



MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA – ASPECTOS CLÍNICOS
E FATORES QUE INFLUENCIARAM A RESPOSTA
CITOGENÉTICA EM PACIENTES TRATADOS COM
IMATINIBE NO ESTADO DO PIAUÍ**

**CAMPINAS
2014**



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS - UNICAMP
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - FCM**

MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO

**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA – ASPECTOS CLÍNICOS
E FATORES QUE INFLUENCIARAM A RESPOSTA
CITOGENÉTICA EM PACIENTES TRATADOS COM
IMATINIBE NO ESTADO DO PIAUÍ**

ORIENTADORA: PROFA. DRA. IRENE GYONGYVER HEIDEMARIE LORAND METZE

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP para obtenção do título de Doutora em Ciências Médicas, Área de concentração Medicina Interna.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELA MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO, ORIENTADA PELA PROFA. DRA. IRENE GYONGYVER HEIDEMARIE LORAND METZE.

Assinatura do Orientador

**CAMPINAS
2014**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

R265L Rêgo, Mônica Fortes Napoleão do, 1960-
Leucemia mieloide crônica : aspectos clínicos e fatores que influenciaram a resposta citogenética em pacientes tratados com imatinibe no estado do Piauí / Mônica Fortes Napoleão do Rêgo. – Campinas, SP : [s.n.], 2014.

Orientador: Irene Gyongyver Heidemarie Lorand Metze.
Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Leucemia mieloide crônica. 2. Análise citogenética. 3. Prognóstico. 4. Epidemiologia. I. Lorand-Metze, Irene, 1945-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Chronic myeloid leukemia : clinical aspects and factors that influenced the cytogenetic response in patients treated with imatinib in the state of Piauí

Palavras-chave em inglês:

Chronic myeloid leukemia

Cytogenetic analysis

Prognosis

Epidemiology

Área de concentração: Medicina Interna

Titulação: Doutora em Ciências Médicas

Banca examinadora:

Irene Gyongyver Heidemarie Lorand Metze [Orientador]

Viriato Campelo

Paula de Oliveira Montadorn Hokama

Afonso Celso Vigorio

Erich Vinicius de Paula

Data de defesa: 29-07-2014

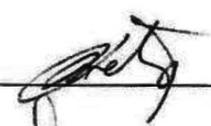
Programa de Pós-Graduação: Ciências Médicas

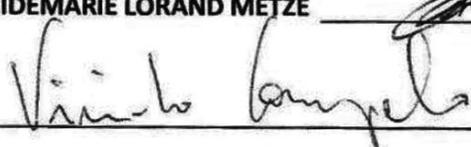
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE DOUTORADO

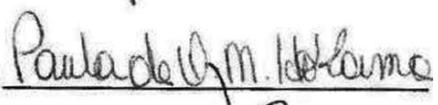
MÔNICA FORTES NAPOLEÃO DO RÊGO

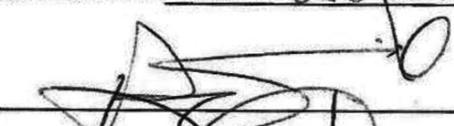
Orientador (a) PROF(A). DR(A). IRENE GYONGYVER HEIDEMARIE LORAND METZE

MEMBROS:

1. PROF(A). DR(A). IRENE GYONGYVER HEIDEMARIE LORAND METZE 

2. PROF(A). DR(A). VIRIATO CAMPELO 

3. PROF(A). DR(A). PAULA DE OLIVEIRA MONTADON HOKAMA 

4. PROF(A). DR(A). AFONSO CELSO VIGORITO 

5. PROF(A). DR(A). ERICH VINICIUS DE PAULA 

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas

Data: 29 de julho de 2014

RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa, caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, que é o resultado da translocação balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 que corresponde à formação do gene híbrido BCR-ABL, que codifica uma proteína quimérica com atividade tirosina-quinase, diretamente implicada na patogênese da doença. O mesilato de imatinibe (IM) é um inibidor seletivo dessa enzima e tem sido usado como terapia alvo-específica na LMC com excelentes resultados em estudos clínicos. É controverso na literatura se estes resultados são reproduzíveis na população em geral e que processos podem ser implementados para otimizá-los. No nosso estudo realizamos uma análise de pacientes com LMC que tomaram IM entre 2002 e 2013, atendidos no Hospital São Marcos, em Teresina-PI. Teve, como objetivo, caracterizar a LMC no Piauí do ponto de vista clínico e laboratorial, avaliar a eficácia do tratamento com IM em portadores de LMC fase crônica e acelerada, através da resposta citogenética aos 12 meses. Investigou-se a influência dos seguintes fatores na resposta citogenética completa aos 12 meses: idade, sexo, fase da doença, tempo entre o diagnóstico e o início do IM, anos de escolaridade, renda *per capita* (em reais), distância da moradia ao hospital em Km e escores prognósticos. Cento e quarenta e quatro pacientes foram elegíveis, sendo que 130 deles em fase crônica e 14 em fase acelerada. A mediana de idade foi de 41 anos (8-81). Setenta e seis (52,2%) foram do sexo masculino. Oitenta e cinco (59%) pacientes estavam em fase crônica precoce (menos de um ano entre diagnóstico e início do tratamento). A mediana de escolaridade foi de 4 anos (0-17). Em relação aos índices prognósticos, 89% dos casos foram de risco intermediário ou alto no escore de Sokal, 40% o foram no escore de Hasford, enquanto que a maioria foi de baixo risco no de Eutos. Aos doze meses, 68 casos entraram em resposta citogenética completa. Foram significantes para resposta citogenética aos 12 meses, a escolaridade ($p=0,001$), o escore de Hasford ($p=0,007$) e o período entre o diagnóstico e o início do imatinibe ($p=0,001$). A mediana de seguimento foi de 65 meses (7-149). Ao término da avaliação 60 (52,8%) pacientes ainda faziam uso do mesilato de imatinibe e 41 (29,4%) tinham descontinuado a medicação (35 por perda de resposta e 6 por progressão). O fato de oito pacientes terem critérios de fase acelerada ao diagnóstico não influenciou no resultado do tratamento. Desde que o Ministério da Saúde forneceu o medicamento, o tratamento alvo-específico na LMC produziu excelentes resultados em Teresina. Foi mais importante para o resultado a introdução precoce do tratamento, bem como o grau de instrução dos pacientes.

Palavras Chave: Leucemia mieloide crônica; Análise citogenética; Prognóstico; Epidemiologia.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (CML) is a myeloproliferative neoplasm characterized by the presence of the Philadelphia chromosome, which is the result of a balanced translocation between the long arms of chromosomes 9 and 22 corresponding to the hybrid gene BCR-ABL, which encodes a chimeric protein with tyrosine kinase activity and directly implicated in the pathogenesis of the disease. Imatinib mesylate (IM) is a selective inhibitor of this enzyme and has been used as targeted therapy for CML with excellent results in clinical studies. It is controversial if these results are reproducible in the community based treatment and which strategies could be used to optimize the results. In our study we performed an analysis of CML patients treated IM between 2002 and 2013 at the St. Mark's Hospital, Teresina-Pi. We studied the clinical and laboratory features of the patients at diagnosis and evaluated the effectiveness of the IM treatment by complete cytogenetic response (CCR) at 12 months. We also studied the influence of age, sex, stage of disease, time between diagnosis and the start of IM, years of schooling, per capita income, distance from house to hospital in KM and the Sokal, Hasford and Eutos scores on this response. One hundred forty-four patients were eligible: 130 patients in chronic and 14 in accelerated phase. The median age was 41 years (8-81). Seventy-six (52.2%) were male. Eighty-five (59%) patients were classified as early chronic phase (less than one year between diagnosis and start of IM treatment). The median educational level was 4 years (0-17). According to the Sokal score 89% of cases were intermediate or high-risk but this was the case only for 40% in the Hasford score. The majority was low risk in the Eutos score. After twelve months 68 patients achieved CCR. Years of formal education ($p=0,001$), Hasford risk category ($p=0,007$) and the period between diagnosis and the start of IM ($p=0,001$) influenced achievement of CCR. The median follow-up period was 65 months (7-149). At the of this period 60 (52,8%) patients were still using IM. In 41 the medication had been discontinued: in 35 for loss of response and in 6 after disease progression. The fact that 14 patients had criteria of accelerated phase at diagnosis did not affect the outcome of treatment. Since the Ministry of Health provided the drug, the target-specific treatment in CML has produced excellent results in Teresina. The early introduction of treatment as well as the educational level of the patients were the most important factors influencing treatment outcome.

Keywords: Chronic myeloid leukemia; Cytogenetic analysis; Prognosis; Epidemiology

SUMÁRIO

RESUMO	vii
ABSTRACT	ix
SUMÁRIO	xi
DEDICATÓRIA	xiii
AGRADECIMENTOS.....	xv
LISTA DE FIGURAS.....	xix
LISTA DE TABELAS.....	xxi
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xxiii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Características Gerais e Epidemiológicas.....	1
1.2 Biologia Celular	1
1.3 Diagnóstico Clínico-Laboratorial	3
1.3 Fatores Prognósticos.....	5
1.5 Tratamento	10
1.5.1 Histórico	10
1.5.2 Mesilato de Imatinibe	10
1.5.3 Recomendações para tratamento – <i>European Leukemia Net 2009</i>	14
1.5.4 Tratamento da leucemia mieloide crônica no Brasil	17
1.5.5 Monitorização	18
2. OBJETIVOS	23
2.1 Objetivos Gerais.....	23
2.2 Objetivos Específicos.....	23
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	24
3.1 Critérios De Inclusão	24
3.2 Critérios De Exclusão.....	24
3.3 Definição de Diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica e Fases da Doença	25
3.3.1 Diagnóstico.....	25
3.3.2 Fases da doença	25
3.3.3 Fatores prognósticos e variáveis demográficas	25
3.4 Tratamento	26
3.5 Avaliação Clínica e Laboratorial	28
3.6 Critérios de Resposta ao Tratamento	28
3.7 Avaliação de Eficácia ao Tratamento	29
3.8 Análise Estatística.....	29
3.9 Aspectos Éticos	30
4. RESULTADOS	31
4.1 Características dos Pacientes.....	31
4.2 Anormalidades Cromossômicas Adicionais ao Diagnóstico.....	34

4.3 Fase Crônica	35
4.4 Fase Acelerada	37
4.5 Resposta Citogenética Completa	39
4.6 Fatores Associados à Probabilidade em Atingir Resposta Citogenética	40
4.7 Seguimento e Evolução.....	43
5. DISCUSSÃO	45
6. CONCLUSÕES.....	55
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56

DEDICATÓRIA

A minha mãe Noeme.

A meu filho Hélio.

A minha cunhada Suzana.

AGRADECIMENTOS

À Profa. **Dra. Irene G.H.Lorand-Metze**, pela orientação e disponibilidade em dedicar horas de seu período letivo para me receber, discutir, ensinar e colaborar na organização dos dados.

Ao Prof. **Dr. Konradin Metz**, pela concepção do desenho do estudo e pela realização da análise estatística dos dados.

Ao Prof. **Dr. Viriato Campelo**, pela forma como conduziu o DINTER.

Ao meu marido **Haroldo**, pela tolerância aos constantes momentos de ausência.

A meu **pai Hélio e minha irmã Cristiane**, presentes sempre na minha vida.

A todos os colegas do doutorado, em especial aos amigos, **Socorro, Catarina e Paulo** pelo incentivo e troca de informações.

À **Eliana** pela amizade e confecção dos gráficos.

Aos meus colegas onco-hematologistas, **Aline, Bianca, Gildene, Iracema e Kênia**, que me substituíram na minha ausência.

As minhas sempre amigas **Teresa, Vera e Antonia**, presente em todos os momentos da minha vida, de alegria e de dor.

Ao **Dr. Paulo Henrique Melo**, chefe do Setor de Onco-hematologia do Hospital São Marcos, pelo apoio.

À **Vera**, pela ajuda com os prontuários.

À **enfermeira Juliani**, pela ajuda na coleta dos exames.

À **Amparo**, sempre disponível quando solicitada.

À **Rosélia**, pelo apoio.

À **Angélica, Alvina e Tânia**, pelo carinho.

Aos **pacientes** que participaram do estudo, contribuindo com meu aprendizado. Impossível esquecê-los.

*Se não houve frutos, valeu a beleza das flores,
Se não houve flores, valeu a sombra das folhas,
Se não houve folhas, valeu a intenção da semente.*

(Henfil)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama esquemático da translocação que forma o Ph e representação dos genes BCR-ABL.....	2
Figura 2. Mecanismo de ação do Imatinibe	11
Figura 3. Escala Internacional para a medição dos transcritos de BCR-ABL.....	22
Figura 4. Curva tempo-evento mostrando a resposta citogenética completa acumulada de acordo com escore Hasford	41
Figura 5. Probabilidade acumulada de resposta ao imatinibe-resposta citogenética completa (RCC).	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Critérios para LMC fase crônica – OMS ¹⁵	4
Tabela 2. Critérios para fase acelerada – OMS ¹⁵	5
Tabela 3. Critérios para crise blástica – OMS ¹⁵	5
Tabela 4. Definição do risco	9
Tabela 5. Resultados de pacientes tratados com imatinibe	14
Tabela 6. Resposta de estudo populacional de pacientes tratados com imatinibe.....	14
Tabela 7. Tratamento para LMC, segundo as recomendações do European Leukemia Net 2009 ⁴¹	15
Tabela 8. Definição de Resposta e Monitorização – ELN (2009)	19
Tabela 9. Recomendação do ELN (2009) para monitorização de TKI	20
Tabela 10. Recomendações do NCCN (2013) e ELN (2013) de resposta aos TKIs como tratamento de primeira linha	21
Tabela 11. Número de casos novos de leucemia mieloide crônica no estado do Piauí por ano (2010 a 2013)	31
Tabela 12. Perfil dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica.....	33
Tabela 13. Distribuição dos escores de Sokal, Hasford e Eutos.....	34
Tabela 14. Anormalidades citogenéticas em células Ph+ de pacientes com LMC ao diagnóstico	35
Tabela 15. Características clínicas da LMC na fase crônica ao diagnóstico	36
Tabela 16. Dados do hemograma ao diagnóstico em fase crônica	37

Tabela 17. Características clínicas da LMC na fase acelerada ao diagnóstico	38
Tabela 18. Dados do hemograma na fase acelerada	39
Tabela 19. Resposta citogenética dos pacientes aos 12 meses de uso de imatinibe	40
Tabela 20. Análise univariada (Cox) entre as características clínicas, laboratoriais, demográficas e resposta citogenética nos pacientes	42
Tabela 21. Eventos ocorridos durante o tratamento com imatinibe, considerando-se a primeira ocorrência	44

