	27 (31)
Estratificação de risco (Sokal) – no. (%)	
Total avaliado	78 (74,3)
Baixo risco	23 (29,5)
Risco Intermediário	32 (41)
Alto Risco	23 (29,5)
Estratificação de risco (Hasford) – no. (%)	
Total avaliado	71 (67,6)
Baixo risco	26 (36,6)
Risco Intermediário	38 (53,5)
Alto Risco	7 (9,9)

Tabela 13: características hematológicas ao diagnóstico

Característica	
Hemoglobina – g/dl	
Mediana	11,7
Variação	6,5 a 18,9
Leucócitos – n x 10 ³ /mm ³	
Mediana	129
Variação	11,7 a 627
Plaquetas – n x 10 ³ /mm ³	
Mediana	447
Variação	140 a 1.530
Número de Blastos no SP*	
Mediana	1
Variação	0 a 12
Número de Basófilos em SP	
Mediana	3
Variação	0 a 15

** SP: sangue periférico

A queixa de apresentação do paciente à consulta médica foi avaliável em 87 (82,8%) dos pacientes e destes, 29 (33,3%) eram absolutamente assintomáticos, tendo a condição sido descoberta em exames de controle clínico habituais. Entre os sintomas relatados, dor ou desconforto abdominal em 14 (16%) e sintomas gerais (febre, perda ponderal ou sudorese) em 12 (13,8%), foram as queixas mais comumente observadas.

4.2 – EFICÁCIA DO IMATINIBE

Aos seis meses a taxa de resposta hematológica completa (RHC) foi de 91,4% sendo que aos 18 meses, esta taxa foi de 92,8%. Aos 24 meses, 96,4% dos pacientes alcançaram RHC e esta taxa não se alterou até o término do período de observação. Quatro pacientes (3,8%) não obtiveram RHC em nenhum momento da avaliação.

Durante o período de seguimento, 69 (65,7%) pacientes obtiveram resposta citogenética completa (mediana de tempo de 6 meses; variação de 3 a 65 meses). A incidência cumulativa de resposta citogenética maior (RCM) e de resposta citogenética completa (RCC) aos 6 meses foi de 52,4% e 35,5%, respectivamente; aos 12 meses, de 71,7% e 65,9%, respectivamente, enquanto aos 48 meses as mesmas taxas foram de 83,7% e 80,5%, respectivamente, e se mantiveram estáveis até os 60 meses. A figura 15 mostra a estimativa de respostas acumuladas para RHC, RCM e RCC. Sete pacientes (6,7%) não obtiveram qualquer resposta citogenética durante o período de avaliação.

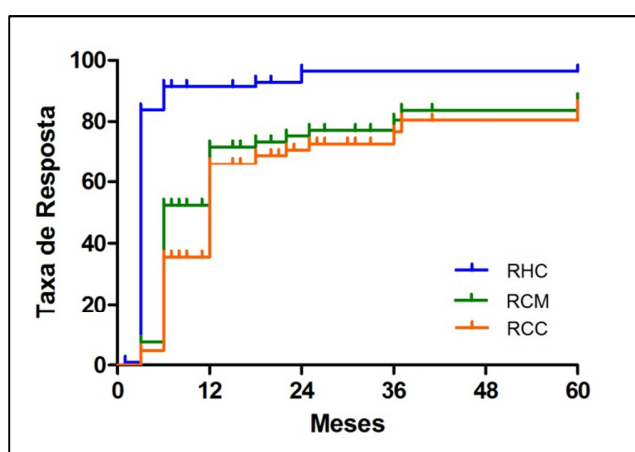


Figura 15: Estimativas acumuladas de respostas ao imatinibe: resposta hematológica completa (RHC); respostas citogenéticas maior (RCM) e completa (RCC).

Não houve diferença significativa na taxa de resposta citogenética completa aos 12 meses, de acordo com a estratificação de risco proposta por Sokal (1984) ($p=0,592$), em nossa amostra. Vale a pena ressaltar que entre os 105 pacientes do estudo, só foi possível obter dados para classificação por este sistema em 78 (74,3%) deles. As taxas de resposta citogenética completa observadas aos doze meses foram de 66,1% para o grupo de baixo risco, 77,7% para o grupo de risco intermediário e 57,8% para o grupo de alto risco, respectivamente (figura 16).

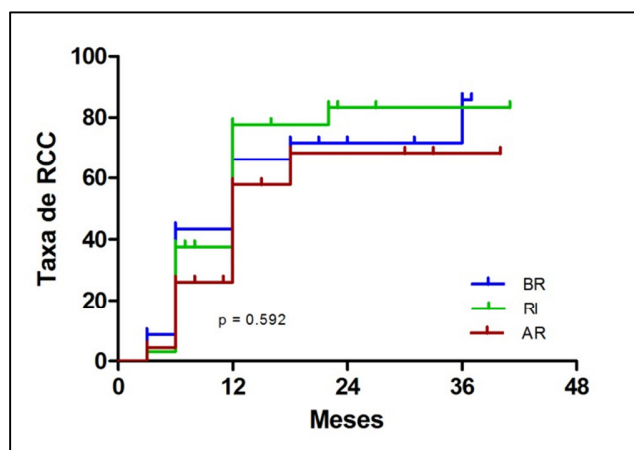


Figura 16: Resposta Citogenética Completa (RCC) acumulada, de acordo com o escore prognóstico de Sokal. BR: baixo risco; RI: risco intermediário; AR: alto risco.

O nível de Hemoglobina ao diagnóstico ($\geq 12,0\text{g/dl}$), não foi um fator prognóstico estatisticamente significativo ($p = 0,162$) para obtenção de resposta citogenética completa, assim como a contagem de leucócitos ($< 140.000/\text{mm}^3$; $p=0,172$), também não se relacionou com este desfecho.

Trinta e nove (37,1%) dos pacientes obtiveram resposta molecular maior (mediana de tempo de 18 meses; variação de 6 a 78 meses), enquanto 16 (15,2%) obtiveram resposta molecular completa (mediana de tempo de 38 meses; variação de 18 a 97 meses). A taxa acumulada de resposta molecular maior (RMM) no estudo foi de 32,3% aos dezoito meses, 59,5% aos 48 meses e de 66,2% aos sessenta meses. Apenas um entre os 63 pacientes (1,8%) com tempo de avaliação suficiente para realizar controle molecular, mostrou perda de resposta ao final do período de observação. A incidência acumulada de resposta molecular maior está representada na figura 17.

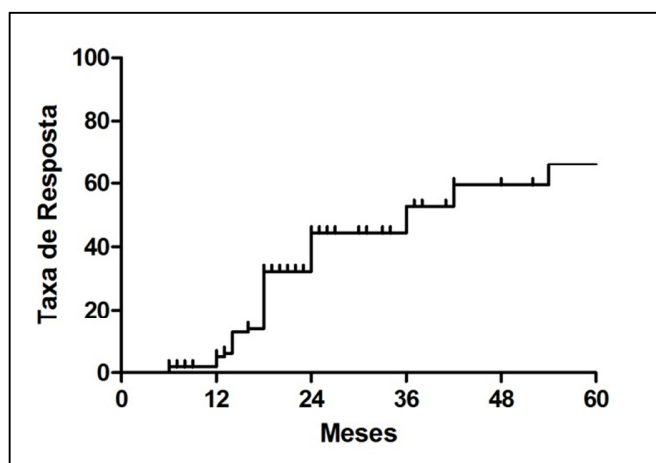


Figura 17: Resposta molecular ao tratamento com mesilato de imatinibe

Trinta e sete (35,2%) dos pacientes não possuíam tempo de avaliação suficiente para realização de controle molecular, conforme previsão da rotina do serviço (realizada a partir do 18º mês, se a resposta citogenética completa fosse obtida). Entretanto, a resposta molecular pôde ser avaliada em 19 (18%) dos pacientes antes do

décimo oitavo mês. Dez (9,5%) deles apresentaram resposta molecular maior, sendo que dois (1,9%), resposta molecular completa.

4.3 – DESFECHOS DE LONGO PRAZO

A sobrevida livre de progressão para fases adiantadas da doença apresentou taxa de 96,4% (intervalo de confiança de 95%, de 87,3 a 98,8) aos 18 meses e de 89,3 (intervalo de confiança de 95%, de 76 a 95,4%) aos 48 meses, mantendo-se estável até os sessenta meses (figura 18). Seis (5,7%) pacientes apresentaram progressão ao longo do estudo. Todos os pacientes que evoluíram para fases avançadas da doença, o fizeram em até 38 meses de avaliação (7 a 38 meses), sendo que 2 (1,9%) deles, nos primeiros 12 meses.

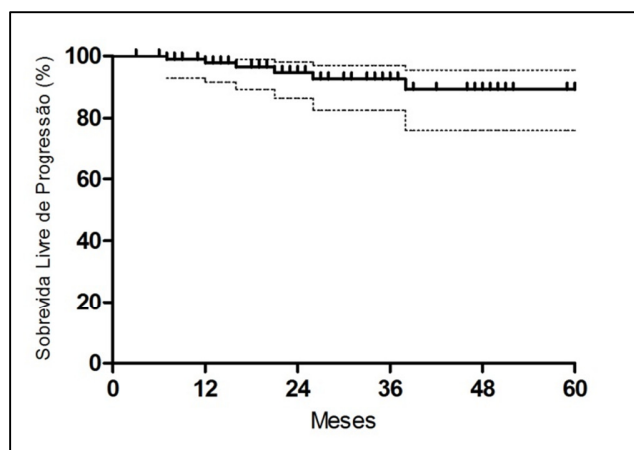


Figura 18: Sobrevida livre de Progressão e intervalo de confiança de 95%.