LISTA DE ABREVIATURAS

ABL	Proto-oncogene de Abelson
ACC	Anormalidade Citogenética Clonal
APAC	Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade
ATP	Adenosina trifosfato
BCR	<i>Breakpoint Cluster Region</i>
CAN	Contagem Absoluta de Neutrófilos
CB	Crise Blástica
ELN	<i>European Leukemia Network</i>
EMEA	<i>The European Agency for The Evaluation of Medicine Products</i>
EUTOS	<i>European Treatment and Outcome Study</i>
FA	Fase Acelerada
FC	Fase Crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IRIS	<i>International Randomized Interferon vs STI571</i>
LLA	Leucemia Linfoblástica Aguda
LMC	Leucemia Mieloide Crônica
M-BCR	Major BCR
m-BCR	minor BCR
MDR	Resistência a múltiplas drogas
MI	Mesilato de Imatinibe
MO	Medula Óssea
nº	Número
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDGFR	<i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>
Ph	Cromossomo Philadelphia
RCC	Remissão Citogenética Completa
RHC	Remissão Hematológica Completa
RMC	Remissão Molecular Completa
RNA_m	Rna mensageiro
RT-PCR	Reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa
RT-qPCR	Reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real
SAS/MS	Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde
SUS	Sistema Único de Saúde
TCTH	Transplante alogênico de medula óssea
TKI	Inibidores de tirosina quinase

1. INTRODUÇÃO

1.1 Características Gerais e Epidemiológicas

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa, crônica decorrente da expansão clonal de precursores hematopoéticos primitivos⁽¹⁾. Representa 14% de todas as leucemias, com uma incidência mundial de um a dois casos por 100.000 habitantes, com predomínio de homens em relação a mulheres⁽²⁾. Variações étnicas e ou geográficas podem contribuir para a variabilidade entre os registros de incidência. Possui como único fator de risco conhecido exposição à radiação ionizante. A doença é vista em todas as faixas etárias, mas é mais frequente em indivíduos entre 55 e 60 anos⁽²⁾. Na Ásia, a incidência e mediana de idade de início da doença são mais baixas do que nos países europeus⁽³⁾. Na China, a incidência de leucemia mieloide crônica é de 0,39-0,55 em 100.000 habitantes, com uma mediana de idade ao diagnóstico de 45 anos⁽³⁾. No Brasil, a mediana de idade é também mais baixa, em torno de 45 anos^(4,5).

A LMC é uma doença trifásica e, quando não tratada, apresenta uma fase inicial crônica (FC), com duração aproximada de três a quatro anos, uma fase acelerada (FA) com duração aproximada de 12-18 meses e que evolui para uma fase leucêmica, a fase (crise) blástica (CB), com sobrevida aproximada de três a seis meses⁽⁶⁾.

1.2 Biologia Celular

A LMC foi a primeira doença clonal maligna descrita como resultante de uma alteração citogenética característica, o cromossomo Philadelphia (Ph), que é o produto de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Molecularmente, a t(9; 22)(q34; q11) justapõe regiões dos genes BCR e ABL, gerando o gene de fusão BCR-ABL (figura 1)⁽⁷⁾. O produto gênico é uma proteína quimérica com atividade tirosina quinase (TK), sua presença tem como consequência o

crescimento e transformação celular independentes de citocinas, perda de apoptose, alteração na adesão da célula hematopoética à matriz extracelular por aumento da atividade de integrina e instabilidade genômica. A atividade constitutiva da tirosina quinase no citoplasma causa a fosforilação de substratos de diversas cascatas de transdução de sinais que afetam o crescimento e diferenciação celulares ⁽⁸⁾.

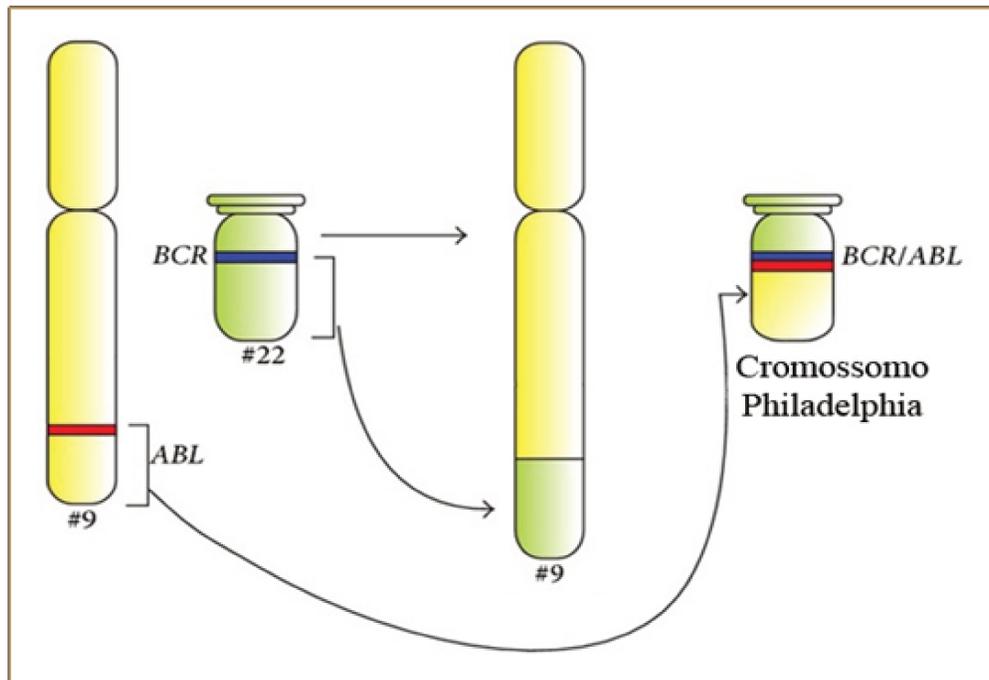


Figura 1. Diagrama esquemático da translocação que forma o Ph e representação dos genes BCR-ABL

Fonte: Trela et al,2014 ⁽⁷⁾.

O gene ABL tem 11 exons e, em condições normais, codifica uma proteína tirosina quinase não receptora de 145 KD. Na formação do gene de fusão BCR-ABL, o local de quebra em ABL é pouco variável, podendo ocorrer entre o exon 1b e 1a, em direção 5' ao exon 1b, ou em direção ao éxon 1a. Em contraste, a região de quebra do gene BCR é mais variável, podendo ocorrer em três diferentes regiões. Na maioria dos casos de LMC, o gene BCR apresenta ponto de quebra em uma região de 5,8 kb, major-BCR (M-BCR), situada entre os exons 12-16 (também chamados b1-b5). Quebras na região M-BCR ocorrem entre os exons 13 e 14 (b2 e b3, respectivamente). Independente da localização exata do ponto de

quebra do gene ABL, o *splicing* alternativo do RNA mensageiro (RNAm) resulta na fusão do gene BCR ao éxon 2a do gene ABL, formando transcritos de RNAm do tipo e13a2 (isoforma b2a2) e/ou e14a2 (isoforma b3a2), ambas as isoformas codificam a proteína quimérica de 210 kD (P210^{BCR-ABL}). Isoformas variantes e raras envolvendo quebras nos éxons 6, 8 ou 19 de BCR (e6a2, e8a2 ou e19a2) ou no éxon e de ABL (e13a3 ou e14a3) codificam P210^{BCR-ABL} ou P230^{BCR-ABL}. Quebras em BCR também podem ocorrer na região minor-BCR (m-BCR) antes do éxon 1, dando origem a transcritos do tipo e1a2 que codificam a proteína P190^{BCR-ABL} predominante na leucemia linfóide aguda (LLA) Ph+. Menos de 1% dos pacientes com LMC apresentam quebra nessa região ⁽⁹⁾. Enquanto a proteína tirosina quinase não receptora ABL de 145 kD tem circulação livre entre núcleo-citoplasma, a oncoproteína P210^{BCR-ABL} perde essa propriedade, sendo retida preferencialmente no citoplasma, onde interage com proteínas envolvidas em vias de transdução de sinais de proliferação e morte celular ⁽¹⁰⁾.

1.3 Diagnóstico Clínico-Laboratorial

A maioria dos pacientes com LMC é diagnosticada na fase crônica da doença, e 15% são diagnosticados na fase acelerada ou crise blástica.

Clinicamente, o paciente sintomático pode apresentar fadiga, perda de peso, sangramento, esplenomegalia, sudorese e desconforto abdominal.

O diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossomo Philadelphia em exame citogenético; translocação t(9; 22) (q34, q11) em leucócitos do sangue periférico ou medula óssea, método convencional através da técnica de banda G ou por método molecular de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou o produto do rearranjo BCR-ABL no sangue periférico, por reação em cadeia da polimerase por transcrição reversa (RT-PCR) ⁽¹¹⁾. No entanto, nem sempre há associação entre achados da citogenética e expressão molecular do gene fusionado BCR-ABL, pelo que a presença de umas das alterações citadas pode ser considerada como evidência de LMC, na presença de um quadro clínico e laboratorial compatível,

que pode incluir as características a seguir com ou sem presença de sintomas constitucionais: leucocitose neutrofílica com ou sem desvio à esquerda, trombocitose, medula óssea hipercelular, com hiperplasia granulocítica e esplenomegalia ⁽¹²⁾.

O cromossomo Ph clássico ocorre em cerca de 90% dos casos de LMC típica. O cromossomo Ph variante ocorre entre 5% e 10% dos casos e pode ser simples ou complexo. Simples é aquele no qual está envolvido outro cromossomo além dos 9 e 22, e o complexo conta com a participação de pelo menos dois outros cromossomos ⁽¹³⁾. A presença do cromossomo Ph variante pode implicar em doença de comportamento semelhante àquela com cromossomo Ph clássico ou apresentar-se de forma mais agressiva, devido ao envolvimento de outros genes ou a fenômenos de instabilidade genômica. O cromossomo Ph variante pode ter sido formado concomitante ao evento biológico que originou a t (9;22), na forma de um rearranjo simples com quebra simultânea de vários cromossomos seguida por fusão cruzada ou pode ser fruto de dois eventos sucessivos, o primeiro, no qual se deu a t (9;22), e um subsequente, que envolveu outros dois cromossomos e originou a forma complexa, portanto, duas translocações em série ⁽¹⁴⁾.

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classifica a LMC em três fases, baseada em características clínicas e laboratoriais: Fase Crônica (FC), que pode ser seguida ou não pela Fase Acelerada (FA) e Crise Blástica (CB). As tabelas 1, 2 e 3 apresentam critérios diagnósticos das FC, FA e CB. ⁽¹⁵⁾.

Tabela 1. Critérios para LMC fase crônica – OMS¹⁵

Blastos (sangue periférico ou medula óssea)	< 10%
Basófilos (sangue periférico)	< 20 %
Plaquetas	≥ 100 x 10 ⁹ /L

Todos os critérios acima são necessários para definir fase crônica da doença.

Tabela 2. Critérios para fase acelerada – OMS¹⁵

Blastos (sangue periférico ou medula óssea)	10-19%
Basófilos (sangue periférico)	≥ 20%
Plaquetas	>1000 x 10 ⁹ /L não responsivo à terapia ou < 100 x 10 ⁹ /L não relacionado ao tratamento
Esplenomeglia	Progressiva, sem resposta ao tratamento
Leucócitos	Aumento, sem resposta ao tratamento
Citogenética	Evolução clonal
Outros	Proliferação de megacariócitos e fibrose

Para diagnóstico de fase acelerada é necessário pelo menos um dos critérios acima.

Tabela 3. Critérios para crise blástica – OMS¹⁵

Blastos (sangue periférico ou medula óssea)	≥ 20 % blastos
Biópsia de medula óssea	Grandes focos ou aglomerados de blastos
Extra-medular (exceto baço)	Proliferação de blastos

Para diagnóstico de crise blástica é necessário um ou mais dos critérios acima.

1.3 Fatores Prognósticos

Há vários fatores envolvidos na probabilidade de resposta ao imatinibe e na durabilidade das mesmas, entre eles, o risco relativo obtido a partir dos escores de Sokal, Hasford e Eutos calculados ao diagnóstico ⁽¹⁶⁾. Outros fatores incluem: a

fase em que a doença se apresenta, o tempo entre diagnóstico e início do tratamento com mesilato de imatinibe, presença de alterações cromossômicas adicionais em células Ph positivas ao diagnóstico, obtenção de remissão citogenética completa e resposta molecular ⁽¹⁷⁾.

Aproximadamente 10 a 15% dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica Fase crônica têm anormalidades cromossômicas adicionais em células Ph positivas ao diagnóstico que incluem: translocações variantes, perda do cromossomo Y(-Y) e anormalidades citogenéticas adicionais verdadeiras, que representam < 5% dos casos dos pacientes ao diagnóstico, que foram designadas de rota-maior ou via principal, representadas por duplo cromossomo Ph, trissomia do 8, isocromossomo 17q e trissomia do 19, que confere pior prognóstico, com sobrevida global e sobrevida livre de eventos de 53% e 50%, respectivamente, e aumento da mortalidade em 30% a 40% ⁽¹⁸⁾.

The European Leukemia Net considera a presença de anormalidades cromossômicas adicionais ao diagnóstico como sinal de alerta, sendo necessário monitoramento cuidadoso desses pacientes ⁽¹⁹⁾. O aparecimento de anormalidades clonais adicionais durante o tratamento é comumente conhecido como evolução clonal. Sua frequência aumenta nas fases avançadas da doença, subindo de 30% na fase acelerada, para 80% na crise blástica, e parece desempenhar um papel importante na resistência ao imatinibe, estando associada a pior prognóstico ⁽¹⁹⁾. A OMS considera a presença de evolução clonal durante o tratamento como fase acelerada da doença ⁽¹⁵⁾. De acordo com o ELN 2009, a presença de evolução clonal durante a terapia com mesilato de imatinibe é considerada falha ao tratamento ⁽²⁰⁾. Evolução clonal em células Ph negativas durante a terapia com mesilato de imatinibe não parece afetar o prognóstico, mas é um indicativo de alerta ⁽²⁰⁾. Em alguns casos, as anormalidades observadas são transitórias, enquanto em outros persistem ou aumentam de proporção com o tempo. Tais alterações não predispõem à transformação para síndrome mielodisplásica ou leucemia aguda e também não são consequências do tratamento direto com mesilato de imatinibe. Essas alterações podem refletir instabilidade genômica em uma população de células que precedeu a aquisição

do cromossomo Ph, e, com a supressão do clone Ph, essa população de células adicionalmente podem corresponder a uma resposta anormal ao estresse consequente da restauração da hematopoese Ph negativa e, presumivelmente, normal ⁽²¹⁾.

Translocações variantes são caracterizadas pelo envolvimento de um ou mais cromossomos adicionais aos cromossomos 9 e 22 e, embora tenha sido considerado um indicador de pior prognóstico na era pré-imatinibe; pacientes tratados com imatinibe com translocações variantes têm prognóstico similar aos que apresentam apenas a translocação 9 e 22 ⁽²²⁾. A deleção no cromossomo derivativo 9 e que ocorre com maior frequência nas translocações variantes, em pacientes em uso de imatinibe, não parece ter impacto negativo ⁽²³⁾.

A perda do cromossomo Y é considerada uma anormalidade citogenética da rota-menor e não tem impacto negativo no prognóstico, ocorre em homens de idade mais avançada, sendo considerado como uma evolução da idade ⁽²⁴⁾.

A fase da doença influencia significativamente a resposta e a sobrevida global, com melhores resultados para FC, depois FA e posteriormente CB ⁽²⁵⁾.

O tratamento com mesilato de imatinibe quando iniciado até 12 meses após o diagnóstico (precoce), ou após 12 meses de tratamento prévio com interferon (tardia), leva a resultados distintos quanto à toxicidade e eficácia. No tratamento precoce há aumento de resposta citogenética de 16%, redução no risco de recorrência em 2% e aumento na sobrevida livre de doença de 15% ⁽²⁶⁾.

Estudos sugerem que a resposta citogenética completa (ausência de células Ph+) é um fator prognóstico importante para sobrevida global e para sobrevida livre de progressão, e que a resposta molecular é preditiva de estabilidade da doença em longo prazo sem progressão e durabilidade da resposta citogenética. Resposta citogenética após três meses de tratamento é um fator prognóstico independente ⁽²⁷⁾.

O risco relativo pode ser calculado através dos escores de Sokal ⁽²⁸⁾, Hasford ⁽²⁹⁾ e EUTO ⁽³⁰⁾. Esses três escores de pontuação de risco diferem entre si em vários aspectos (tabela 4), com potenciais implicações para o prognóstico,

terapêutica e evolução da doença. Esse cálculo pode se feito diretamente, através de uma calculadora *on-line*, como o do *European Leukemia-Net*, disponibilizado no endereço: <http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml-score/>

O escore de risco de Sokal e colaboradores, definido em 1984, derivou da análise multivariada de 800 pacientes em fase crônica tratados com busulfan e hidroxiureia, estratificando a amostra em três grupos com sobrevida em quatro anos de 62%, 43% e 33% para os grupos de baixo, intermediário e alto risco, respectivamente. Relaciona-se com o risco de progressão da doença e com a resposta a terapêutica.

O seu cálculo é feito através da fórmula ⁽²⁸⁾:

$$0,0116 \times (\text{idade} - 43,4) + 0,0345 \times (\text{baço} - 7,51) + 0,188 \times [(\text{plaquetas} : 700)^2 - 0,563] + 0,0887 \times (\text{blastos} - 2,1)$$

O escore de risco de Hasford, publicado em 1998, foi definido a partir de uma população de 1.303 pacientes tratados com interferon-alfa, incorporou o percentual de eosinófilos e basófilos no cálculo do prognóstico.

Sua fórmula é ⁽²⁹⁾:

$$0,666 \text{ quando idade} \geq 50 + (0,042 \times \text{baço}) + 1,0956 \text{ quando contagem de plaquetas} > 1500 \times 10^9 \text{ L} + (0,0584 \times \text{blastos}) + 0,20399 \text{ quando basófilos} > 3\% + (0,0413 \times \text{eosinófilos}) \times 100.$$

Pacientes com escore igual a 780 apresentam sobrevida em cinco anos de 76%, os com escore entre 780 e 1.480 apresentam 55% de sobrevida, e aqueles com escore maior do que 1.480 apresentam 25% de sobrevida no período. Esse índice e o de Sokal são aplicados em pacientes que vão iniciar o mesilato de imatinibe, pois o cálculo desses riscos utiliza dados clínicos e laboratoriais do diagnóstico ⁽²⁸⁾.

Em 2011, Hasford e colaboradores publicaram um novo sistema de escore conhecido como *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS), com dados obtidos de 2.060 pacientes europeus que receberam imatinibe e baseia-se na

resposta citogenética aos 18 meses. Os pacientes são classificados em baixo risco, aqueles com escore ≤ 87 , e alto risco >87 . Para seu cálculo utilizamos ⁽³⁰⁾:

$$(7 \times \% \text{ basófilos}) + (4 \times \text{tamanho do baço}) .$$

Tabela 4. Definição do risco

Escore	Variáveis	Definição de Risco
Sokal ²⁸	Idade	Baixo $< 0,8$
	Baço	Intermediário: $0,8 - 1,2$ Alto $> 1,2$
	Contagem de plaquetas	
	Blastos	
Hasford ²⁹	Idade	Baixo ≤ 780
	Baço	Intermediário: $781 - 1480$
	Contagem de plaquetas	Alto > 1480
	Blastos	
	Eosinófilos	
Eutos ³⁰	Basófilos	
	Eosinófilos	
	Baço	Baixo ≤ 87
	Basófilos	Alto > 87

Vários estudos têm mostrado que a ausência de aderência ao tratamento com imatinibe tem impacto na resposta ao tratamento ⁽³¹⁾. A falta de aderência nesses pacientes implica na diminuição da concentração sérica do imatinibe. A resposta terapêutica com mesilato de imatinibe está diretamente associada com a concentração plasmática do imatinibe ⁽³²⁾. Há uma correlação entre baixos níveis plasmáticos de imatinibe e falha em alcançar a resposta citogenética ⁽³²⁾. Ibrahim e colaboradores demonstraram que a falta de adesão foi um fator que contribuiu para a perda de resposta citogenética completa em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados ⁽³³⁾. Noens e colaboradores demonstraram que um terço dos pacientes que usam imatinibe não são aderentes, e isso aumenta o risco de respostas subótimas ⁽³⁴⁾.

1.5 Tratamento

1.5.1 Histórico

Surgiram vários marcos terapêuticos ao longo dos anos no tratamento da LMC. Arsênio foi utilizado em 1865 em dois pacientes ⁽³⁵⁾. O uso de irradiação esplênica por volta de 1900. Controle efetivo das contagens celulares em sangue periférico foi possível com o uso de busulfan, em 1953, que resultou em melhora na sobrevida e permaneceu como tratamento padrão durante 35 anos. Dez anos mais tarde, a hidroxiureia foi empregada com o mesmo propósito, proporcionando melhor tolerabilidade. A hidroxiureia fornece uma sobrevida maior que o busulfan, porém, nenhum desses promove resposta citogenética ou evitam a crise blástica ⁽³⁶⁾.

Até 1970, a leucemia mieloide crônica era invariavelmente uma doença fatal. Essa realidade foi modificada após introdução, com sucesso do transplante de medula óssea alogênico, em 1986, com possibilidade de cura para a doença. Logo em seguida, o uso do interferon alfa mostrou induzir respostas citogenéticas completas e duráveis, além de sobrevida longa, embora numa proporção pequena de pacientes ⁽³⁷⁾.

Em 1992, cientistas da indústria farmacêutica Ciba-Geigy sintetizaram um potente inibidor da enzima ABL, que foi chamado inicialmente GCPS7148B e em seguida STI57148B. Hoje, o medicamento é comercializado com o nome de mesilato de imatinibe (Novartis). Estudos clínicos foram iniciados, rapidamente estabeleceram a atividade do composto na LMC e revolucionaram o seu tratamento ⁽³⁸⁾.

1.5.2 Mesilato de Imatinibe

O mesilato de imatinibe (IM) é um inibidor de tirosino quinase (TKI) específico para ABL, c-Kit e PDGFR que modificou radicalmente o tratamento da LMC. Ele inibe seletivamente a atividade da P210^{BCR-ABL} pela competição do sítio

de ligação do ATP no domínio quinase, revertendo a ativação das vias transdutoras de sinais proliferativos e antiapoptóticos, levando assim, à morte celular programada (Figura 2) ⁽³⁹⁾.

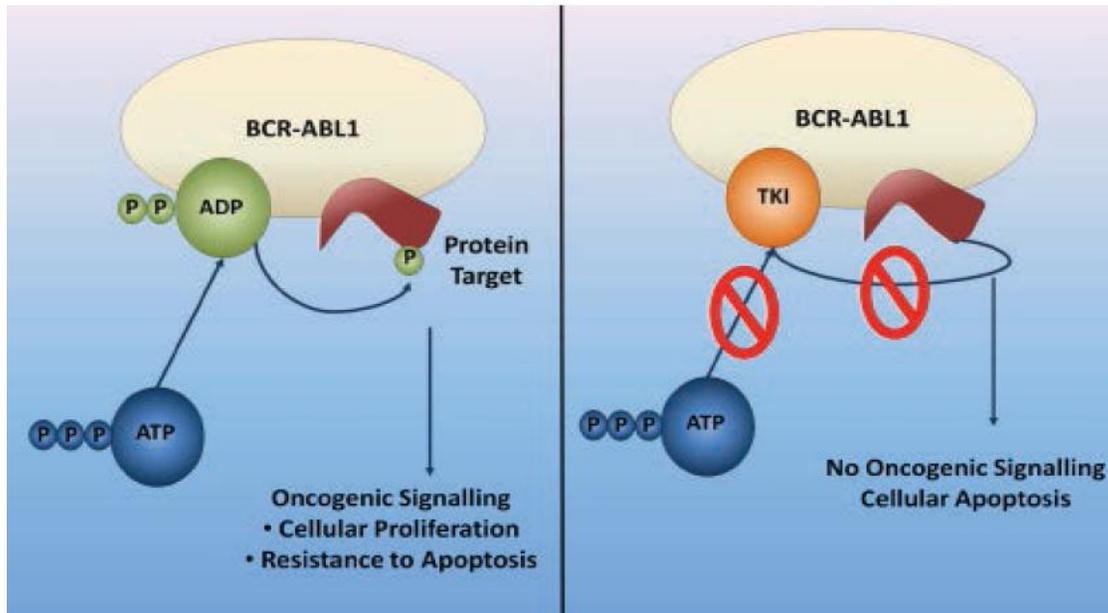


Figura 2. Mecanismo de ação do Imatinibe

Fonte: Santos et al, 2011 (39)

Esse medicamento foi aprovado em maio de 2001 pelo *Food and Drug Administration* (FDA-USA), após estudos de fases I e II, para uso em doentes de leucemia mieloide crônica em fase acelerada, crise blástica ou em fase crônica resistente ou intolerante a interferon-alfa em adultos ⁽⁴⁰⁾. A eficácia do mesilato de imatinibe na LMC baseia-se em taxas de resposta hematológica, citogenética, molecular e na sobrevida sem progressão da doença. Em setembro de 2006, o FDA aprovou o uso de imatinibe em pacientes menores de 18 anos como agente para o tratamento de LMC Philadelphia positivo ⁽⁴¹⁾. No estudo de fase I, foram avaliados 83 pacientes com LMC em fase crônica sem resposta a tratamento prévio com alfa-interferon. Esses pacientes receberam doses de 25-1.000 mg ao dia. De 54 pacientes tratados com dose diária de 300mg ou mais, 53 apresentaram resposta hematológica completa nas primeiras quatro semanas de tratamento. Neste grupo, 29 apresentavam resposta citogenética, incluindo 17 com resposta maior e sete com resposta completa ⁽⁴²⁾. Os estudos de fase II que

rapidamente se sucederam compreenderam pacientes com leucemia mieloide crônica resistente ou intolerante ao alfa-interferon, pacientes em fase acelerada e em crise blástica. Nesse estudo de 454 pacientes em fase crônica, 55% atingiram resposta citogenética maior, de 125 pacientes em fase acelerada, 24% atingiram resposta citogenética maior e, de 22 pacientes em crise blástica, 16% atingiram resposta citogenética maior ⁽⁴³⁾.

Um estudo de fase III – o estudo IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI-571*), multicêntrico, internacional, prospectivo, randomizado e aberto, que comparou interferon associado a citarabina em baixa dose, ao mesilato de imatinibe, em pacientes com LMC há menos de 6 meses em fase crônica. Foram incluídos 553 pacientes em cada braço. Após um seguimento mediano de 12 meses, a resposta citogenética completa foi de 68% para os que receberam imatinibe, e de 7% para os que utilizaram interferon e citarabina ⁽⁴⁴⁾. Aos 19 meses, a taxa estimada de resposta citogenética maior aos 18 meses era de 87,1% para o grupo do imatinibe e 34,7% para o grupo que recebeu interferon e aracitin. Na atualização de oito anos desse estudo, a sobrevida global aumentou de 20% para 80-90% ⁽⁴⁵⁾.

Vários estudos tendo o imatinibe como terapia de primeira linha têm sido relatados. A proporção de pacientes que alcançam remissão citogenética completa depois de um ano em uso de imatinibe na dose de 400mg/dia foi de 49% a 77%. No estudo realizado no Hospital de Hammersmith, no período de junho de 2000 a maio de 2007, foram avaliados 224 pacientes com diagnóstico de LMC que receberam imatinibe com terapia de primeira linha dentro de seis meses após diagnóstico, tendo utilizado previamente apenas hidroxiureia. Dezessete desses pacientes foram incluídos no estudo IRIS. A taxa de resposta citogenética aos 12 meses foi de 57% ⁽⁴⁶⁾. De setembro de 2003 a outubro de 2007, um total de 638 pacientes foram recrutados de 69 centros francês e submetidos a randomização: 159 receberam imatinibe 400mg, 160 imatinibe 600mg, 159 imatinibe 400mg e citarabina, 160 pacientes receberam imatinibe 400mg e peg-interferon alfa-2a. A taxa de resposta citogenética nos quatro grupos foi semelhante ⁽⁴⁷⁾. O estudo Dasision foi um estudo fase III que randomizou 260 pacientes para receber

imatinibe 400 mg e dasatinibe 100mg em 259 pacientes; a taxa de resposta citogenética aos 12 meses foi de 83% e 72 %, respectivamente ⁽⁴⁸⁾.

O estudo *Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials-Newly Diagnosed Patients* (ENESTnd), fase III, randomizado, aberto, que comparou a eficácia do nilotinibe (com 282 pacientes que receberam 300mg 2 x dia e 281 receberam 400mg 2 x dia) ao imatinibe (em que 283 pacientes receberam 400 mg 1 x dia) em pacientes com diagnóstico de LMC fase crônica, com até 6 meses após diagnóstico. A taxa de resposta citogenética completa foi de 65% para os que receberam imatinibe na dose de 400mg, de 80% para os que receberam 300mg de nilotinibe, e de 78% para os que receberam 400mg de nilotinibe ⁽⁴⁹⁾. O estudo US (United States) e Canadá randomizou 123 pacientes em fase crônica a receber 400mg de imatinibe versus 123 pacientes que usaram dasatinibe 100mg. As taxas de resposta citogenética foram de 69% e 84 %, respectivamente ⁽⁵⁰⁾.