Quatro pacientes (3,8%) morreram durante o período de avaliação e suas mortes foram decorrentes de complicações relacionadas com a doença em três deles, enquanto em uma paciente (90 anos de idade, sem histórico de cardiopatia prévia), o óbito ocorreu em consequência de complicações cardíacas e edema agudo de pulmão, refratário ao tratamento intensivo que recebeu. Aos dezoito meses, a sobrevida global foi de 97,6% (intervalo de confiança de 95%, de 90,7 a 99,4), enquanto aos 48 meses, foi de 92,1% (intervalo de confiança de 95%, de 77,4 a 97,3), com estabilidade até os sessenta meses. A figura 19 mostra a sobrevida global.

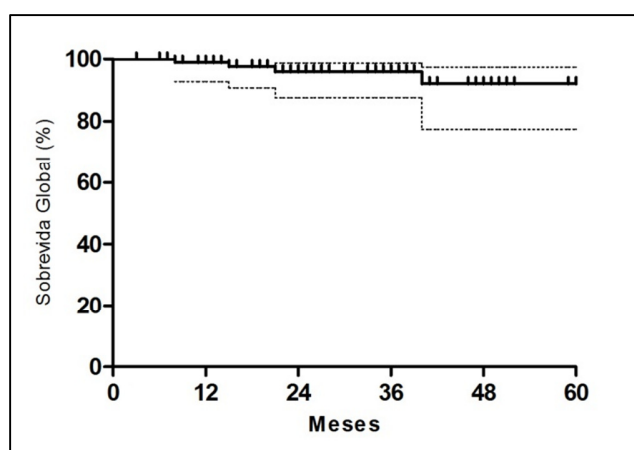


Figura 19: Sobrevida Global e intervalo de confiança de 95%.

Durante o período de avaliação, houve ocorrência de trinta e seis eventos, tais como definidos na metodologia deste trabalho. Entretanto, nove pacientes (8,6%) apresentaram mais de um evento em sua evolução. Quando computada somente a primeira ocorrência para análise de sobrevida livre de eventos (SLE), observamos que houve vinte e quatro ocorrências (tabela 14, página 64).

Tabela 14: Eventos ocorridos entre os 105 pacientes, considerando-se a primeira ocorrência.

Eventos	N	%
Perda de Resposta Hematológica	15	62,5
Perda de Resposta Citogenética	7	29,1
Progressão para fases avançadas	1	4,2
Óbitos	1	4,2
Total	24	100

Aos 18 meses, a sobrevida livre de eventos foi de 85,6% (intervalo de confiança de 95%, de 76,4 a 91,4), enquanto aos 48 meses foi de 65,7% (intervalo de confiança de 95%, de 50,6 a 77,1). A sobrevida livre de eventos está representada na figura 20:

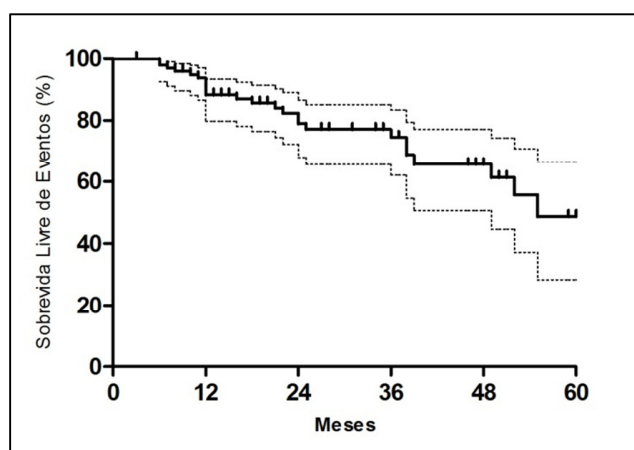


Figura 20: Sobrevida livre de eventos e intervalo de confiança de 95%.

4.4 – EFEITO DA RESPOSTA NO DESFECHO

A avaliação da resposta citogenética e sua associação com a ocorrência de progressão, mostrou que, entre os pacientes com resposta citogenética maior aos 12 meses de tratamento, 93,1% não apresentaram progressão para fases mais avançadas da doença aos 48 meses, enquanto apenas 83,6% dos pacientes sem resposta citogenética maior, não apresentaram progressão ($p = 0,032$) (figura 21):

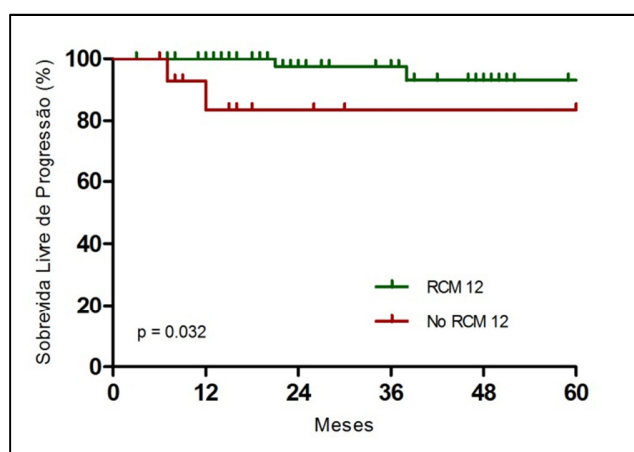


Figura 21: Sobrevida Livre de Progressão, de acordo com a obtenção ou não de resposta citogenética maior (RCM), aos doze meses.

Quando se analisa a sobrevida global, em relação à obtenção ou não de resposta citogenética maior aos doze meses, observa-se uma taxa de 94,4%, ao 48 meses, para os pacientes que obtiveram RCM e de 80,8% para os que não obtiveram RCM, respectivamente ($p = 0,010$) (figura 22, página 66).

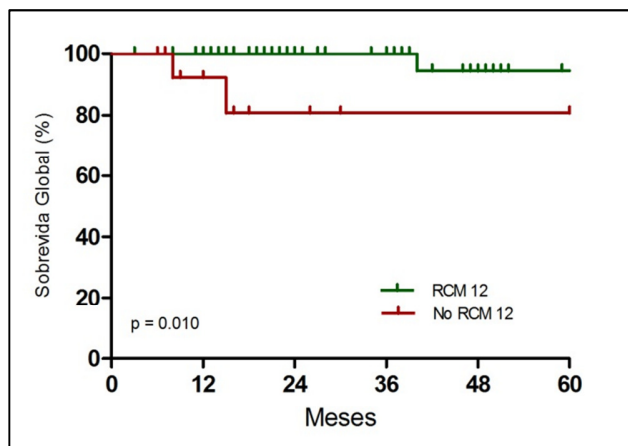


Figura 22: Sobrevida Global de acordo com resposta citogenética aos 12 meses.

A avaliação da sobrevida livre de eventos em relação à obtenção ou não de resposta citogenética maior (RCM) aos doze meses, também mostrou diferença, estatisticamente significativa entre os dois grupos, favorecendo a obtenção de resposta (figura 23):

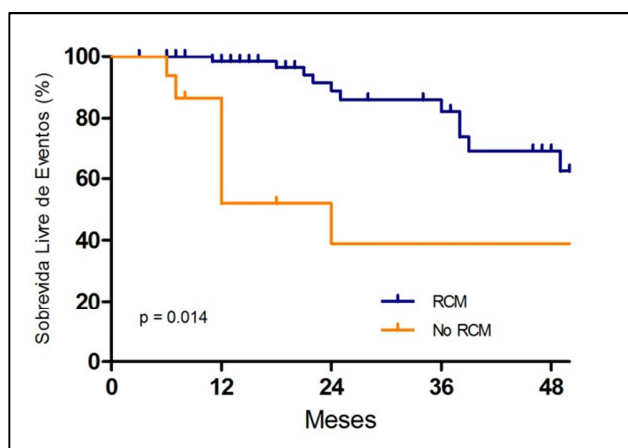


Figura 23: Sobrevida livre de eventos de acordo com resposta citogenética aos 12 meses.

Pacientes com resposta citogenética maior (RCM) aos 12 meses apresentaram uma taxa de sobrevida livre de eventos (SLE) de 69,3%, aos 48 meses, enquanto os que não obtiveram RCM apresentaram taxa de 38,9% ($p = 0,014$).

O risco de progressão da doença aos 48 meses, não se mostrou diferente entre os três grupos de risco, de acordo com o escore de Sokal ($p = 0.306$) e estes dados estão representados na figura 24. As taxas estimadas para os grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco foram de zero, 15,8% e 5,3%, respectivamente.

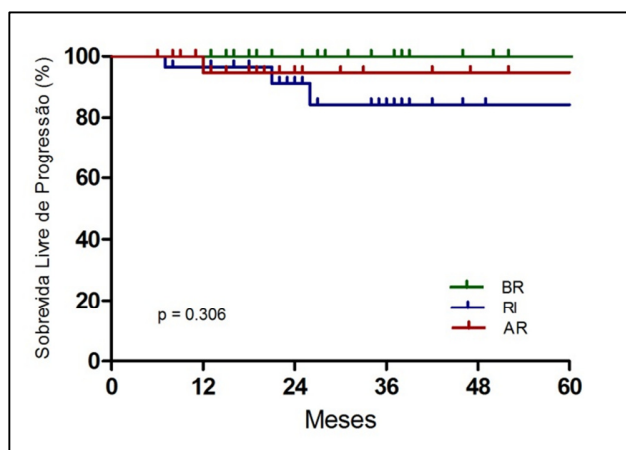


Figura 24: Sobrevida livre de progressão de acordo com escore prognóstico de Sokal.

Os grupos de pacientes estratificados de acordo com o escore de Sokal também não mostraram diferenças estatisticamente significativas, no que se refere à sobrevida global ($p = 0.490$) e à sobrevida livre de eventos ($p = 0.055$), aos 48 meses. Esses dados estão representados nas figuras 25 e 26, respectivamente, da página 68.

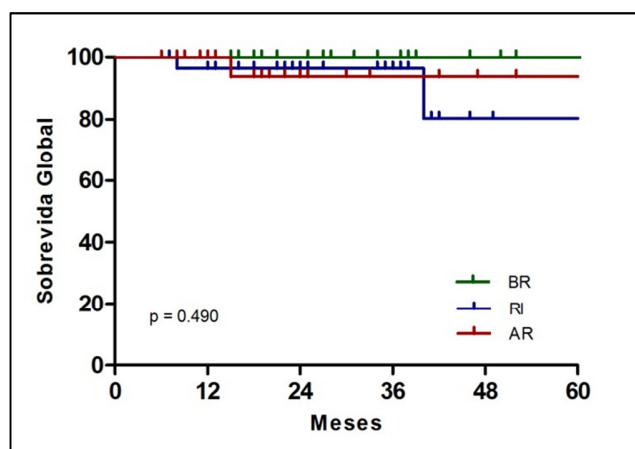


Figura 25: Sobrevida global de acordo com escore prognóstico de Sokal.

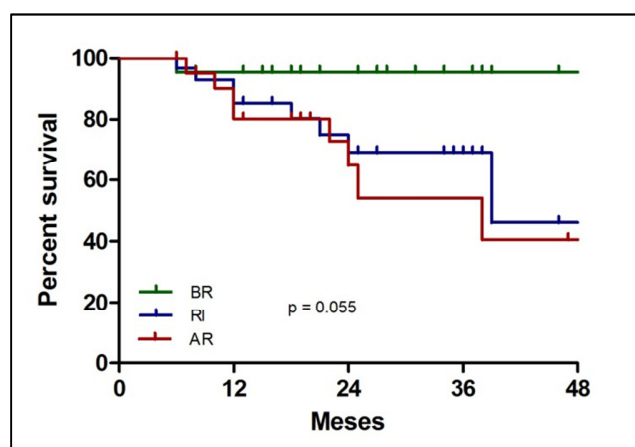


Figura 26: Sobrevida livre de eventos de acordo com escore prognóstico de Sokal.

Considerando-se que a obtenção de resposta citogenética foi importante para desfechos de longo prazo, como sobrevida livre de progressão e sobrevida global (figuras 21 e 22), a probabilidade de perda dessa resposta passou a ser um dado também importante de se avaliar. Entre os 68 pacientes que obtiveram resposta

citogenética maior aos doze meses, a probabilidade de perder esta resposta aos 48 meses foi de 18,1% (figura 27), enquanto para a perda de resposta citogenética completa, foi de 17,9%.

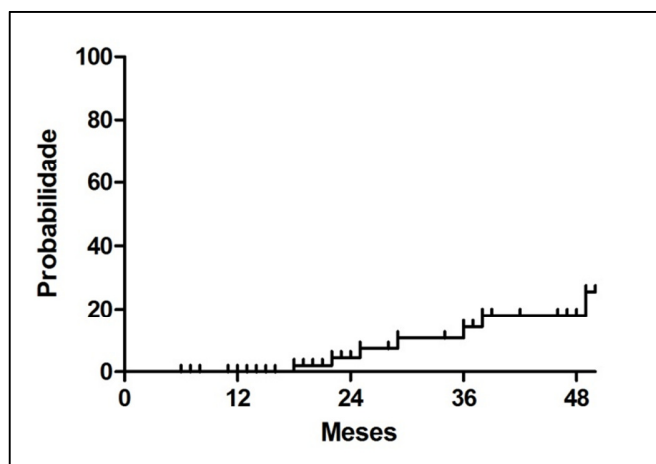


Figura 27: Probabilidade de perda da resposta citogenética maior aos 48 meses

Nenhum dos 21 (20%) pacientes com resposta citogenética completa aos 12 meses e resposta molecular maior aos 18 meses, apresentou progressão para fases mais avançadas da doença, até o final do período de análise; entretanto, houve um óbito nesse grupo. Quinze (14,3%) pacientes com resposta citogenética completa aos 12 meses, mas sem resposta molecular maior aos 18 meses, não apresentaram progressão ou óbito, no mesmo período. No entanto, não houve diferença estatisticamente significativa ($p = 0,273$) entre os dois grupos citados, isto é, apresentar resposta citogenética completa aos doze meses e, obter ou não, resposta molecular maior aos dezoito meses.

4.5 – EFEITOS ADVERSOS

A mediana de uso da medicação foi de 23 meses (variação de 3 a 97) e ao final da avaliação, dois pacientes (1,9%) necessitaram interromper o seu uso por toxicidade (6,2% dos 32 que a descontinuaram). Dois pacientes (1,9%) apresentaram toxicidade hematológica, com anemia de grau 4. Em um deles a toxicidade se apresentou ainda com neutropenia grau 3 e trombocitopenia grau 1. Os demais efeitos adversos apresentados pelos pacientes foram semelhantes aos já descritos pela literatura (O'BRIEN, et al., 2003) (HUGHES, et al., 2003) (DRUKER, et al., 2006) e foram manuseados de acordo com as orientações conhecidas e preconizadas (DEININGER e DRUKER, 2003).

Vinte e cinco pacientes (23,8%) necessitaram de ajuste da medicação, sendo que 7 (6,7%), de redução das doses utilizadas e 18 (17,1%), de elevação das doses, para melhor controle da doença.

5 - DISCUSSÃO

O uso de mesilato de imatinibe como opção de primeira linha no tratamento da leucemia mielóide crônica, foi autorizado no Brasil, somente, a partir de 25 de junho de 2008 (BRASIL - DOU, 2008). Dado o relativo pouco tempo de uso da medicação como tratamento inicial, o seguimento mediano em nosso trabalho foi de 23 meses e os desfechos de longo prazo analisados, principalmente, aos 48 meses. No entanto, alguns pacientes apresentaram um tempo de uso de até 97 meses, notadamente, os que vieram encaminhados de outras instituições, onde participaram de programas de acesso expandido à medicação.

Os dados foram colhidos a partir de anotações em prontuários e, como são vários os profissionais em atendimento, existe nítida heterogeneidade no que diz respeito às anotações observadas. Muitos pacientes tiveram suas informações registradas em diferentes períodos de tempo e sem uma rotina regular. Além disso, alguns exames, como o estudo citogenético e o controle molecular, foram realizados em instituições fora do Distrito Federal, o que contribuiu para o atraso de alguns resultados e para uma falta de sistematização na sua solicitação. A repetição de exames, algumas vezes necessária para confirmação de resultados inesperados e outras por problemas de natureza técnica, pode ter sofrido atraso ou não ter sido executada, o que também pode ter prejudicado uma avaliação mais consistente. O número de pacientes em que o escore prognóstico de Sokal (1984) pôde ser avaliado ao diagnóstico, 78 (74,3%), por exemplo, demonstra a dificuldade na busca de todas as informações pretendidas. Considerando-se os dados necessários para o seu cálculo (idade, tamanho do baço, número de células blásticas e número de plaquetas no

hemograma de apresentação) e a simplicidade para sua obtenção, a ausência de notificação desses elementos não permitiu uma análise comparativa com algumas referências, onde o escore foi realizado em 100% dos pacientes (KANTARJIAN, et al., 2006) (DE LAVALLADE, et al., 2008). As características da instituição, eminentemente assistencial, pouco voltada para coleta sistemática de dados e sem tradição em pesquisa, poderia ser uma explicação para a desvalorização do registro de tais dados em consulta inicial, embora não a justifique.

A apresentação clínica dos pacientes do nosso grupo diferiu, em alguns aspectos, à do grupo do estudo IRIS. A mediana de idade (45 anos) foi inferior à desse estudo e também dos dados epidemiológicos da Organização Mundial da Saúde (VARDIMAN, et al., 2008). No entanto, quando são analisadas as informações relativas a outros países em desenvolvimento, como China e Índia por exemplo (RAJAPPA, et al., 2008) (WANG, et al., 2010), observa-se que a mediana de idade é equivalente à do nosso estudo. No Brasil, o assunto já foi motivo de considerações em outras publicações (CAMPOS, et al., 2006) (BORTOLHEIRO e CHIATTONE, 2008) e há estudo que procura demonstrar, de forma mais aprofundada, que a leucemia mielóide crônica é doença da juventude, no Brasil (CAMPOS, et al., 2010). A explicação poderia estar, talvez, em uma menor expectativa de vida em países em desenvolvimento, ou ainda, na maior facilidade para encaminhamento de pacientes de menor faixa etária, quando provenientes de regiões mais distantes de grandes centros. A prática médica atual, em que exames periódicos de rotina são largamente realizados em consultas de *check up*, é também um fator que contribui para o desvio da mediana

de idade, para valores mais abaixo dos tradicionalmente descritos, conforme referido por CERVANTES (1999).