O German CML STUDY4 distribuiu aleatoriamente 338 pacientes para receber imatinibe 800mg/dia e 325 pacientes, que se encontravam em fase crônica da doença, para receber imatinibe 400mg/dia. O percentual de resposta citogenética dos que receberam imatinibe 400mg/dia foi de 49% ⁽⁵¹⁾. O estudo realizado na Coreia em 363 pacientes com LMC em fase crônica mostrou taxa de resposta citogenética de 73% ⁽⁵²⁾. No estudo BELA (*Bosutinib Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia*), 251 pacientes receberam bosutinibe 500mg/dia e 251 pacientes receberam imatinibe 400mg/dia. A resposta citogenética completa aos 12 meses foi semelhante em ambos os grupos ⁽⁵³⁾. Na tabela 5 se encontram os resultados do tratamento com imatinibe e diferentes estudos clínicos.

Tabela 5. Resultados de pacientes tratados com imatinibe

Estudo	Dose IM (mg)	Nº pacientes	RCC % 12 meses
IRIS ⁴⁴	400	553	68
Hammersmith ⁴⁶	400	224	57
French Spirit ⁴⁷	400	159	58
DASISION ⁴⁸	400	260	72
ENESTnd ⁴⁹	400	283	65
USA/Canáda ⁵⁰	400	123	69
CML IV Alemanha ⁵¹	400	325	49
Seoul, St. Mary Hospital ⁵²	400	363	73
BELA ⁵³	400	252	68

RCC = Resposta Citogenética Completa

A maioria dos estudos sobre a eficácia do imatinibe no tratamento da LMC é baseada em estudos clínicos, sendo importante estabelecer que esses estudos podem ser reproduzidos na população em geral de pacientes com leucemia e tratados com imatinibe. A tabela 6 mostra resultados de estudos populacionais de pacientes tratados com imatinibe.

Tabela 6. Resposta de estudo populacional de pacientes tratados com imatinibe.

Local estudo	Dose IM (mg)	Nº pacientes	RCC % 12 meses
Noroeste Inglaterra ⁵⁴	400	84	45
Índia ²	400	79	24
Tailândia ²	400	96	55
Brasília ³	400	105	65,9
São Paulo ⁴	400	108	68,9

1.5.3 Recomendações para tratamento – *European Leukemia Net 2009*

Hidroxiureia ainda pode ser usada por período curto de tempo ou em pacientes em que TKI não são recomendados. O interferon- α é ainda uma opção

na gravidez, na qual o imatinibe não deve ser administrado, e em alguns pacientes de baixo risco, em que não possa se utilizar o imatinibe por comorbidades. Exceto para esses casos, o tratamento de primeira linha para os pacientes com LMC em fase crônica é o imatinibe na dose de 400mg/dia. A tabela 7 contém as recomendações de tratamento segundo as indicações do *European Leukemia Net* 2009⁽²⁰⁾.

Tabela 7. Tratamento para LMC, segundo as recomendações do European Leukemia Net 2009⁴¹

FASE DA DOENÇA	RECOMENDAÇÃO
Crônica	
1ª linha	Imatinibe 400mg/dia
2ª linha	
Intolerante ao imatinibe	Dasatinibe 100mg/dia ou Nilotinibe.
Resposta subótima ao imatinibe	Continuar imatinibe mesma dose ou aumentar dose do imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe.
Falência ao imatinibe	Dasatinibe ou nilotinibe, tmo alogênico para evolução FA ou CB e em pacientes com mutação T315I.
3ª linha	
Resposta subótima dasatinibe ou nilotinibe	Continuar dasatinibe ou nilotinibe com opção transplante de medula alogênico (TMO).
Falência ao nilotinibe ou dasatinibe.	TMO alogênico.
Acelerada ou blástica	
1ª linha	
Pacientes que não usaram TKI.	TMO alogênico, precedido do uso de imatinibe 600 ou 800mg, dasatinibe ou nilotinibe, em caso de mutação pouco sensível ao imatinibe.
2ª linha	
Pacientes com uso prévio de imatinibe.	Tmo alogênico, precedido do uso do dasatinibe ou nilotinibe.

Já existe a terceira versão (ELN 2013) dessa recomendação com base em dados obtidos a partir de estudos prévios ⁽⁵⁴⁾. Nessa nova recomendação, o tratamento de primeira linha de LMC na fase crônica pode ser utilizado um dos três inibidores de tirosina-quinase, que foram aprovados para esta indicação e estão disponíveis em quase todo o mundo, o imatinibe (400mg uma vez por dia), nilotinibe (300mg duas vezes ao dia) e dasatinibe (100mg uma vez por dia). Esses inibidores da tirosina-quinase também podem ser utilizados em segunda linha ou nas ou subsequentes ⁽⁵⁴⁾. Bosutinibe (500mg uma vez ao dia) foi aprovado pelo FDA e EMA para pacientes resistentes ou intolerantes à terapêutica ⁽⁵⁵⁾. Ponatinibe (45mg uma vez ao dia) também foi aprovado pelo FDA para doentes resistentes ou intolerantes à terapia com TKI ⁽⁵⁶⁾. Para pacientes cuja terapia com TKI tenha falhado, o omacetaxine, que é uma droga não-TKI aprovada nos EUA pelo FDA, é uma opção ⁽⁵⁷⁾.

Busulfan não é recomendado. Hidroxiureia pode ser utilizada por um curto período de tempo, antes de iniciar um TKI, até que o diagnóstico de LMC seja confirmado. O uso isolado do interferon é recomendado apenas em circunstâncias raras, em que um TKI não possa ser utilizado. As recomendações para escolha dos TKI são baseadas em uma avaliação crítica da eficácia, mas é reconhecido e recomendado que a escolha do TKI deva levar em conta a tolerabilidade e segurança, bem como as características dos pacientes, particularmente a idade e comorbidades, que podem ser preditivos de toxicidade com os diferentes inibidores da tirosina-quinase. A combinação de interferon- α e TKI é útil, mas em terapias investigacionais ⁽⁵⁸⁾.

O transplante de células-tronco alogênico continuará a ser um tratamento importante para pacientes que não apresentam uma resposta duradora aos TKI. Pacientes em crise blástica devem receber quimioterapia intensiva com ou sem TKI, com intenção de proceder a um alo-SCT se uma segunda fase crônica for estabelecida. Pacientes em fase acelerada devem ser candidatos ao alo-SCT, a menos que alcance uma resposta ótima com TKI ⁽⁵⁴⁾.

As recomendações de tratamento para pacientes diagnosticados em fase acelerada ou crise blástica seria o imatinibe (400mg 2 x dia) ou dasatinibe (140mg 1 x dia). O transplante de medula óssea é recomendado para todos os pacientes em crise blástica e para os pacientes em fase acelerada que não alcançaram uma resposta ótima. Quimioterapia pode ser necessária antes do transplante para controle da doença. Para os pacientes que progrediram para a fase acelerada ou crise blástica em uso de TKI, é recomendado transplante para todos os pacientes elegíveis para esse procedimento. O nilotinibe foi testado, mas não foi aprovado para tratamento de crise blástica ⁽⁵⁹⁾.

Embora altas taxas de resposta sejam observadas em pacientes que receberam imatinibe, é estimado que um percentual desses pacientes eventualmente desenvolva resistência ao tratamento ⁽⁶⁰⁾. A resistência ao TKI é um problema clínico importante, e pode ser classificada como primária, quando o paciente não alcança a resposta dentro do tempo esperado, ou do tipo secundária, quando está associada à perda de resposta. Os mecanismos de resistência podem ser independentes do BCR-ABL: defeitos no transporte da droga (efluxo e influxo), ativação de outras vias oncogênicas, má adesão ao tratamento e mecanismos dependentes do BCR-ABL: mutações do domínio da tirosina-quinase, superexpressão da proteína (amplificação do BCR-ABL ou cromossomo Ph adicional) e evolução clonal ⁽⁶¹⁾.

1.5.4 Tratamento da leucemia mieloide crônica no Brasil

No Brasil, o Ministério da Saúde foi quem instituiu através da Portaria nº 431, de 3 de outubro de 2001, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para tratamento da Leucemia Mieloide Crônica, onde constam as normas a serem adotadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS). Nessa portaria, o tratamento de 1ª linha para LMC em fase crônica é o alfa-interferon. Imatinibe é o tratamento de primeira linha para pacientes em fase acelerada ou em crise blástica, e imatinibe como segunda linha para pacientes em fase crônica, intolerantes ao interferon ou que não atingiram remissão hematológica aos três meses de tratamento com

interferon ou ausência de resposta citogenética completa aos 12 meses de tratamento ⁽⁶²⁾. Somente com a portaria nº 346, de 23 de junho de 2008, o imatinibe passou a ser o tratamento de primeira linha para LMC em fase crônica⁽⁶³⁾. A Portaria nº 649, de 11 de novembro 2008, definiu em forma de anexo as Diretrizes para tratamento de Leucemia Mielóide Crônica no adulto ⁽⁶⁴⁾. Em 14 de março de 2011, através da Portaria SAS/MS nº 90, o fornecimento do imatinibe passa a ser fornecido pelas Secretarias de Saúde de Estado da Saúde, e fixação de, no máximo, 20% para procedimentos de quimioterapia para LMC em fase de transformação, máximo de 5% para os em crise blástica, e no máximo de 15% dos procedimentos de segunda linha de quimioterapia para LMC ⁽⁶⁵⁾. A portaria nº 114, de 10 de fevereiro de 2012, aprovou em forma de anexo o tratamento de leucemia mieloide crônica da criança e adolescente com mesilato de imatinibe ⁽⁶⁶⁾. Em 14 de novembro de 2013, a Portaria nº 1219 aprova novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica, que define para LMC em fase crônica imatinibe na dose de 400mg/dia, escalonar dose para 600mg/dia após três meses de tratamento se houver resposta inadequada; para LMC em fase de aceleração ou crise blástica, imatinibe na dose de 600mg/dia, escalonar para 800mg/dia após quatro semanas se houver boa tolerância. O dasatinibe ou imatinibe pode ser empregado na falha terapêutica ou intolerância ao mesilato de imatinibe, como medicamento de 2ª linha terapêutica⁽⁶⁷⁾.

1.5.5 Monitorização

Com a introdução do TKI para o tratamento da LMC, foi necessário o estabelecimento de novos parâmetros para definição de resposta terapêutica. As diferentes categorias de resposta diferenciam em relação ao grau de sensibilidade alcançado: resposta hematológica, definida como normalização do sangue periférico e desaparecimento de sinais e sintomas da leucemia por pelo menos quatro semanas, incluindo a esplenomegalia; resposta citogenética, definida pela quantidade de células Ph+ na medula óssea em pelo menos 20 metáfases; e

resposta molecular, definida pela proporção de transcritos BCR-ABL detectados por PCR quantitativo em tempo real. A resposta hematológica e citogenética apresenta uma sensibilidade de até 1 e 2 logs, enquanto a RMC apresenta uma sensibilidade de até $1:10^6$. Parâmetros operacionais indicativos e ou preditivos de falha terapêutica, resposta ótima ou subótima foram estabelecidos com base no tempo de obtenção das respostas ⁽⁶⁸⁾. A correlação entre o tempo de alcance das respostas e progressão da doença fortaleceu a utilização desses parâmetros como guia para a intervenção terapêutica.

Em 2009, orientações da *European Leukemia Net* (ELN) ⁽²⁰⁾, recomendam condutas terapêuticas relacionadas à monitoração das respostas obtidas, por avaliações seriadas até os 18 meses de tratamento, em pacientes submetidos ao imatinibe (Tabelas 8 e 9).

Tabela 8. Definição de Resposta e Monitorização – ELN (2009)

RESPOSTA	DEFINIÇÃO	MONITORIZAÇÃO
Hematológica Completa	Plaquetas < 400×10^5 /L leucócitos < 10×10^9 L Ausência de granulócitos imaturos <5% basófilos baço não palpável	A cada 2 meses até obtenção de resposta completa, e em seguida cada 3 meses
Citogenética	Completa = 0% Ph+ Parcial= 1-35% Ph+ Menor= 36- 65% Ph+ Mínima= 66-95% Ph+ Nenhuma= >95% Ph+	A cada 6 meses até a obtenção de resposta completa
Molecular	Completa= transcritos não detectados Maior ≤ 0,1%	A cada 3 meses. Em caso de falha, resposta subótima ou aumento no número de transcritos realizar análise mutacional

CAN= contagem absoluta de neutrófilos

Tabela 9. Recomendação do ELN (2009) para monitorização de TKI

TEMPO (MESES)	ÓTIMA	SUBÓTIMA	FALHA	ATENÇÃO
Diagnóstico	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Alto risco Evolução clonal células Ph+
3	RHC e ao menos RCm	Ausência de RC	Ausência de RHC	Não aplicável
6	Ao menos RCP	Menos que RCP)	Ausência de RC	Não aplicável
12	RCC	RCP	Menos que RCP	Menos que RMM
18	RMM	Menos RMM	Menos RCC	Não aplicável
A qualquer tempo durante o tratamento.	RMM ou em melhora.	Perda de RMM ou mutações sensíveis ao imatinibe.	Perda de RHC Perda de RCC Mutação pouco sensível ao imatinibe Evolução clonal Ph+	Aumento do nível de transcritos. Evolução clonal Ph-

RHC = resposta hematológica completa; RCP = resposta citogenética parcial; RCC = resposta citogenética completa; RMM = resposta molecular maior; Ph+ = cromossomo Philadelphia positivo; RC = resposta citogenética; RCm = resposta citogenética menor.

Novas recomendações para monitoramento do tratamento foram feitas pelo ELN 2013 ⁽⁵⁴⁾ e NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) 2013 ⁽⁶⁹⁾ que se encontram na tabela 10. As novas definições do Leukemia Net 2013 ainda não foram incorporadas às portarias a respeito de LMC no Brasil.