Aspectos evidentes de doença com grande massa tumoral estavam presentes em nosso estudo, ao diagnóstico. Hiperleucocitose, com mediana de leucócitos de 129.000 células/mm³ (IRIS, 17.900/mm³), esplenomegalia acima de 10 cm do rebordo costal esquerdo em 27 (31%) pacientes (IRIS, 6%), além de número plaquetário mediano de 447.000 células/mm³ (IRIS, 336.000/mm³), são alguns exemplos, e sua presença pode ter contribuído para a observação de resultados inferiores no presente estudo. Possíveis explicações para esse fato poderiam estar na dificuldade de acesso à assistência médica em regiões mais interioranas do país, atraso no encaminhamento de pacientes, testes para definição de diagnósticos não disponíveis em todas as localidades, além de nível cultural e sócio econômico inferior de pacientes procedentes dessas regiões, fatores que também contribuem para atraso na busca de assistência médica adequada. Nossos dados, no entanto, se aproximaram aos de pacientes de outros estudos institucionais, em países mais desenvolvidos (DE LAVALLADE, et al., 2008) (LUCAS, et al., 2008).

O mesilato de imatinibe mostrou taxa de reposta hematológica de 91,4% aos seis meses, mas melhores resultados foram verificados em outros estudos (O'BRIEN, et al., 2003) (KANTARJIAN, et al., 2003), onde até 98% de respostas foram relatadas (DE LAVALLADE, et al., 2008). Taxas mais elevadas foram alcançadas, tardiamente, em nosso grupo (96,4% aos 24 meses). Considerando-se que 72 (68,6%) dos pacientes fizeram uso de hidroxiuréia (um agente citorredutor) antes da introdução do imatinibe, o controle citológico efetivo era esperado mais precocemente. Além disso, quatro (3,8%) pacientes mostraram resistência hematológica primária. Possíveis explicações

seriam o uso irregular da medicação provocado pelos efeitos adversos sofridos pelo paciente ou inadequado manuseio de efeitos adversos de uma droga recém introduzida na prática clínica, contribuindo para resultados inferiores nessa fase inicial do tratamento.

As taxas de respostas citogenéticas maior e completa foram inferiores às observadas em outros estudos (O'BRIEN, et al., 2003) (KANTARJIAN, et al., 2006). Entretanto, houve uma clara tendência de melhora progressiva, ao longo do tempo. Aos 48 meses, valores tão elevados como 83,7% e de 80,5% para resposta citogenética maior e resposta citogenética completa, respectivamente, foram observados. As características clínicas e hematológicas já citadas da nossa amostra, que denotaram maior massa tumoral em relação à dos doentes do estudo IRIS, poderiam justificar os resultados inferiores, nas taxas de resposta de curto prazo. Prova disso, foi a maior proporção de pacientes do nosso grupo (29,5%) classificados como de alto risco, de acordo com o escore de Sokal, em relação aos do estudo IRIS (18,5%). A obtenção de resposta citogenética maior foi significativamente associada com desfechos de longo prazo, como a sobrevida livre de progressão para fases adiantadas da doença ($p=0,032$) e a sobrevida global ($p=0,010$). Estes resultados são concordantes com o que está descrito na literatura médica (DRUKER, et al., 2006) (DEININGER, et al., 2009). A tendência de melhora progressiva ao longo do tempo nas taxas de resposta citogenética, observada em nosso trabalho, foi também demonstrada no seguimento de longo prazo de outro grupo (HOCHHAUS, et al., 2008).

Não houve diferenças significativas na taxa de resposta citogenética completa aos 12 meses ($p=0,592$), entre os subgrupos de pacientes categorizados de acordo com

o escore prognóstico de Sokal, conforme demonstrado em outros trabalhos (O'BRIEN, et al., 2003) (DE SOUZA, et al., 2007) (DE LAVALLADE, et al., 2008). O escore não se associou também, com desfechos de longo prazo, como a sobrevida livre de progressão para fases avançadas da doença ($p=0.306$) e sobrevida global ($p=0.489$). Possíveis explicações para esse fato seriam o pequeno número de pacientes, em cada um dos subgrupos de risco disponível para análise e o número menor de pacientes na amostra como um todo.

As respostas moleculares avaliadas estavam disponíveis em apenas 39 (37,1%) dos pacientes e mostraram melhora progressiva ao longo do tempo, confirmando dados de outros estudos (HUGHES, et al., 2003) (DRUKER, et al., 2006) (O'BRIEN, et al., 2008). Quando foram analisados os pacientes que obtiveram resposta citogenética completa aos 12 meses e, em seguida, estratificados em dois subgrupos (um com resposta molecular maior aos 18 meses e outro sem essa resposta), não foi identificada diferença significativa no que se refere à sobrevida global ($p = 0.273$). Progressão para fases mais avançadas da doença não foi observada em ambos os subgrupos. Tais dados são discordantes dos de HUGES (2003), que mostraram diferença significativa entre os dois, mas são concordantes com os de de LAVALLADE (2008), que também não encontrou essa diferença. A explicação pode estar relacionada à metodologia na execução de exames de PCR, ou no número de pacientes analisados em cada grupo (o exame esteve disponível somente em 39 dos nossos pacientes).

A probabilidade de perda da resposta citogenética maior, uma vez obtida, foi de apenas 18,1% aos 48 meses e próxima aos 16%, observados por de Lavallade (2008), refletindo, mais uma vez, semelhanças entre os resultados de nosso estudo e os do

grupo londrino. A avaliação de probabilidade de perda de resposta, não foi referida no estudo IRIS. Esse dado, certamente, passará a ser relevante na avaliação de eficácia de novos inibidores de tirosina quinase, já em uso na prática clínica.

A taxa global de sobrevida (92,1%) e a taxa de sobrevida livre de progressão (89,3%) para fases mais adiantadas da doença, ambas observadas aos 48 meses, demonstraram o benefício do mesilato de imatinibe administrado durante longo prazo. Entretanto, a taxa de sobrevida global em nosso estudo foi superior à observada no estudo IRIS enquanto a taxa de sobrevida livre de progressão foi inferior. Uma explicação para esta diferença, talvez se situe no problema de notificação dos eventos, quando o estudo é baseado em dados institucionais. Enquanto pacientes que pioram de suas doenças continuam frequentando o hospital de atendimento especializado (e sua progressão pode ser notificada), o óbito, muitas vezes ocorre em outros serviços, onde os pacientes recebem assistência no final de seu período de evolução (e pode deixar de ser informado ao serviço especializado). Em estudos clínicos o sistema de notificação é mais rigoroso, há busca ativa de informações e os dados dificilmente são perdidos. É importante referir, entretanto, que o estudo de KANTARJIAN (2006), que analisou resultados de pacientes tratados com imatinibe em doses escalonadas, reportou sobrevida livre de progressão de 90% aos 36 meses, em indivíduos do grupo que fez uso de 400 mg de imatinibe, valor semelhante ao de nosso grupo. Isso ocorreu, provavelmente, por avaliar pacientes com tempo mediano de seguimento aproximado ao do presente estudo.

A definição de sobrevida livre de eventos, neste trabalho, incluiu as mesmas variáveis classificadas como progressão no estudo IRIS inicial: perda de resposta

hematológica, perda da resposta citogenética alcançada, progressão para fases mais adiantadas da doença ou óbito (qualquer que tenha sido a sua causa). A taxa de sobrevida livre de eventos mostrou queda significativa ao longo do tempo, chegando a 65,7% aos 48 meses, valores muito inferiores aos observados por aquele estudo. Os fatores que poderiam explicar tais diferenças são os aspectos clínicos dos pacientes no início do tratamento, citados nesta discussão, características biológicas de maior agressividade da doença, ou talvez, irregularidade no uso da medicação. Vários foram os relatos em prontuários, de pacientes que passaram muitos dias, ou até semanas, sem fazer uso da droga, por falta de fornecimento. A regularidade do tratamento é fator importante na prevenção do desenvolvimento de resistência ao imatinibe e é determinada, tanto pela adesão do paciente ao tratamento, como pela disponibilidade de fornecimento. Além disso, trata-se de medicamento de alto custo e de tratamento de uma população economicamente carente, sendo difícil a sua obtenção, através de recursos próprios.

Observação interessante foi feita por LUCAS (2008), quando chama a atenção para o fato de que resultados do tratamento em grupos populacionais, podem não corresponder aos observados em estudos clínicos. Seu trabalho mostrou resultados muito inferiores aos verificados em três séries por ele citadas (O'BRIEN, et al., 2003) (KANTARJIAN, et al., 2006) (DE LAVALLADE, et al., 2008), todas resultantes de estudos clínicos e não de grupos populacionais. Seu julgamento foi o de que é preciso ter cautela, ao se extrapolar resultados de estudos clínicos para esses grupos. Nós concordamos com o ponto de vista. O nosso estudo, que é baseado exclusivamente em um grupo populacional e cujos resultados foram obtidos a partir da observação clínica

de um serviço específico, mostrou que, se por um lado, os resultados não foram superpostos aos de estudos clínicos, por outro, não foram tão inferiores a ponto de se questionar a qualidade do tratamento na instituição. As taxas de respostas observadas, consideradas as dificuldades apresentadas em um serviço público de nosso país, podem ser classificadas como boas, ainda que inferiores aos observados pelo estudo IRIS, mostrando que é possível reproduzir bons resultados, quando se procura seguir orientações de consensos internacionais e quando há recursos para controle e verificação de dados.

Quanto à questão de segurança e tolerabilidade, o mesilato de imatinibe se mostrou seguro, com apenas 1,9% dos pacientes mostrando toxicidade hematológica graus 3 ou 4, o que é perfeitamente equivalente ao observado em outros estudos, assim como a taxa de descontinuação da medicação de cerca de 30% (O'BRIEN, et al., 2003) (DRUKER, et al., 2006).

Por fim, o grande desafio é a adequação dos resultados aqui apresentados à realidade da Secretaria de Estado da Saúde do Governo do Distrito Federal. A forma como os resultados poderiam contribuir aos gestores públicos, para um melhor planejamento dos custos no tratamento de leucemia mielóide crônica, passaria, sob nosso ponto de vista, por uma sequência de medidas aplicáveis, predominantemente, no próprio Núcleo de Hematologia e Hemoterapia, onde os doentes são atendidos. A primeira dessas medidas seria a criação de um registro nosológico do setor, para gerenciamento real do fluxo de patologias. No registro, a notificação de eventos de curto prazo (obtenção de resposta ótima ao tratamento de indução) e de longo prazo (progressão da doença, óbito), seria atribuição do médico assistente. Para tanto,

informatização e contratação de pessoal especializado, são necessárias. O segundo ponto, a criação de laboratórios de alta complexidade para realização de exames de diagnóstico e de controle de tratamento adequados à realidade nosológica do setor e de sua demanda de grande volume, é necessária e urgente. Seria necessário que tais laboratórios fossem anexados ao próprio núcleo, onde os profissionais em atendimento pudessem estabelecer prioridades, quando surgissem. O terceiro ponto seria a padronização de condutas, através da criação de rotinas de atendimento, com especificação de dados relevantes para a patologia em questão. A rotina é imprescindível, não apenas para condução adequada do profissional assistente, mas também para orientação de residentes e alunos, que frequentam o serviço e fazem de rotinas bem elaboradas, mais uma fonte de aprendizado. As rotinas deveriam ser discutidas e finalizadas pelos profissionais do grupo, em reuniões de serviço periódicas e incentivadas, com metas definidas para cada ano de serviço. O período anual permite atualização de novas orientações, em prazo razoável. O atendimento padronizado e o registro nosológico, em conjunto, forneceriam material para mais uma medida a ser implantada: o tratamento adequado de dados, realização de pesquisa científica e estímulo aos profissionais de todas as áreas em qualificação curricular progressiva. As medidas propostas demandam aceitação e participação dos profissionais do grupo, notificação da chefia, apoio da direção do hospital e, principalmente, atuação compromissada dos gestores da Secretaria de Saúde, uma vez que o investimento nos recursos materiais e regularidade no fornecimento de insumos, contratação de profissionais e auditorias de resultados, estão muito aquém das atribuições dos

profissionais lotados no Núcleo de hematologia e Hemoterapia do Hospital de Base do Distrito Federal.

6 - CONCLUSÕES

6.1 – Eficácia do Mesilato de Imatinibe

- Os dados clínicos demonstraram que os pacientes se apresentaram com características de grande massa tumoral, ao diagnóstico.
- O imatinibe mostrou resultados efetivos no controle da leucemia mielóide crônica, em fase crônica, em pacientes do Hospital de Base do Distrito Federal, como tratamento de primeira linha.
- As taxas de respostas deste grupo populacional são ligeiramente inferiores aos observados nos estudos baseados em grupos de pacientes participantes de estudos clínicos.
- Resposta citogenética precoce, associou-se com desfechos de longo prazo.
- O escore de Sokal não se mostrou eficiente em discriminar grupos com maior probabilidade de obtenção de resposta citogenética.

6.2 – Resultados de longo prazo

- O mesilato de imatinibe se mostrou efetivo em prolongar o tempo de progressão para fases mais adiantadas da doença, assim como a sobrevida dos pacientes.
- O escore de Sokal não se associou com desfechos de longo prazo.
- Sobrevida livre de eventos foi inferior ao de outros estudos.
- Maior tempo de observação será necessário para avaliação do impacto das taxas de respostas nos desfechos de longo prazo.

7 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BACCARANI, M.; CORTES, J.; PANE, F.; NIEDERWIESER, D.; SAGLIO, G.; APPERLEY, J.; CERVANTES, F.; DEININGER, M.; GRATWHOL, A.; GUILHOT, F.; HOCHHAUS, A.; HOROWITZ, M.; HUGHES, T.; KANTARJIAN, H.; LARSON, R.; RADICH, J.; SIMONSSON, B.; SILVER, R. T.; GOLDMAN, J.; HEHLMANN, R. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. **J Clin Oncol**, v. 27, p 6041-6051, 2009.
- BACCARANI, M.; SAGLIO, G.; GOLDMAN, J.; HOCHHAUS, A.; SIMONSSON, B.; APPELBAUM, F.; APPERLEY, J.; CERVANTES, F.; CORTES, J.; DEININGER, M.; GRATWHOL, A.; GUILHOT, F.; HOROWITZ, M.; HUGHES, T.; KANTARJIAN, H.; LARSON, R.; NIEDERWIESER, D.; SILVER, R.; HEHLMANN, R. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, v. 108(6), p. 1809-1820. Epub 2006 May 18, 2006.
- BAIN, B. J. Cytogenetic and molecular genetics aspects of eosinophilic leukaemias. **Br J Haematol**, v. 122(2), p. 1173-179, 2003.
- BAIN, B. J. Diagnosis from the blood smear. **N Engl J Med**, v. 353(5), p. 498-507, 2005.
- BLICKSTEIN, D.; AVIRAM, A.; LUBOSHITZ, J.; PROKOCIMER, M.; STARK, P.; BAIREY, O.; SULKES, J.; SHAKLAI, M. BCR-ABL transcripts in bone marrow aspirates of philadelphia-negative essential thrombocytemia patients: clinical presentation. **Blood**, v. 90(7), p. 2768-2771, 1997.
- BONIFAZI, F.; De VIVO, A.; ROSTI, G.; TIRIBELLI, M.; RUSSO, D.; TRABACCHI, E.; FIANCCHINI, M.; MONTEFUSCO, E.; BACCARANI, M. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alfa-interferon. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. **Br J Haematol**, v. 111(2), p. 587-595, 2000.

- BORTOLHEIRO, T. C. e CHIATTONE, C. S. Leucemia mielóide crônica: história natural e classificação. **Rev bras hematol hemoter**, v. 30 (supl 1), p. 3-6, 2008.
- BRASIL. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos indicadores sociais. 2 de fev de 2009. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em 07 de Set de 2010.
- BRASIL. Portaria nº 347, de 23 de junho de 2008. Altera o item 4 do anexo da portaria SAS/MS Nº 431, de 03 de outubro de 2001, conforme anexo desta portaria. Diário Oficial da União, Brasília, p. 54, c I., 25 de junho de 2008, Seção I.
- BRASIL. Portaria nº 431, de 03 de outubro de 2001. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do tratamento da leucemia mielóide crônica do adulto, bem como os modelos de termos de consentimento informado dele integrantes. Diário Oficial da União, Brasília, p. 85, 05 de outubro de 2001, seção I.
- BRASÍLIA. Codeplan. Companhia do Desenvolvimento do Planalto Central. Distrito Federal: Síntese de Informações Socioeconômicas. 10 de Abr de 2009. Disponível em: <<http://www.codeplan.df.gov.br>>. Acesso em 07 de set de 2010.
- CALABRETTA, B.; PERROTTI, D. The biology of CML blast crisis. **Blood**, v 103(11), p. 4010-4022, 2004. Epub 2004 Feb 24.
- CAMPOS, M. G. V.; ARANTES, A. M.; OLIVEIRA, J. S. R.; CHAUFFAILLE, M. L. L. F. Chronic myeloid leukemia: A disease of youth in Brazil. **Leuk Res**, v. 34, p. 542-544, 2010.
- CAMPOS, M. G.; ARANTES, A. M.; OLIVEIRA, J. S.; CHAUFFAILLE, M. L. Considerações sobre idade e perfil de apresentação em leucemia mielóide crônica. **Rev bras hematol hemoter**, v. 28 (supl 2) abstr 452, 2006.
- CARROLL, M.; OHNO-JONES, S.; TAMURA, S.; BUCHDUNGER, E.; ZIMMERMANN, J.; LYDON, N. B.; GILLILAND, D. G.; DRUKER, B. J. CGP 57148, a tyrosine kinase inhibitor, inhibits the growth of cells expressing BCR-ABL, TEL-ABL, and TEL-PDGFR fusion proteins. **Blood**, v. 90(12), p. 4947-4952, 1997.