Tabela 10. Recomendações do NCCN (2013) e ELN (2013) de resposta aos TKIs como tratamento de primeira linha

TEMPO (MESES)	ORGANIZAÇÃO	ÓTIMA	ALERTA	FALHA
3	NCCN	BCR-ABL ₁ ≤ 10% ou Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL ₁ > 10% e /ou Ph+ 36-95%	
3	ELN	BCR-ABL ₁ ≤ 10% e /ou Ph+ % ≤ 35%	BCR-ABL ₁ > 10% e /ou Ph+ 36-95%	Sem RHC e /ou Ph+ > 95%
6	NCCN	Sem recomendação	Sem recomendação	Sem recomendação
6	ELN	BCR – ABL ≤ 1% e /ou Ph+ 0	BCR-ABL ₁ 1-10% e /ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL ₁ > 10% e /ou Ph+ > 35%
12	NCCN	Ph+ 0	Sem recomendação	Ph+ ≥ 36%
12	ELN	BCR – ABL ≤ 0,1%	BCR-ABL ₁ > 0,1-1	BCR-ABL > 1% e /ou Ph+ > 0
18	NCCN	Ph+ 0	Sem recomendação	Ph+ > 0
18	ELN	Sem recomendação	Sem recomendação	Sem recomendação
Em qualquer tempo	Ambos			Perda RHC Ph+ > 0 BCR-ABL ₁ ≥ 1 * Mutaçãõ ACC/Ph+

RHC- Resposta Hematológica Completa; ACC/Ph+ - Anormalidade Citogenética Clonal em células Ph+; *- realizar 2 testes consecutivos.

Um consenso foi proposto para o estabelecimento de uma abordagem laboratorial unificada que possibilitasse a comparação de resultados entre laboratórios que utilizavam métodos diferentes. O resultado foi a criação de uma escala internacional, com os parâmetros utilizados no ensaio clínico do IRIS. Na escala internacional, uma linha de base foi construída a partir da mediana da quantidade de transcritos BCR-ABL em 30 amostras de pacientes com LMC, não tratados, e em fase crônica. Essa mediana, diferente em cada laboratório, foi equalizada para 100%, sendo esta a carga leucêmica atribuída a todo paciente ao diagnóstico, independentemente da quantidade real de transcritos BCR-ABL em sua amostra. Uma redução de 3 log na linha de base (0,1%) equivale a uma

resposta molecular maior (RMM ou RM³). O termo resposta molecular completa (RMC) é atribuído para níveis indetectáveis de transcritos BCR-ABL por RT-qPCR⁽⁷⁰⁾.

Atualmente resposta molecular completa é definida como: RM⁴, onde os valores detectáveis de BCR-ABL é $\leq 0,01\%$ ou doença indetectável em cDNA com níveis do transcrito de ABL ≥ 10.000 cópias, RM^{4,5} com BCR-ABL $\leq 0,0032\%$ ou doença indetectável em cDNA com níveis do transcrito de ABL ≥ 32.000 cópias e RM⁵ com BCR-ABL $\leq 0,001\%$ ou doença indetectável em cDNA com níveis do transcrito de ABL ≥ 100.000 cópias (Figura 3)^(71,72).

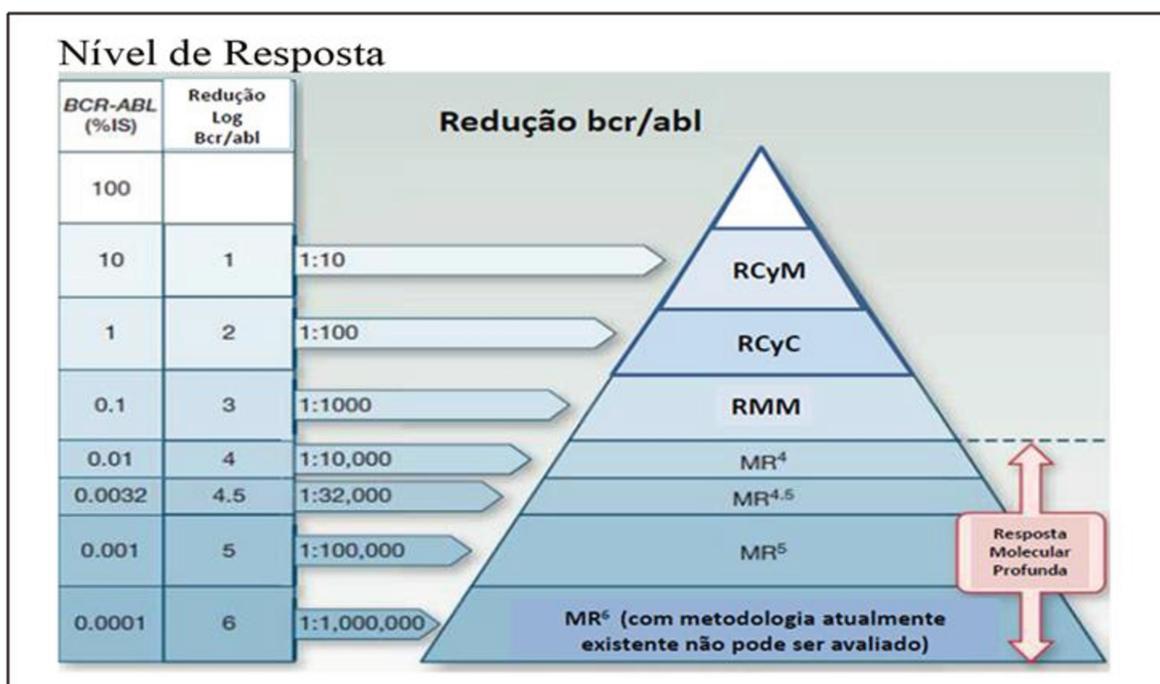


Figura 3. Escala Internacional para a medição dos transcritos de BCR-ABL

Fonte: Mahon, Etienne, 2014 (71).

RCyM = resposta citogenética maior; RCyC = resposta citogenética completa; MR = resposta molecular; RMM = resposta molecular maior

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivos Gerais

- Identificar o perfil epidemiológico da doença no estado do Piauí;
- Avaliar a eficácia do tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica nas fases crônica e acelerada através da resposta citogenética no estado do Piauí.
- Avaliar os fatores demográficos que influíram na aquisição da resposta citogenética nestes pacientes.

2.2 Objetivos Específicos

- Investigar a influência na resposta citogenética completa de: idade, sexo, fase da doença, escores prognósticos, tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento com imatinibe;
- Ver a influência da renda *per capita* e anos de escolaridade dos pacientes, além da distância da moradia ao hospital na aquisição da resposta citogenética;
- Fornecer uma visão sobre a situação do tratamento da leucemia mieloide crônica no Piauí e oferecer subsídios aos médicos que tratam esses pacientes e aos gestores da Secretaria de Estado da Saúde para um planejamento mais adequado no tratamento.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foram estudados, retrospectivamente e prospectivamente, pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica, crianças e adultos, relativo ao período de janeiro de 2002 a dezembro de 2013, atendidos no Hospital São Marcos, Teresina-PI. O referido hospital é o único no estado que recebe pacientes com doenças onco-hematológicas, mas não está vinculado ao ensino universitário. A busca ativa dos pacientes foi feita através das APACs de imatinibe. Os pacientes foram convidados a participar do estudo no momento da consulta mensal para os que já se encontravam em tratamento, ou na primeira consulta para os que estavam iniciando o tratamento. Os dados foram obtidos através de coleta em prontuário não eletrônico até 2008. A partir dessa data todos os dados foram coletados de prontuário eletrônico.

3.1 Critérios De Inclusão

- Pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica com presença do cromossomo Philadelphia (Ph) ou do gene BCR-ABL em fase crônica e acelerada que fizeram uso de mesilato de imatinibe com primeira ou segunda linha de tratamento.
- Observação por um período mínimo de seis meses;
- Concordância e assinatura do termo de consentimento.

3.2 Critérios De Exclusão

- Pacientes com diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica que receberam tratamento com mesilato de imatinibe por um período inferior a 6 meses e os em crise blástica.
- Pacientes que foram direcionados para transplante alogênico de medula óssea, antes de fazer uso do mesilato de imatinibe.

3.3 Definição de Diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica e Fases da Doença

Foram utilizadas as Diretrizes do Ministério da Saúde que constam na Portaria nº 431, de 3 de outubro de 2001 (65), para os pacientes que foram incluídos no estudo no período de 2002 a 2008. Para os pacientes com diagnóstico a partir de 2008, foram usados critérios da Portaria nº 649, de 11 de novembro de 2008 (67) e que são semelhantes aos critérios adotados pela OMS.

3.3.1 Diagnóstico

Diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica requer a demonstração da presença de pelo menos um dos seguintes: cromossomo Philadelphia resultante da translocação t (9,22) (q34; q11) em exame citogenético e/ou do rearranjo do bcr-abl no sangue periférico ou da medula óssea por reação em cadeia da polimerase por transcriptase reversa (RT-PCR). Clinicamente, esses pacientes têm esplenomegalia, leucocitose neutrofílica, com desvio à esquerda, trombocitose, medula óssea hiperplásica, com hiperplasia granulocítica e micromegariocítica.

3.3.2 Fases da doença

A classificação da LMC adotada nessa diretriz é a proposta pela Organização Mundial de Saúde (OMS) segundo características clínicas e laboratoriais, que se encontram na tabela 1 (página 20), tabela 2 (página 21) e tabela 3 (página 21).

3.3.3 Fatores prognósticos e variáveis demográficas

Foram também avaliados em todos os pacientes: sexo, idade ao diagnóstico (calculada pela diferença entre a primeira consulta e a data do

nascimento), escolaridade, renda *per capita*, distância em Km entre a moradia e o hospital, dosagem ao diagnóstico de hemoglobina (g/dl), leucócitos e plaquetas (mm^3), percentual de basófilos, blastos e eosinófilos também ao diagnóstico, risco de Sokal, Eutos e Hasford, número de dias do período compreendido entre a data do diagnóstico e data do início do mesilato de imatinibe, tamanho do baço (cm abaixo do rebordo costal esquerdo), fase da doença ao diagnóstico se crônica ou acelerada, início do imatinibe até 12 meses após diagnóstico (fase precoce) ou tardia se início do imatinibe após 12 meses do diagnóstico.

3.4 Tratamento

O tratamento dos pacientes no período de 2002 a junho de 2008 seguiu as recomendações da Portaria SAS nº 431, de 3 de outubro de 2001, que estabeleceu o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica ⁽⁶²⁾. Primeiramente, os pacientes eram separados em grupo de risco.

Os fatores prognósticos que determinavam os grupos em baixo risco, risco intermediário e risco alto, foram baseados nos seguintes critérios: >60 anos de idade, esplenomegalia >10 cm abaixo do rebordo costal, plaquetometria >700.000/ mm^3 , >3% de blastos na medula óssea ou no sangue periférico; 7% de basófilos no sangue periférico ou 3% na medula óssea. O risco baixo caracterizava-se por 0 a 1 desses critérios; o risco intermediário, por 2; e o alto risco, por 3 deles. Todos os pacientes iniciaram tratamento com hidroxiureia. Os pacientes de risco intermediário ou alto risco, se doador compatível, eram encaminhados para transplante de medula óssea alogênico (TMO), na ausência de doador, era iniciado o interferon. Nos de baixo risco era oferecida a opção de TMO ou uso de alfa-interferon. Os pacientes em fase crônica que em uso do interferon não apresentassem resposta hematológica, ou em caso de resistência citogenética, toxicidade grau 3 e 4, progressão para a fase de transformação ou crise blástica e falta de adesão ao tratamento, seria necessário introduzir mesilato de imatinibe 400mg ao dia, em dose única para a fase crônica e 600mg ao dia, em

dose única, ou 400mg após café da manhã e 200mg durante o jantar para as fases de aceleração ou crise blástica. Na eventualidade de a fase de transformação ou blástica ser a forma de apresentação inicial da leucemia mieloide crônica, o mesilato de imatinibe era o tratamento de primeira linha. Para crianças e adolescentes a dose do mesilato de imatinibe utilizada foi de 350 mg/m²/dia (com arredondamento da dose para a centena mais próxima). A dose máxima diária é de 400 mg/dia.

Na ocorrência de toxicidade hematológica grau 3 ou 4 (neutrófilos <1000/mm³, plaquetas <50.000/mm³ na fase crônica e neutrófilos <500/mm³ e plaquetas <10.000/mm³ na fase acelerada e na crise blástica), a terapia era interrompida até a melhora para grau 0 2, e a mesma dose era instituída. Se essa toxicidade permanecesse por mais de duas semanas ou se houvesse recorrência, a dose era diminuída para 300mg na fase crônica, e para 400mg na fase acelerada ou crise blástica.

Toxicidade não hematológica definida pela portaria SAS nº 431, que adotava os critérios do NIH-NCI (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*), quando ocorria grau 2, a terapia era interrompida até que a toxicidade baixasse para grau 1. Após este intervalo, a dose original era reintroduzida. Se a toxicidade grau 2 recorresse, o tratamento era novamente interrompido até os efeitos baixarem para grau 1. Neste caso de recorrência, a dose era diminuída para 300mg na fase crônica e para 400mg na fase acelerada ou crise blástica. Se ocorresse toxicidade grau 3 ou 4, a terapia era interrompida até os efeitos melhorarem para grau 1 e a dose era diminuída como descrito acima.

A partir de julho de 2008, seguindo as recomendações da portaria SAS/MS nº 346, de 23 de junho de 2008, todos os pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica iniciaram o mesilato de imatinibe com primeira linha de tratamento após citoredução com hidroxiureia até a conclusão do resultado da citogenética.

3.5 Avaliação Clínica e Laboratorial

Os pacientes que tinham diagnóstico de Leucemia Mieloide Crônica, de 2002 a julho de 2008, eram avaliados mensalmente. Os que foram diagnosticados a partir de agosto de 2008, a avaliação era semanalmente no primeiro mês de uso do mesilato de imatinibe, seguida de uma avaliação mensal.

Os exames laboratoriais realizados nas avaliações eram hemograma mensal, citogenética feita em medula óssea pela técnica de bandeamento G ao diagnóstico e com recomendação de realizar aos 3 e 6 meses e, obrigatoriamente, aos 12 meses para os pacientes que foram incluídos no estudo a partir de agosto de 2008. Após obtenção de remissão citogenética completa, os pacientes foram monitorados através de RT-qPCR trimestral e análise citogenética anual. Para os pacientes que tiveram diagnóstico no período de 2002 a julho de 2008, era necessário que houvesse a citogenética pelo menos aos 12 meses do início do tratamento com mesilato de imatinibe. Todos os exames foram realizados em laboratórios terceirizados, exceto o hemograma.