- CERVANTES, F.; HERNADEZ-BOLUDA, C.; FERRER, A.; CID, J.;
MONTSERRAT, E. The changing profile of Ph-positive chronic myeloid leukemia at presentation: possible impact of earlier diagnosis on survival. **Haematologica**, v. 84(4), p. 324-327, 1999.
- CORTES, J. E.; KANTARJIAN, H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. **Semin Hematol**, v. 40(1), p. 79-86, 2003.
- CORTES, J. E.; TALPAZ, M.; O'BRIEN, S.; FADERI, S.; GARCIA-MANERO, G.;
FERRAJOLI, A.; VERSTOVSEK, S.; RIOS, M. B.; SHAN, J.; KANTARJIAN, H. Staging of chronic myeloid leukemia in imatinib era. An evolution of the World Health Organization proposal. **Cancer**, v. 106(6), p. 1306-1315, 2006.
- DE LAVALLADE, H.; APPERLEY, J. F.; KHORASHAD, J.; MILOJKOVIC, D.;
REID, A. G.; BUA, M.; SZYDLO, R.; OLAVARRIA, E.; KAEDA, J;
GOLDMAN, J. M.; MARIN, D. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. **J Clin Oncol**, v. 26, p. 3358-3363, 2008.
- DE SOUZA, C. A.; PAGNANO, K. B. B.; DELAMAIN, M. T.; LORAND-METZE, I.;
MIRANDA, E. C. M.; SILVEIRA, R. A.; METZE, K. Treatment outcome of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia as first or second line therapy. **Haematologica**, v. 92[suppl. 2], p. 535. Abst 1505, 2007.
- DEININGER, M. W. Milestones and monitoring in patients with cml treated with imatinib. In: **ASH Educational Book**, p. 416-426, 2008.
- DEININGER, M. W.; DRUKER, B. J. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. **Pharmacol Rev**, v. 55, p. 401-423, 2003.
- DEININGER, M. W.; O'BRIEN, S. G.; FORD, J. M.; DRUKER, B. J. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. **J Clin Oncol**, v. 21(8), p. 1637-1647, 2003. Epub 2003 Mar 13.

- DEININGER, M.; O'BRIEN, S. G.; GUILHOT, F.; GOLDMAN, J. M.; HOCHHAUS, A.; HUGHES, T. P.; RADICH, J. P.; HATFIELD, A. K.; MONE, M.; FILIAN, J.; REYNOLDS, J.; GATHMANN, I.; LARSON, R. A.; DRUKER, B. J. International Randomized Study of interferon versus STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival, low rate for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic-phase (CML-CP) treated with imatinib (IM). **Blood**, v. 114, Abst 1126, 2009.
- DENINGER, M. W.; GOLDMAN, J.; MELO, J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 96(10), p. 3343-3356, 2000.
- DRUKER, B. J.; GUILHOT, F.; O'BRIEN, S. G.; GATHMANN, I.; KANTARJIAN, H.; GATTERMANN, N.; DEININGER, M. W.; SILVER, R. T.; GOLDMAN, J. M.; STONE, R. M.; CERVANTES, F.; HOCHHAUS, A.; POWELL, B. L.; GABRILOVE, J. L.; ROUSSELOT, P.; REIFFERS, J.; CORNELISSEN, J. J.; HUGHES, T.; AGIS, H.; FISCHER, T.; VERHOEF, G.; SHEFERD, J.; SAGLIO, G.; GRATWOHL, A.; NIELSEN, J. L.; RADICH, J. P.; SIMONSSON, B.; TAYLOR, K.; BACCARANI, M.; SO, C.; LETVAK, L.; LARSON, R. A. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 355(23), p. 2408-2417, 2006.
- DRUKER, B. J.; TALPAZ, M.; RESTA, D. J.; PENG, B.; BUCHDUNGER, E.; FORD, J. M.; LYDON, N. B.; KANTARJIAN, H.; CAPDEVILLE, R.; OHNO-JONES, S.; SAWYERS, C. L. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 344(14), p. 1031-1037, 2001.
- EMANUEL, P. D. Juvenile myelomonocytic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia. **Leukemia**, v. 22(7), p. 1335-1342, 2008. Epub 2008 Jun 12.
- ETEN, R. A. Cellular and molecular biology of chronic myelogenous leukemia. [Online]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=leukemia/11550>>. Acesso em 02 de agosto de 2010.

- ETEN, R. A. Molecular genetics of chronic myeloid leukemia. [On line]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=leukemia/7803>>. Acesso em 08 de agosto de 2010.
- FADERL, S.; TALPAZ, M.; ESTROV, Z.; O'BRIEN, S.; KURZROCK, R.; KANTARJIAN, M. The Biology of chronic myeloid leukemia, **N Engl J Med**, v. 341(3), p. 164-172, 1999.
- GEARY, C. G. The story of chronic myeloid leukaemia. **Br J Haematol**, v. 110, p. 2-11, 2000.
- GILES, F. J.; CORTES, J. E.; KANTARJIAN, H.; O'BRIEN, S. M. Accelerated and blastic phases of chronic myelogenous leukemia. **Hematol Oncol Clin N Am**, v. 18, p. 753-774, 2004.
- GOLDMAN, J. M. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. **Blood**, v. 110(8), p. 2828-2837, 2007.
- GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. **N Engl J Med**, v. 349, p. 1451-1646, 2003.
- GOLDMAN, J. M., & MELO, J. V. Targeting the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 344, p. 1084-1086, 2001.
- GOLDMAN, J. M.; KAEDA, J.; CROSS, N. C.; HOCHHAUS, A.; HEHLMANN, R. Clinical decision making in chronic myeloid leukemia based on polymerase chain reaction analysis of minimal residual disease [letter]. **Blood**, v. 94, p. 1484-1486, 1999.
- GRIFFIN, J. D.; TOD III, R. F.; RITZ, J.; NADLER, L. M.; CANELLOS, J. P.; ROSENTHAL, D.; GALLIVAN, M.; BEVERIDGE, R. P.; WEINSTEIN, H.; KARP, D.; SCHLOSSMAN, S. F. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 61(1), p. 85-91, 1983.

- HASFORD, J.; PFIRRMANN, M.; HEHLMANN, R.; ALLAN, N. C.; BACCARANI, M.; KLUIN-NELEMANS, J. C.; ALIMENA, G.; STEEGMANN, J.L.; ANSARI, H. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. **J Natl Cancer Inst**, v. 90(11), p. 850-858, 1998.
- HEHLMANN, R.; HEIMPEL, H.; HASFORD, J.; KOLB, H. J.; PRALLE, H.; HOSSFELD, D. K.; QUEISSER, W.; LOFFLER, H.; HOCHHAUS, A.; HEINZE, B. Randomized comparison of interferon-alfa with bussulfan and hydroxiurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. **Blood**, v. 84(12), p. 4064-4077, 1994.
- HEHLMANN, R.; HOCHHAUS, A.; BACCARANI, M. Chronic Myeloid Leukemia. **The Lancet**, v. 370, p. 342-350, 2007.
- HOCHHAUS, A.; DRUKER, B.; SAWYERS, C.; GUILHOT, F.; SCHIFFER, C. A.; CORTES, J.; NIEDERWIESER, D. W.; GAMBACORTI, C.; STONE, R. M.; GOLDMAN, J.; FISCHER, T.; O'BRIEN, S. G.; REIFFERS, J. J.; MONE, M.; KRAHNKE, T.; TALPAZ, M.; KANTARJIAN, H. M. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alfa treatment. **Blood**, v. 111(3), p. 1039-1043, 2008. Epub 2007 Oct 11.
- HOCHHAUS, A.; O'BRIEN, S. G.; GUILHOT, F.; DRUKER, B. J.; BRANFORD, S.; FORONI, L.; GOLDMAN, J. M.; MÜLLER, M. C.; RADICH, J. P.; RUDOLTZ, M.; MONE, M.; GATHMANN, I.; HUGHES, T. P.; LARSON, R. A. Six-year follow up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, v. 23, p. 1054-1061, 2009.
- HUGHES, T. P.; AMBROSETTI, A.; BARBU, V.; BARTRAM, C.; BATTISTA, R.; BIONDI, A.; CHIAMENTI, A.; CIMINO, G.; ERNST, P.; FRASSONI, F. Clinical value of PCR in diagnosis and follow-up of leukaemia and lymphoma: report of the third workshop of the molecular biology/BMT study group. **Leukemia**, v. 5(6), p. 448-451, 1991.