3.6 Critérios de Resposta ao Tratamento

- Foram utilizados os critérios do *European Leukemia Net 2009* ⁽⁵⁵⁾;
- Resposta Hematológica Completa (RHC): contagem leucocitária igual ou inferior a 10.000 células/mm³, contagem de plaquetas inferior ou igual a 450.000 mm³, ausência de células imaturas da linhagem granulocítica além de bastonetes, e ausência de esplenomegalia;
- Resposta Citogenética Completa (RCC): ausência de metáfases com cromossomo Philadelphia;
- Resposta Citogenética Parcial (RCP): 1%-35% de metáfases com cromossomo Philadelphia;
- Resposta Citogenética Menor (RCMe): 36%-65% de metáfases com cromossomo Philadelphia;

- Resposta Citogenética Mínima (RCMi): 66%-95% de metáfases com cromossomo Philadelphia;
- Resposta Citogenética Ausente: mais de 95% de metáfases com cromossomo Philadelphia;
- Resposta Molecular Completa: transcrito BCR-ABL indetectável;
- Resposta Molecular Maior (RMM): redução da quantificação dos transcritos igual ou superior a 3 log, conforme Escala Internacional de mRNA do BCR-ABL (BCR-ABL/ABL menor ou igual a 0,1%);
- Resposta Molecular Incompleta: relação BCR-ABL/ABL superior a 0,1%;
- Resposta Ótima: RHC aos 3 meses, RCM aos 6 meses, RCC aos 12 meses e RMM aos 18 meses;
- Resposta Subótima: ausência de RC aos 3 meses, menos do que RCP aos 6 meses, RCP aos 12 meses e menos que RMM;
- Falha ao tratamento: ausência RHC aos 3 meses, ausência RC aos 6 meses, menos que RCC aos 12 meses, perda de RHC, RCC e presença de mutação em qualquer tempo.

3.7 Avaliação de Eficácia ao Tratamento

A eficácia do tratamento com mesilato de imatinibe foi avaliado aos 12 meses pela:

- resposta citogenética completa: ausência de metáfases Ph positivas em estudo citogenético convencional em pelo menos 20 metáfases.

3.8 Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva, usando-se mediana e amplitude (mínima e máxima) para variáveis contínuas e frequências absolutas e relativas para variáveis categóricas. A seguir, a análise estatística foi dirigida à pesquisa das variáveis que influenciaram a obtenção da resposta citogenética completa. Analisaram-se, através do modelo Cox, os fatores que influenciaram na resposta

citogenética. Na análise univariada, os parâmetros analisados foram: idade, sexo, fase da doença, tempo decorrido do diagnóstico ao início do tratamento com imatinibe, escores de Sokal, Hasford e Eutos, escolaridade, distância da moradia ao hospital em Km, uso prévio de interferon. As variáveis com valores significantes na análise univariada ($p < 0,10$) foram utilizados para a análise multivariada ($p < 0,05$). Foi realizado a comparação dos escores de Sokal, Hasford e Eutos. O teste usado foi o Qui-Quadrado (X^2).

O programa usado foi o SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*), versão 14.0 para Windows.

3.9 Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí em Teresina, em 19 de abril de 2010 (Protocolo no CEP nº 045). Somente participaram do estudo aqueles pacientes que forneceram por escrito seus consentimentos livres e esclarecidos. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido pessoalmente pelo pesquisador antes da inclusão do paciente no estudo. No caso de menores de idade, os pais foram os responsáveis pelo termo de consentimento.

4. RESULTADOS

4.1 Características dos Pacientes

Cento e quarenta e quatro pacientes foram identificados através de registro de Autorização de Procedimentos Ambulatoriais de Alta Complexidade (APAC) no Serviço de Hematologia do Hospital São Marcos, em tratamento com imatinibe, no período de janeiro de 2002 a dezembro de 2013. Desses 144 casos, 82 (57%) tiveram diagnóstico anterior a julho de 2008, e 52 (31,1%) dos pacientes tiveram diagnóstico posterior a esta data.

O número médio de casos novos observados anualmente, a partir de 2010 (Tabela 11), foi de 22 casos/ano (mediana de 23 casos/ano). Considerando a população do Piauí entre os anos de 2010 a 2014 (BRASIL IBGE-2010) como sendo de 3.160.748, a incidência anual estimada da doença para o Piauí seria de 0,7 casos/100.000 habitantes ⁽⁷³⁾. O Hospital São Marcos em Teresina (Piauí) é a única unidade de saúde do estado que disponibiliza tratamento de doença oncológica, além de dar cobertura ao atendimento a estados vizinhos, como o Maranhão. A tabela 11 mostra a distribuição geográfica dos casos de LMC atendidos no estado do Piauí no período de 2010 a 2014.

Tabela 11. Número de casos novos de leucemia mieloide crônica no estado do Piauí por ano (2010 a 2013)

ANO	OUTROS MUNICÍPIOS PIAUÍ	TERESINA	OUTROS ESTADOS
2010	13 (54%)	9 (38%)	2 (8%)
2011	9 (60%)	4 (27%)	2 (13%)
2012	9 (45%)	5 (25%)	6 (30%)
2013	6 (25%)	12 (50%)	6 (25%)

Dos 144 pacientes incluídos no estudo, 130 casos apresentavam-se em fase crônica ao diagnóstico e 14 em fase acelerada. A mediana de idade foi de 41 anos. A relação entre homens e mulheres foi de 1,11. Observou-se que a mediana em anos de escolaridade foi de 4 anos. Destes, apenas 17% tinham de 5 a 9 anos e 23% tinham mais de 10 anos de estudo. Quanto à localização geográfica do domicílio, a mediana foi de 180,5 Km da casa ao ambulatório especializado. Entretanto, houve casos em que essa distância foi de 1276 Km. A mediana da renda *per capita* foi de R\$ 226,00. A tabela 12 mostra o perfil desses pacientes.

A presença do cromossomo Philadelphia foi confirmada em 142 pacientes (98,6%). Em dois casos, o cariotipo foi normal mas o bcr-abl foi positivo. O tempo mediano entre o diagnóstico e início do mesilato de imatinibe foi de 176 dias, e 35% utilizaram alfa-interferon antes do imatinibe. Estiveram em fase crônica precoce 59% dos pacientes.

A estratificação de risco, segundo os escores usados, foi analisada em 126 casos de um total de 144 (Tabela 13). O escore de Sokal distribuiu os pacientes em 3 grupos de número semelhante, porém, segundo o escore de Hasford, a frequência maior foi no grupo de baixo risco (76 casos).

Tabela 12. Perfil dos pacientes com Leucemia Mieloide Crônica

CARACTERÍSTICAS	
Idade	
Mediana-anos	41
Amplitude-anos	8-81
Sexo (%)	
Masculino	76 (52,8)
Feminino	68 (47,2)
Fase da doença ao diagnóstico	
	nº (%)
Fase crônica	130 (90,3)
Fase acelerada	14 (9,7)
Citogenética ao diagnóstico	
	nº (%)
Ph positivo	142 (98,6)
Ph negativo BCR-ABL+	2 (1,4)
Introdução ao IM - nº (%)	
Precoce	85 (59)
Tardia	59 (41)
Escolaridade (anos)	
Mediana	4
Amplitude	0 – 17
Renda per capita (em R\$)	
Mediana	226
Amplitude	9-3000
Distância entre moradia e ambulatório especializado- Km	
Mediana	180,5
Amplitude	1 – 1276
Tempo do diagnóstico até início imatinibe-dias	
Mediana	176,5
Amplitude	3 – 6236
Tratamento anterior ao imatinibe	
	nº (%)
Hidroxiureia	93 (64,6)
Hidroxiureia e interferon	51 (35,4)

Tabela 13. Distribuição dos escores de Sokal, Hasford e Eutos

ESTRATIFICAÇÃO DE RISCO (SOKAL)	
Total avaliado	126
Baixo	37 (29,4%)
Intermediário	50 (39,6%)
Alto	39 (31%)
Estratificação de risco (Hasford)	
Total avaliado	126
Baixo	76 (60,3%)
Intermediário	39 (31%)
Alto	11 (8,7%)
Estratificação de risco (Eutos)	
Total avaliado	126
Baixo	117 (92,9%)
Alto	9 (7,1%)

4.2 Anormalidades Cromossômicas Adicionais ao Diagnóstico

De 142 pacientes com Ph+ à citogenética, 125 apresentavam a t (9; 22) ao diagnóstico sem anormalidades citogenéticas adicionais ao diagnóstico. Em 17 deles (11,9%) estavam presentes anormalidades citogenéticas adicionais (Tabela 14). Anormalidade na rota maior (trissomia do 8 e duplo Ph) ocorreu em 5 casos, sendo 14,3% na fase acelerada e 2,8% na fase crônica. Translocações variantes ocorreram em 7 casos, todos em fase crônica da doença. Em 2 casos de fase acelerada foi achado um cariótipo complexo.

Tabela 14. Anormalidades citogenéticas em células Ph+ de pacientes com LMC ao diagnóstico

CITOGENÉTICA	NÚMERO DE CASOS	FASE CRÔNICA	FASE ACELERADA
Ph variante	7 (4,9%)	7 (4,9%)	0
+8	3 (2,1%)	1 (1,2%)	2 (14,3%)
Duplo Ph	2 (1,4%)	2 (1,6%)	
Outras alterações em Ph+	3 (2,1%)	2 (1,6%)	1 (7,1%)
Ph variante complexo	2 (1,4%)	2 (1,6%)	0
Ph+ sem ACA	125 (88,1%)	114 (89,1%)	11(78,6%)
Total	142 (100%)	128 (100%)	14 (100%)

Outras alterações: +12, inv 11, del 9, -18; ACA-anormalidades citogenéticas adicionais.

Os detalhes caso a caso estão nos anexos (página 93). Entre os pacientes com translocação Ph variante, 2 atingiram remissão citogenética aos 12 meses. Três pacientes evoluíram para crise blástica: dois apresentavam a trissomia do cromossomo 8 e o outro inversão do 11 .

4.3 Fase Crônica

As características clínicas e laboratoriais ao diagnóstico estão apresentadas nas tabelas 15 e 16. Foram 130 casos que fizeram uso do mesilato de imatinibe na dose de 400mg. Destes, 48 (36,9%) utilizaram interferon antes do imatinibe. Setenta e quatro (56,9%) pacientes iniciaram tratamento com imatinibe com menos de 12 meses do diagnóstico. A idade mediana ao diagnóstico foi de 40 anos, sendo que somente 4 tinham menos de 18 anos. Esplenomegalia foi encontrada em 88% dos pacientes. O tempo mediano de seguimento foi de 65,5 meses (9 - 298). Considerando-se o risco relativo de Sokal, 32,1% era considerado baixo risco; 42,9%, risco intermediário; 25%, alto risco. No de Hasford, 66,2%, de baixo risco; 29,5% de risco intermediário; e 4,5% de baixo risco. No Eutos, só 3,8% eram alto risco.

Tabela 15. Características clínicas da LMC na fase crônica ao diagnóstico

CARACTERÍSTICAS	
Feminino	63 (48,5)
Idade (anos)	
Mediana (amplitude)	40 (8-81)
Esplenomegalia nº (%)	
Total avaliado	126
Presença	111 (88,1)
Ausência	15 (11,9)
Estratificação de risco (Sokal)	
Total avaliado	112
Baixo risco	36 (32,1 %)
Risco intermediário	48 (42,9%)
Alto risco	28 (25%)
Estratificação de risco (Hasford)	
Total avaliado	112
Baixo risco	74 (66,1%)
Risco intermediário	33 (29,5%)
Alto risco	5 (4,4%)
Estratificação de risco (Eutos)	
Total avaliado	112
Baixo risco	107(95,5%)
Alto risco	5 (4,5%)

Tabela 16. Dados do hemograma ao diagnóstico em fase crônica

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Hemoglobina (g/dl)L	
Mediana	10
Variação	4 – 17
Leucócitos x10³/mm³	
Mediana	193.5
Variação	16 – 992
Plaquetas x10³/mm³	
Mediana	404
Variação	120 – 992
Número de blastos (%)	
Mediana	0
Variação	0 – 9
Número de basófilos (%)	
Mediana	0
Variação	0 – 15

4.4 Fase Acelerada

As tabelas 17 e 18 mostram as características dos 14 pacientes com LMC em fase acelerada.

Estes pacientes tinham distribuição semelhante em relação à escolaridade e renda *per capita*, mas moravam mais longe do centro de atendimento médico que os em fase crônica (medianas 198km x 150km, respectivamente). Em relação à idade, a mediana foi mais alta, mas, devido ao pequeno número de casos, os valores não alcançaram significância estatística ($p = 0.15$)

Segundo os índices prognósticos (Tabelas 15 e 17), porém, foram casos de maior risco, tanto em relação ao escore de Sokal ($p = 0.00001$) quanto ao de Hasford ($p = 0,02$).

O tempo decorrido entre o diagnóstico e o início do imatinibe variou muito (mediana de 124 meses), o que também ocorreu em relação aos pacientes em

fase crônica. Por isso, os dois grupos não tiveram este dado estatisticamente significativamente diferente.

Entre os pacientes na fase acelerada, a mediana da hemoglobina foi de 9,1 g/dl, a contagem de leucócitos foi sempre muito alta (Tabela 18) e a das plaquetas variou muito.

Tabela 17. Características clínicas da LMC na fase acelerada ao diagnóstico

CARACTERÍSTICAS	
Sexo	
Total avaliado-nº (%)	14
Masculino	9 (64,3)
Feminino	5 (35,7)
Idade (anos)	
Total avaliado-nº	14
Mediana (amplitude)	52 (26-67)
Esplenomegalia nº (%)	
Total avaliado	14
Presença	14 (100)
Ausência	0 (0)
Estratificação de risco (Sokal)	
Total avaliado nº (%)	14
Baixo risco	1 (7,1)
Risco intermediário	2 (14,3)
Alto risco	11 (78,6)
Estratificação de risco(Hasford)	
Total avaliado nº (%)	14
Baixo risco	2 (14,2)
Risco intermediário	6 (42,9)
Alto risco	6 (42,9)
Estratificação de risco (Eutos)	
Total avaliado nº (%)	14
Baixo risco	10(71,4)
Alto risco	4(28,6)

nº = número

Tabela 18. Dados do hemograma na fase acelerada

CARACTERÍSTICAS	VALORES
Hemoglobina (g/dL) Mediana (Variação)	9,1 (7,0 – 12,0)
Leucócitos x 10³/mm³ Mediana (Variação)	234 (93,5 – 690)
Plaquetas x 10³/mm³ Mediana (Variação)	249 (47 – 582)
% Blastos Mediana (Variação)	12 10 – 19
% Basófilos Mediana (Variação)	0 0 (0 – 6)

4.5 Resposta Citogenética Completa

O tempo compreendido entre a data do diagnóstico e o início do mesilato de imatinibe teve como mediana 176 dias (3-6236), sendo que 85 (59%) dos pacientes iniciaram o imatinibe com menos de 12 meses após o diagnóstico. O tempo mediano de uso do medicamento foi de 41,5 meses (6-139).

Resposta citogenética completa aos 12 meses foi avaliada em 142 pacientes. Desses, 78 (54,9%) atingiram resposta citogenética completa, com um tempo mediano para alcançar essa resposta de 365 dias. Analisando a taxa de resposta citogenética completa nas fases crônica e acelerada separadamente, foi encontrado um percentual de 57% e 35,7%, respectivamente. A tabela 19 mostra os resultados da resposta citogenética dos pacientes com LMC nas fases crônica e acelerada.

Tabela 19. Resposta citogenética dos pacientes aos 12 meses de uso de imatinibe

RESPOSTA	FASE CRÔNICA N= 128	FASE ACELERADA N=14	TOTAL N=142
Completa (Ph+=0%)	73 (57%)	5 (35,7%)	78 (54,9%)
Parcial (Ph+=1-34%)	9 (7%)	—	—
Menor (Ph+=35-65%)	22 (17,2%)	1 (7,1%)	23 (16,2%)
Sem resposta (Ph+ >95%)	24 (18,8%)	8 (57,2%)	32 (22,5%)

4.6 Fatores Associados à Probabilidade em Atingir Resposta Citogenética

Foi analisada a associação de várias características clínicas, laboratoriais e demográficas com a probabilidade de ocorrência de resposta citogenética completa em um ano. Nem sempre foi possível a realização do cariótipo com exatamente um ano de tratamento.

De acordo com a análise univariada (Tabela 20), de todas as variáveis analisadas apenas escolaridade ($p=0,024$), categoria de risco segundo Hasford ($p=0,0001$), e período compreendido entre diagnóstico e início do tratamento ($p=0,008$) foram as que influenciaram na obtenção de resposta citogenética completa aos 12 meses. Na análise multivariada, as variáveis independentes que influenciaram na obtenção citogenética aos 12 meses foram: escolaridade ($p=0,024$), risco segundo Hasford ($p=0,0001$), e o período compreendido entre diagnóstico e o início do imatinibe ($p=0,001$).

As taxas de resposta citogenética completa observada aos 12 meses para o risco de Hasford foram de 65% para o baixo risco, 46% para risco intermediário e 10% para o alto risco (Figura 5).

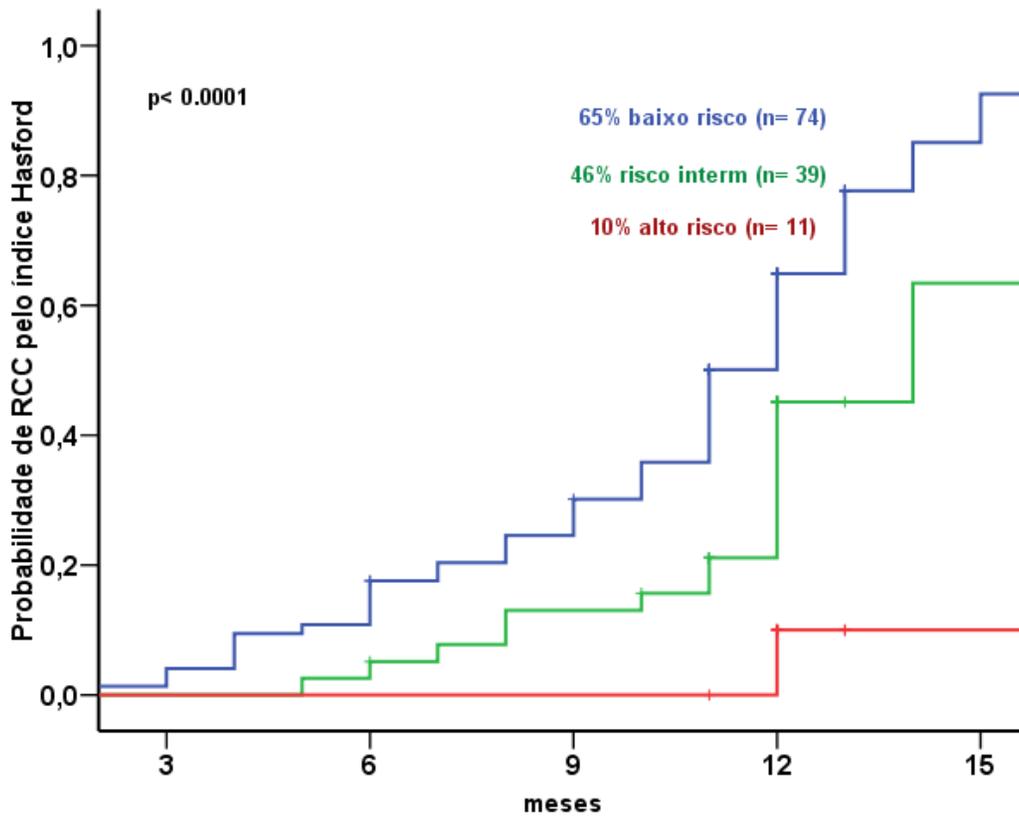


Figura 4. Curva tempo-evento mostrando a resposta citogenética completa acumulada de acordo com escore Hasford

Tabela 20. Análise univariada (Cox) entre as características clínicas, laboratoriais, demográficas e resposta citogenética nos pacientes

VARIÁVEIS	P
Idade	0,25
Escolaridade	0,024
Distância-domicílio-hospital	0,934
Renda per capita	0,342
Tempo entre diagnóstico-início tratamento	0,008
Hemoglobina	0,108
Leucócitos	0,363
Plaquetas	0,722
% basófilos	0,560
% eosinófilos	0,847
% blastos	0,808
Risco Sokal	0,305
Risco Hasford	0,0001
Risco Eutos	0,257
Fase da doença ao diagnóstico	0,15

O tempo entre diagnóstico e início do imatinibe influenciou na resposta citogenética, início do imatinibe precoce (menos de 12 meses do diagnóstico) melhor resposta citogenética (Figura 6).

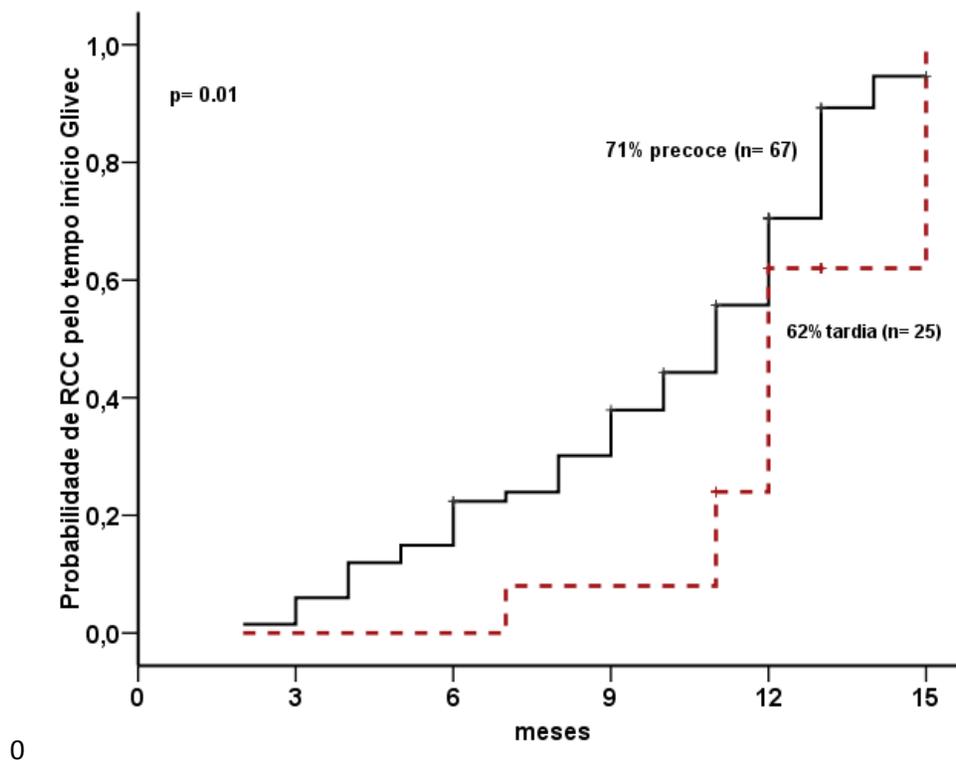


Figura 5. Probabilidade acumulada de resposta ao imatinibe-resposta citogenética completa (RCC).

4.7 Seguimento e Evolução

A mediana de acompanhamento foi de mais de 5 anos. Ao final do estudo, 127 pacientes se encontram vivos e ocorreram 17 óbitos, 14 deles após o fim do tratamento com imatinibe. Durante o período de avaliação, 63 pacientes apresentaram eventos, analisada apenas a primeira ocorrência (Tabela 21). Seis casos progrediram para a fase acelerada ou blástica em vigência de uso do imatinibe. Em dez casos houve perda de seguimento. Em 35 casos houve troca do imatinibe por TKI de segunda geração por falta de resposta citogenética completa. Dos 89 pacientes que estavam em uso de imatinibe na última consulta, 61 (68,5%) se encontravam em resposta citogenética completa.

Tabela 21. Eventos ocorridos durante o tratamento com imatinibe, considerando-se a primeira ocorrência

EVENTO	TOTAL
Perda de follow-up	10 (6,9%)
Progressão para FA / CB	6 (4,2%)
Transplante alogênico	9 (6,3%)
Óbito	3 (2,1%)
Transição para TKI de 2ª geração	35 (24,3%)

5. DISCUSSÃO

A leucêmica mieloide crônica é uma neoplasia que apresenta uma alteração citogenética específica, o cromossomo Ph clássico que se constitui na translocação t (9; 22) (q34; q11) presente em mais de 90% dos casos, no entanto, em menos de 5% dos pacientes pode acontecer um fenômeno conhecido como “cromossomo Ph mascarado”, em que o clone não pode ser detectado pelo método citogenético, pois as células não entram em divisão celular, todavia, através de métodos moleculares, pode ser demonstrada a presença do rearranjo BCR/ABL^(74,75). A nossa amostra consta de 144 pacientes, onde a t (9; 22) estava presente em 142 (98,6%) e somente em dois (1,4%) pacientes a translocação estava ausente. Nesses dois casos ficou demonstrada a presença do gene bcr-abl. Esses percentuais estão em concordância com os da literatura.

O uso do mesilato de imatinibe melhorou substancialmente a expectativa e qualidade de vida dos pacientes com LMC. Após aprovação pelo FDA em 2001, a maioria dos países aprovou a medicação para uso nos pacientes.

No Brasil, em 2001, o mesilato de imatinibe foi aprovado inicialmente como primeira linha de tratamento para fase acelerada e crise blástica, como segunda linha de tratamento para fase crônica⁽⁶¹⁾. Somente em 2008, a medicação foi aprovada para tratamento de primeira linha na LMC em fase crônica⁽⁶²⁾. Portanto, durante muitos anos, as instituições brasileiras só puderam usar o imatinibe na falha ou intolerância ao interferon. Com isso, o medicamento foi usado em fases mais tardias da doença. No nosso estudo, 59 pacientes (41%) iniciaram o imatinibe em fase tardia, após 12 meses do diagnóstico.

A taxa de incidência da LMC no nosso estudo foi mais baixa quando comparada com estudos epidemiológicos do Reino Unido, Alemanha e Estados Unidos, onde a incidência anual é de 1,5 a 2 por 100.000 habitantes⁽¹⁾. Nosso percentual se aproxima ao dos países asiáticos que apresentam taxas de incidência 0,39-0,9 por 100.000 habitantes⁽²⁾.

No Brasil, a incidência da doença nas diversas regiões geográficas parece ser semelhante, embora esta observação seja baseada em estudos clínicos e não epidemiológicos. Em Brasília, no Hospital de Base, um levantamento de casos de LMC através de registros de APAC mostrou a frequência anual de 1 caso/100.000⁽⁴⁾. Essa frequência mais baixa em nosso estudo pode ter o viés da migração de pacientes para outros estados para tratamento, mas também levanta a preocupação de que uma parcela da nossa população não tenha acesso ao diagnóstico e tratamento adequados.

A mediana de idade dos pacientes com LMC é de aproximadamente 62 anos. Entretanto, todas as faixas etárias podem ser afetadas pela doença. No presente estudo, a mediana de idade de 41 anos dos nossos pacientes ao diagnóstico é inferior à dos pacientes europeus, que é 55 anos, e americanos, de 66 anos⁽²⁾. Quando são analisadas as informações relativas a outros países emergentes como China⁽³⁾ e Índia⁽³⁾, observa-se que a mediana de idade é semelhante ao nosso estudo. No Brasil, Bénédict⁽⁵⁾ e Silveira⁽⁴⁾ supõem que a leucemia mieloide crônica é doença de adulto jovem. A idade de apresentação da LMC provavelmente é determinada por uma interação complexa de fatores como etnia, expectativa de vida, desenvolvimento do país e melhorias na capacidade de diagnóstico, mas também pode refletir heterogeneidade genética e ambiental.

Em concordância com a maioria dos estudos sobre LMC, a doença é mais frequente no sexo masculino⁽¹⁻⁵⁾. As atuais análises sugerem que a maior incidência da LMC em homens resulta menos provavelmente de uma latência menor do início ao diagnóstico de LMC no sexo masculino, mas talvez do fato de que homens têm mais células-alvo em risco de desenvolver LMC⁽⁷⁶⁾.

Aspectos compatíveis com grande massa tumoral foram frequentes nos nossos pacientes ao diagnóstico, tais como hiperleucocitose (mediana de leucócitos na fase crônica de $191 \times 10^9 / l$) se comparado ao estudo IRIS ($17,9 \times 10^9 / l$), grande esplenomegalia⁽⁴⁴⁾. Isso pode ser sinal de diagnóstico tardio ou doença mais agressiva, e ter contribuído para obtenção de piores resultados no tratamento. Pode também ser sinal de dificuldade de acesso à assistência médica,

retardo no encaminhamento de pacientes com suspeita da doença ou forma de apresentação mais agressiva da doença. Cervantes e col. ⁽⁷⁷⁾ demonstraram que em pacientes em fase crônica com LMC há uma associação entre alto número de plaquetas e baixa resposta citogenética maior. No nosso estudo, a contagem de plaquetas não foi um fator prognóstico estatisticamente significativo, assim como a contagem de leucócitos e o tamanho da esplenomegalia para obtenção de resposta citogenética aos 12 meses.

Mas, a causa mais provável para a não obtenção de resposta citogenética completa aos 12 meses nos nossos pacientes, foi o início tardio do tratamento com imatinibe, considerado fator independente para a aquisição de RCC em um ano, o que também já foi demonstrado por outros autores.