- HUGHES, T. P.; KAEDA, J.; BRANFORD, S.; RUDZKI, Z.; HOCHHAUS, A.; HENSLEY, M. L.; GATHMANN, I.; BOLTON, A. E.; van HOOMISSEN, I. C.; GOLDMAN, J. M.; RADICH, J. P. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 349(15), p. 1423-1432, 2003.
- HUGHES, T.; DENINGER, M.; HOCHHAUS, A.; BRANFORD, S.; RADICH, J.; KAEDA, J.; BACCARANI, M.; CORTES, J.; CROSS, N. C.; DRUKER, B. J.; GABERT, J.; GRIMWADE, D.; HEHLMANN, R.; KAMEL-REID, S.; LIPTON, J. H.; LONGTINE, J.; MARTINELLI, G.; SAGLIO, G.; SOVERINI, S.; STOCK, W.; GOLDMAN, J. M. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. **Blood**, v. 108(1), p. 28-37, 2006. Epub 2006 Mar 7.
- JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H.; O'BRIEN, S.; RIOS, M. B.; ABRUSSO, L.; VERSTOVSEK, S.; GARCIA-MANERO, G.; CORTES, J. Sudden blastic transformation in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. **Blood**, v. 107(2), p. 480-482, 2006. Epub 2005 Sep 29.
- KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J. E.; O'BRIEN, S.; GILES, F.; GARCIA-MANERO, G.; FADERL, S.; THOMAS, D.; JEHA, S.; B., RIOS M.; LETVAK, L.; BOCHINSKI, K.; ARLINGHAUS, R.; TALPAZ, M. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. **Blood**, v. 101(1), p. 97-100, 2003. Epub 2002 Aug 29.
- KANTARJIAN, H. M.; TALPAZ, M.; LeMAISTRE, C. F.; SPINOLO, J.; SPITZER, G.; YAU, J.; DICKE, K.; JAGANNATH, S.; DEISSEROTH, A. B. Intensive combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation leads to the reappearance of Philadelphia chromosome-negative cells in chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, v. 67(12), p. 2959-2965, 1991.

- KANTARJIAN, H. M.; TALPAZ, M.; O'BRIEN, S.; JONES, D.; GILES, F.; GARCIA-MANERO, G.; FADERL, S.; RAVANDI, F.; RIOS, M. B.; SHAN, J.; CORTES, J. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-[alfa]-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v. 108(6), p. 1835-1840, 2006. Epub 2006 May 18.
- KANTARJIAN, H.; SAWYERS, C.; HOCHHAUS, A.; GUILHOT, F.; SCHIFFER, C.; GAMBACORTI-PASSERINI, C.; NIEDERWIESER, D.; RESTA, D.; CAPDEVILLE, R.; ZOELLNER, U.; TALPAZ, M.; DRUKER, B.; GOLDMAN, J.; O'BRIEN, S. G.; RUSSELL, N.; FISCHER, T.; OTTMANN, O.; CONY-MAKHOUL, P.; FACON, T.; STONE, R.; MILLER, C.; TALLMAN, M.; BROWN, R.; SCHUSTER, M.; LOUGHRAN, T.; GRATWHOL, A.; MANDELLI, F.; SAGLIO, G.; LAZZARINO, M.; RUSSO, D.; BACCARANI, M.; MORRA, E. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **N Engl J Med**, v. 346(9), p. 645-652, 2002.
- KANTARJIAN, H.; SCHIFFER, C.; JONES, D.; CORTES, J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use interpretation of monitoring methods. **Blood**, v. 111(4), p. 1774-1780, 2007. Epub 2007 Nov 30.
- KAPLAN, E. L. MEIER, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Amer. Statist. Assn.** v. 53, p. 457-481, 1958.
- KREIL, S.; PFIRRMANN, M.; HAFERLACH, C.; WAGHORN, K.; CHASE, A.; HEHLMANN, R.; REITER, A.; HOCHHAUS, A.; CROSS, N. C. Heterogeneous prognostic impact of derivative chromosome 9 deletions in chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v. 110, p. 1283-1290, 2007. Epub 2007 Apr 24.
- LANDSTRON, A.; TEFFERI, A. Fluorescent in situ hybridization in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of chronic myeloid leukemia. **Leuk and lymphoma**, v. 47(3), p. 397-402, 2006.

- LANEUVILLE, P.; SUN, G.; TIMM, M.; VEKEMANS, M. Clonal evolution in a myeloid cell line transformed to interleukin-3 independent growth by retroviral transduction and expression of p210bcr/abl. **Blood**, v. 80(7), p. 1788-1797, 1992.
- LE GOUILL, S.; TALMANT, P.; MILPIED, N.; DAVIET, A.; ANCELOT, M.; MOREAU, P.; HAROUSSEAU, J. L.; BATAILLE, R.; AVET-LOISEAU, H. Fluorescence in situ hybridization on peripheral-blood specimens is a reliable method to evaluate cytogenetic response in chronic myeloid leukemia. **J Clin Oncol**, v. 18(7), p. 1533-1538, 2000.
- LICHTMAN, M. A.; LIESVELD, J. L. Chronic Myelogenous Leukemia and related disorders. In: WILLIAMS, W. J.; LICHTMAN, M. A. **Williams Hematology** 7th ed. New York: Mc Graw Hill, 2006. Cap 88, p. 1237-1294.
- LISKER, R.; CASAS, L.; MUTCHINICK, O.; PEREZ-CHAVEZ, F.; LABARDINI, J. Late-appearing Philadelphia chromosome in two patients with chronic myelogenous leukemia. **Blood**, v. 56(5), p. 812-814, 1980.
- LUCAS, C. M.; WANG, I.; AUSTIN, G. M.; KNIGHT, K.; WATMOUGH, S. J.; SHWE, K. H.; DASGUPTA, R.; NAUMAN, M. B.; GALVANI, D.; HOYLE, C. F.; SEALE, J. R. C.; CLARK, R. E. A population study of imatinib in chronic myeloid leukemia demonstrates lower efficacy than in clinical trial. **Leukemia**, v. 22, p. 1963-1966, 2008.
- MANTEL, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. **Cancer Chemotherapy Reports**. v. 50(3), p. 163-170, 1966.
- MARTIAT, P.; MECUCCI, C.; NIZET, Y.; STUL, M.; PHILIPPE, M.; CASSIMAN, J. J.; MICHAUX, J. L.; VAN den BERGHE, H.; SOKAL, G. P190 BCR/ABL transcript in a case of philadelphia-positive multiple myeloma. **Leukemia**, v. 4(11), p. 751-754, 1990.
- MELO, J. V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. **Blood**, v. 88, p. 2375-2384, 1996.

- MELO, J. V.; GORDON, D. E.; CROSS, N. C. The ABL-BCR fusion gene is expressed in chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 81(1), p. 158-165, 1993.
- MENSINK, E.; van de LOCHT, A.; SCHATTENBERG, A.; LINDERS, E.; SCHAAP, N.; GEURTS van KESSEL, A.; De WHITE, T. Quantitation of minimal residual disease in philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia patients using real-time quantitative RT-PCR. **Br J Haematol**, v. 102(3), p. 768-774, 1998.
- MITANI, K.; SATO, Y.; TOJO, A.; ISHIKAWA, F.; KOBAYASHI, Y.; MIURA, Y.; MIYAZONO, K.; URABEA.; TAKAKU, F. Philadelphia chromosome positive B-cell type malignant lymphoma expressing an aberrant 190 kDa bcr-abl protein. **Br J Haematol**, v. 76(2), p. 221-225, 1990.
- NEGRIN, R. S.; SCHIFFER, C. A. Overview of the treatment of chronic myeloid leukemia. [On line]. Disponível em: <<http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topickey=leukemia/15171>>. Acesso em 16 de agosto de 2010.
- NOWELL, P. C.; HUNGERFORD, D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. **Science**, v. 132, p. 1497-1501, 1960.
- O'BRIEN, S. G.; GUILHOT, F.; GOLDMAN, J. M.; HOCHHAUS, A.; HUGHES, T. P.; RADICH, J. P.; RUDOLTZ, M.; FILIAN, L.; GATHMANN, I.; DRUKER, B. J.; LARSON, R. A. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients with newly diagnosed CML-CP treated with imatinib. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts), v. 112, p. 186, 2008.

- O'BRIEN, S. G.; GUILHOT, F.; LARSON, R. A.; GATHMANN, I.; BACCARANI, M.; CERVANTES, F.; CORNELISSEN, J. J.; FISCHER, T.; HOCHHAUS, A.; HUGHES, T.; LECHNER, K.; NIELSEN, J. L.; ROUSSELOT, P.; REIFFERS, J.; SAGLIO, G.; SHEPHERD, J.; SIMONSSON, B.; GRATWHOL, A.; GOLDMAN, J. M.; KANTARJIAN, H.; TAYLOR, K.; VERHOEF, G.; BOLTON, A. E.; CAPDEVILLE, R.; DRUKER, B. J. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**, v. 348(11), p. 994-1004, 2003.
- O'HARE, T.; EIDE, C. A.; DEININGER, M. W. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 110(7), p. 2242-2249, 2007. Epub 2007 May 11.
- PANE, F.; FRIGERI, F.; SINDONA, M.; LUCIANO, L.; FERRARA, F.; CIMINO, R.; MELONI, G.; SAGLIO, G.; SALVATORE, F.; ROTOLI, B. Neutrophilic-chronic myeloid leukemia: a distinct disease with a specific molecular marker (BCR/ABL with C3/A2 junction). **Blood**, v. 88(7), p. 2410-2414, 1996.
- QUINTÁS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Molecular biology of BCR-ABL-positive chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 113, p. 1619-1630, 2009.
- RAJAPPA, S; VARADPANDE, L.; PAUL, T.; JACOB, R.; DIGUMARTI, R. Imatinib mesylate in early chronic phase chronic myeloid leukemia: Experience from a developing country. **Leuk Lymphoma**, v. 49(3), p. 554-558, 2008.
- REILLY, J. T. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? **Br J Haematol**, v. 116(1), p. 10-18, 2002.
- RONY, S.; SIMÕES, B. P. Leucemia linfoblástica aguda Filadélfia positiva. **Rev bras hematol hemoter**, v. 30 (supl 1), p. 52-58, 2008.