Os riscos de Sokal e Hasford, embora desenvolvidos para estratificar o prognóstico de pacientes com LMC obtidos antes do advento dos inibidores de tirosina-quinase, têm sido validados em vários estudos clínicos para pacientes em uso de imatinibe. Recentemente, Hasford e col. desenvolveram um novo sistema de pontuação: *European Treatment and Outcome Study* (EUTOS), que foi especialmente formulado e testado em um cenário terapêutico dominado por imatinibe ⁽²⁹⁾. Analisando a frequência de distribuição do escore de Sokal no nosso estudo, houve distribuição semelhante nos três grupos de risco na fase crônica, semelhante ao que foi encontrado por Silveira ⁽⁴⁾. Nos escores de Hasford e Eutos, a maior frequência foi de baixo risco. No entanto, nos casos em fase acelerada, a frequência de casos de alto risco foi maior nos três escores.

A frequência de distribuição de risco dos vários escores não apresenta unanimidade nos diferentes estudos. Yamamoto e col. ⁽⁷⁸⁾ observam maior frequência de baixo risco. Em um estudo realizado na Suécia com 779 pacientes, a proporção de alto risco foi de 32% e 17%, de acordo com o escore de Sokal e Hasford, respectivamente ⁽¹⁶⁾. Isso reflete as alterações clínicas e laboratoriais das diferentes populações, que são utilizadas nos cálculos desses escores. Quando se analisa a frequência do escore de Eutos, os estudos são unânimes em classificar a maioria dos pacientes com baixo risco, somente em torno de 10% são

tipicamente classificados como alto risco ⁽⁷⁹⁾. Nos nossos pacientes, a frequência de alto risco foi de 3,8%.

Não houve diferenças significativas na taxa de resposta citogenética completa aos 12 meses entre os subgrupos de pacientes categorizados de acordo com o escore de Sokal, conforme demonstrado também em outros trabalhos ⁽⁸⁰⁾. Quando analisamos o risco segundo Hasford, observamos que houve uma associação significativa entre os diferentes riscos e resposta citogenética completa aos 12 meses, onde 75% dos pacientes do grupo de baixo risco tiveram resposta completa, 76% do risco intermediário e somente 25% do grupo de alto risco. Resultados semelhantes foram encontrados por Yang ⁽⁸¹⁾. A fórmula para cálculo do risco de Sokal, através da análise multivariada, indica que o tamanho do baço e o percentual de blastos no sangue periférico são os fatores prognósticos mais importantes para esse cálculo ⁽²⁸⁾. O tamanho do baço avaliado através da palpação na prática clínica pode ser impreciso, influenciando nos resultados, lembrando também que o cálculo do escore de Sokal foi derivado de pacientes tratados com hidroxiureia e busulfan ⁽²⁹⁾. Já o risco de Hasford utiliza, com exceção do tamanho do baço, variáveis do hemograma que são rotineiramente utilizadas na prática clínica, e sua medida é mais precisa. No cálculo matemático de Hasford, o parâmetro idade tem maior ênfase que no escore de risco de Sokal⁽²⁸⁾. Diante do exposto, podemos explicar a superioridade do escore de Hasford sobre o escore de Sokal.

O risco Eutos, apesar de ter sido o último escore publicado (2011), ter avaliado resposta citogenética em pacientes tratados com imatinibe e apresentar praticidade na realização de seu cálculo por envolver somente duas variáveis, percentual de basófilo e tamanho do baço, no nosso estudo não houve relação significativa desse risco com resposta citogenética. Isso pode ser devido ao fato de ele avaliar a probabilidade de atingir resposta citogenética aos 18 meses, necessitando de informações da citogenética aos 12 meses. Como no nosso estudo utilizamos dados retrospectivos, esse dado não foi avaliado. Hoffman confirmou a utilidade do escore Eutos em 1.288 pacientes com LMC que receberam como primeira linha imatinibe, em que os pacientes de alto risco tinham

baixa probabilidade de atingir resposta citogenética completa ⁽⁸²⁾. Yamamoto não confirmou a eficácia do escore Eutos no seu trabalho ⁽⁷⁸⁾.

Poucos estudos existem sobre a influência dos fatores socioeconômicos nos pacientes com LMC. Pesquisas adicionais se fazem necessárias para minimizar o efeito negativo desses fatores no tratamento dessa doença. No nosso estudo, analisamos a renda familiar *per capita*, a escolaridade e a distância do domicílio ao hospital. Baixo nível socioeconômico foi observado nos nossos pacientes, o que é um indicador de desigualdade social, e no sentido de minimizá-la são indispensáveis recursos para saúde, educação e informação. Analisando a influência dessas variáveis socioeconômicas na resposta citogenética dos nossos pacientes, somente a escolaridade teve influência significativa na obtenção de resposta citogenética aos 12 meses, reforçando a ideia de que pacientes com nível de educação mais elevado entendem melhor a doença e a importância de continuar o tratamento, aumentando a adesão ao tratamento, fato que vem sendo apontado em alguns trabalhos^(83,84). Em curto prazo, medidas poderiam ser adotadas para minimizar esses efeitos desfavoráveis, como tornar as consultas mais longas, explicativas e tempo de retorno menor, além de palestras educacionais no sentido de conscientizar os pacientes sobre a importância do uso regular da medicação prescrita no sucesso do tratamento.

O tempo entre diagnóstico e início do tratamento com mesilato de imatinibe ultrapassou 12 meses em 59 (41%) dos pacientes e foi um fator prognóstico estatisticamente significativo desfavorável para obtenção de resposta citogenética completa aos 12 meses. Dos 85 pacientes em fase crônica precoce, 68,1% atingiram remissão citogenética completa, e dos 59 pacientes em fase crônica tardia, apenas 42,1% atingiram remissão citogenética completa. Na Índia, onde alta proporção dos pacientes é diagnosticada em fase crônica tardia, as taxas de resposta citogenética completa são modestas, só chegando a 24% ⁽⁸⁵⁾. Benedit e col ⁽⁵⁾ encontraram taxas de resposta citogenética de 68,5% para pacientes em fase crônica precoce, e 36,7% para fase crônica tardia.

Isso reflete as condições iniciais impostas pelo SUS em 2001, em que somente os pacientes que estavam em fase avançada da doença ou que eram intolerantes ao interferon poderiam utilizar o imatinibe, tornando o tempo que decorria entre o diagnóstico e o uso do imatinibe muito prolongado. Somente a partir de 2008, o mesilato de imatinibe passou a ser prescrito com primeira linha no tratamento da leucemia mieloide crônica no Brasil ^(62,63).

Aproximadamente 10 a 12% dos pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica apresentam ao diagnóstico anormalidades cromossômicas adicionais. Sua frequência é alta em pacientes em fase acelerada, com incidência de 30%, e em crise blástica, presente em torno de 80% dos pacientes ⁽⁸⁶⁾. No nosso estudo essa frequência foi de 10,4% para anormalidades cromossômicas adicionais e 2,3% para as de rota principal, confirmando os dados da literatura de que anormalidades citogenéticas na fase crônica da LMC não são frequentes. Analisando a frequência dos diferentes tipos de alterações cromossômicas, no nosso estudo, a maior frequência foi de cromossomo Ph variante - 6,3%. Em Porto Alegre, um estudo com 158 pacientes a frequência de cromossomo Ph variante foi de 8,6% ⁽⁸⁷⁾. Embora não tenha sido observada associação estatisticamente significativa entre essas anormalidades citogenéticas e a remissão citogenética completa, observamos que todos os pacientes que apresentaram alterações adicionais na rota principal não atingiram remissão citogenética aos 12 meses, e dois deles evoluíram para a fase acelerada. Estudos associam a presença de alterações na rota principal a uma pior resposta ao tratamento com inibidores de tirosina-quinase ⁽⁸⁸⁾. A presença destas alterações durante o tratamento com inibidores de tirosina-quinase é considerada pelos critérios da OMS como fase acelerada ⁽¹⁾. A citogenética convencional é mandatória no diagnóstico e para o acompanhamento do tratamento dos TKI, especialmente após um ano.

Os pacientes com LMC tratados com imatinibe que tem resposta citogenética completa têm um índice de aderência superior àqueles com resposta citogenética parcial. Níveis de aderência $\leq 85\%$ aumentam o risco de perda de resposta citogenética em 34,9%. A não aderência reduz a possibilidade de resposta citogenética completa em 18%. A resposta citogenética completa está

correlacionada à aderência ao tratamento, com redução na resposta em pacientes não aderentes em 20% ⁽⁸⁹⁾. No nosso estudo, a taxa de resposta citogenética completa foi de 54,1%, quando foram analisados pacientes em fase crônica e acelerada, e de 57% quando foram analisados apenas pacientes em fase crônica. Avaliando o percentual de resposta, somente no grupo que utilizou o mesilato de imatinibe como primeira linha o percentual é de 69%, similar ao encontrado no estudo IRIS. Foram também inferiores a outros estudos: Dasision e GIMEMA, em que as taxas de resposta citogenética foram, respectivamente, de 72% e 77% ^(48,90). Nos de Hammersmith (Inglaterra) e CML IV (Alemanha), as taxas de resposta foram inferiores ao nosso estudo ^(46,51). Uma parte dos nossos pacientes iniciaram mesilato de imatinibe numa fase mais tardia, e isso pode ter contribuído para nossos resultados, bem como as características clínicas e laboratoriais já citadas em nossos pacientes que denotam mais massa tumoral e que poderiam justificar os resultados inferiores nas taxas de resposta em curto prazo.

Num estudo de Pemmaraju onde foram analisados 468 pacientes, a taxa global de resposta citogenética completa foi de 92% ⁽⁹¹⁾. Neste, a mediana de idade dos pacientes foi de 47 anos (15-85), e foi observado que a resposta citogenética foi de 84% nos pacientes mais jovens (15-29 anos), e de 93% nos pacientes com idade ≥ 30 anos, mostrando, nesse caso, o impacto da idade na resposta citogenética. No nosso estudo, a mediana de idade foi de 41 anos e não houve relação significativa desta com a resposta citogenética. Seria interessante investigar determinantes biológicos ou moleculares da doença nos nossos pacientes, como o fenótipo MDR (resistência a múltiplas drogas) que causa decréscimo da concentração do imatinibe, levando à resistência ⁽⁹²⁾. É possível que outros fatores, como adesão ao tratamento, tenham contribuído para uma taxa de resposta citogenética mais baixa. Vários foram os relatos em prontuário, de pacientes que passaram muitos dias, ou até semanas, sem fazer uso do imatinibe, por falta no fornecimento, esquecimento ou por outros motivos. Isto também foi comprovado num outro estudo brasileiro ⁽²⁵⁾. A regularidade do tratamento é fator importante na prevenção do desenvolvimento de resistência ao

imatinibe e é determinada pela adesão ao tratamento, como pela disponibilidade de fornecimento da medicação.

No estudo ADAGIO (*Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes*), Noens et al ⁽⁹³⁾ mostraram que, em média, os pacientes com resposta sub-ótima tiveram menor dose de imatinibe administradas do que aqueles com resposta ótima. Além disso, os pacientes com resposta citogenética completa tiveram significativamente menor percentagem média de imatinibe não tomados em comparação com aqueles com uma resposta citogenética incompleta (9% x 23%), configurando que a baixa adesão tem um impacto negativo sobre os resultados clínicos dos pacientes que fazem uso do TKI ⁽⁹³⁾. Lembrando que, como causas não intencionais de adesão, podemos citar o atraso de fornecimento do imatinibe pela Secretaria de Saúde do Estado nos nossos pacientes. Um percentual de 32,1% desses pacientes não apresentou resposta citogenética. Admite-se que possuem resistência primária. Uma das causas de resistência é a reativação da P210 pela presença de mutações no domínio quinase de Abl. As mutações, quando presentes, são utilizadas como marcador de resistência ⁽⁹⁴⁾.

A mediana da sobrevida global e o pequeno percentual de pacientes que progrediu para as fases mais avançadas da doença demonstram o benefício do mesilato de imatinibe administrado durante longo prazo.

Analisando-se os eventos, 6,4% dos pacientes foram submetidos a transplante alogênico de medula óssea; no estudo IRIS foi 3%. Neste estudo participavam apenas pacientes em fase crônica e que utilizaram imatinibe como primeira linha de tratamento. No total da nossa amostra, 14 pacientes se encontravam em fase acelerada ao diagnóstico, 6 evoluíram para fases avançadas da doença e, até 2008, nas diretrizes de tratamento do SUS, o transplante de medula óssea, quando preenchidos os critérios de sua indicação, era o tratamento indicado não só para as fases avançadas da doença, mas também para a fase crônica. O TCTH é, ainda hoje, a única terapêutica curativa bem estabelecida e, portanto, não deve ser esquecida.

Lucas e Pulte chamam a atenção para o fato de que resultados de tratamento em grupos populacionais podem não corresponder aos observados em estudos clínicos ^(95, 96). Os resultados da resposta citogenética no trabalho de Lucas foram inferiores aos observados em estudos clínicos verificados em três séries por ele citados. Na opinião destes autores, precisamos ser cautelosos quando extrapolamos resultados de estudo clínicos para pacientes tratados pela comunidade em serviços assistenciais. Isso tem sido uma questão de corrente debate. Nos estudos clínicos, os pacientes têm mais facilidade de acesso à medicação e os pacientes que são selecionados têm menos comorbidades. Os estudos populacionais fornecem uma ideia mais real desses pacientes. Exemplo disso é o contraste entre a sobrevida de 5 anos de 89% nos doentes tratados com imatinibe em estudo clínico original, onde foram recrutados nos USA em 2001 e seguidos até 2006, e a sobrevida relativa de 56% de 2001-2009 em estudos de vigilância epidemiológica nos EUA ⁽⁹⁷⁾. Nosso estudo é populacional, cujos resultados foram obtidos a partir da observação clínica de um serviço não vinculado à universidade, que faz atendimento pelo SUS. Se, por um lado, os resultados não foram superponíveis aos de estudos clínicos, por outro, não foram inferiores aos observados pelo estudo IRIS, mostrando que é possível reproduzir bons resultados, quando se procura seguir orientações de consensos e quando há recursos para controle e verificação dos dados.

Considerando algumas dificuldades no acompanhamento desses pacientes que vão da realização de exames de monitorização da doença, já que o nosso estado não dispõe de laboratórios que realizem exames de citogenética e de biologia molecular, todos os nossos exames foram enviados para laboratórios terceirizados em outro estado, até atraso no abastecimento do medicamento pela Secretaria de Saúde do Estado, nossos resultados não foram tão inferiores