- ROY, L.; GUILHOT, J.; KRAHNKE, T.; GUERCI-BRESLER, A.; DRUKER, B. J.; LARSON, R. A.; O'BRIEN, S.; SO, C.; MASSIMINI, G.; GUILHOT, F. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alfa plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. **Blood**, v. 108(5), p. 1478-1484. Epub 2006 Apr 20, 2006.
- SAVAGE, D. G.; SZYDLO, R. M.; GOLDMAN, J. M. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. **Br J Haematol**, v. 96(1), p. 111-116, 1997.
- SAVAGE, D. G.; SZYDLO, R. M.; CHASE, A.; APPERLEY, J. F.; GOLDMAN, J. F. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukaemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. **Br J Haematol**, v. 99(1), p. 30-35, 1997.
- SAWYERS, C. L. Chronic Myeloid Leukemia. **N Engl J Med**, v. 340(17), p. 1330-1340, 1999.
- SOKAL, J. E.; COX, E. B.; BACCARANI, M.; TURA, S.; GOMEZ, G. A.; ROBERTSON, J. E.; TSO, C. Y.; BRAUN, T. J.; CLARKSON, B. D.; CERVANTES, F. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. **Blood**, v. 63(4), p. 789-799, 1984.
- STRIFE, A.; LAMBEK, C.; WISNIEWSKI, D.; WACHTER, M.; GULATI, S. C.; CLARKSON, B. D. Discordant maturation as the primary biological defect in chronic myelogenous leukemia. **Cancer Res**, v. 48(4), p. 1035-1041, 1988.
- SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., PILERI, S. A., STEIN, H. SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., PILERI, S. A., STEIN, H., THIELE J, VARDIMAN J. W. **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. 4th ed., Lyon, France: IARC. 2008. 439 p.

- THIJSSEN, S. T.; SCHUURHUIS, G. J.; van OOSTVEEN, J. W.; OSSENKOPPELE, G. J. Chronic Myeloid Leukemia from basics to bedside. **Leukemia**, v. 13, p. 1646-1674, 1999.
- VARDIMAN, J. W.; MELO, J. V.; BACCARANI, M.; e THIELE, J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL1 positive. In SWERDLOW, S. H., CAMPO, E., HARRIS, N. L., JAFFE, E. S., PILERI, S. A., STEIN, H. **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: IARC, 2008 p. 32-37.
- WADHWA, J.; SZYDLO, R. M.; APPERLEY, J. F.; CHASE, A.; BUA, M.; MARIN, D.; OLAVARRIA, E.; KANFER, E.; GOLDMAN, J. M. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. **Blood**, v. 99(7), p. 2304-2309, 2002.
- WANG, A H; WANG, Y. Y.; YAO, Y.; XU, Z. Z.; ZHOU, L.; WANG, L.; ZHANG, L.; CHEN, Y.; SHEN, Z. X.; HU, J.; LI, J. M. Summary of 615 patients of chronic myeloid leukemia in Shangai from 2001 to 2006. **J Exp Clin Cancer Res**. V. 29, p. 20-26, 2010.
- WEISBERG, E.; CATLEY, I.; WRIGHT, R. D.; MORENO, D.; BANERJI, L.; RAY, A.; MANLEY, P. W.; MESTAN, J.; FABBRO, D.; JIANG, J.; HALL-MEYERS, E.; CALLAHAN, I.; DELLA-GATTA, J. L.; KUNG, A. L.; GRIFFIN, J. D. Beneficial affects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of BCR-ABL+ leukemias. **Blood**, v. 109(5), p. 2112-2120, 2007. Epub 2006 Oct 26.
- WESTBROOK, C. A.; HOOBERMAN, A. L.; SPINO, C.; DODGE, R. K.; LARSON, R. A.; DAVEY, F.; WUARSTER-HILL, D. H.; SOBOL, R. E.; SCHIFFER, C.; BLOOMFIELD, C. D. Clinical significance of the BCR_ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). **Blood**, v. 80 (12), p. 2983-2990, 1992.
- WINSLOW, T. (15 de agosto de 2010). Philadelphia chromossome. In National Cancer Institute Website. Disponível em: <<http://visualsonline.cancer.gov/details.cfm?imageid=7153>>. Acesso em 02 de agosto de 2010.

8 – ANEXOS

8.1 – PARECER COMITÊ DE ÉTICA



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER Nº 089/2009

PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 035/09 – Resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe nos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica do HBDF.

Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.

Area Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde;

Validade do Parecer: 19/05/2011

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 19 de maio de 2009.

Atenciosamente.

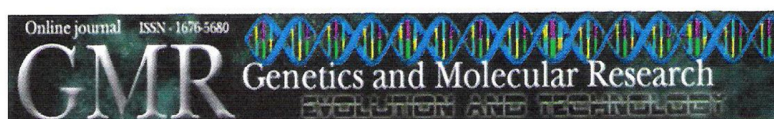
Maria Rita Carvalho Garbi Novaes
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF
Coordenadora

Ângela Maria/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES
Comitê de Ética em Pesquisa
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepsesdf@saude.df.gov.br
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP.: 70.710-904

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

8.2 – CARTA DE ACEITAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO: PRIMEIRO ARTIGO



Ribeirão Preto, 14 de Janeiro de 2011.

Prezado Carlos AP Silveira,

Informamos que o artigo "Response to treatment with imatinib mesylate in previously treated chronic-phase chronic myeloid leukemia patients in Hospital de Base of Distrito Federal", GMR 1073, de autoria de C. A. P. da Silveira, M. B. Daldegan, Í. Ferrari, foi aceito para publicação na *Genetics and Molecular Research (GMR)*.


O mesmo será publicado no volume 10, 2011.

Aproveitamos a oportunidade para informar que a GMR está indexada em 74 bases de dados, entre elas: Index Medicus, PubMed, Medline e ISI.

Atenciosamente,

Francine Muniz
Coordenadora editorial (Mtb 44.300)
Genetics and Molecular Research
www.funpecrp.com.br/gmr
Tel. (16) 3620-1251 - Fax. (16) 3621-1991

8.3 – CARTA DE ACEITAÇÃO PARA PUBLICAÇÃO – SEGUNDO ARTIGO



AMBr
Associação Médica de Brasília

BRASÍLIA MÉDICA
REVISTA DA ASSOCIAÇÃO MÉDICA DE BRASÍLIA
 SCES trecho 3, conjunto 6
 70200-300 – Brasília – DF
 Telefone 61 – 2195-9797 – (ramal 207)
 Internet: rbrm@ambr.com.br

Brasília, 30 de dezembro de 2010

Carlos Alberto Pinto da Silveira
 SHIN QI 5, conjunto 9, casa 3, Lago Norte
 CEP 71.505.790 – Brasília- DF
 internet: carlosapsilveira@gmail.com

Prezado autor,

Temos a satisfação de informá-lo que seu artigo, em colaboração com Íris Ferrari, “Aspectos clínicos da leucemia mielóide crônica de pacientes do Hospital de Base do Distrito Federal” foi aceito para publicação na Brasília Médica, órgão de divulgação da Associação Médica de Brasília. A publicação esta prevista para o numero 47(4) de 2010, em fase final de editoração.

Agradecemos a colaboração para a Brasília Médica.

Cordialmente,



Luiz Augusto Casulari Roxo da Motta
 Editor Geral da Brasília Médica

Luiz Augusto Casulari R. da Motta
 CRM-DF 2065

WWW.AMBR.COM.BR

SCES TRECHO 03 CONJUNTO 06 CEP: 70200-003 BRASÍLIA-DF - FONE/FAX: (61) 2195-9797 - E-mail: ouvidoria@ambr.com.br

8.4 – FICHA DE COLETA DE DADOS

FICHA DE PORTADOR DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

Nome: _____ Idade ao Dx: _____ Etnia: _____
 Reg.: _____ Nasc.: ____/____/____ UF origem: _____ Profissão: _____
 Queixas: _____ Baço: _____ 1ª. Cons.: ____/____/____
 CTG Dx _____ PCR Dx _____

Hemograma	Dx	3m	6m	12m	18m	24m
Hemoglobina						
Leucócitos						
Blastos (10-19)						
Promielócitos						
Neutrófilos						
Basófilo (< 20)						
Eosinófilos						
Plaquetas						

Prognóstico	
Fase ao Dx	
Sokal N°	
Sokal Cat:	
Hasford N°:	
Hasford Cat:	

TRATAMENTOS

Propostas	Período	Observações

CITOGENÉTICA

CTG	DATA	%	[-]	Resp	Tx
06 meses					
12 meses					
18 meses					
24 meses					
30 meses					
36 meses					
42 meses					
48 meses					
54 meses					
60 meses					
66 meses					

BIOLOGIA MOLECULAR

RQ PCR	DATA	Valor	Resp	Tx
06 meses				
12 meses				
18 meses				
24 meses				
30 meses				
36 meses				
42 meses				
48 meses				
54 meses				
60 meses				
66 meses				

EXAMES AO DIAGNÓSTICO

G	TGO	DHL
U	TGP	PT
C	FAL	AB
AU	GGT	GB

DESFECHOS:
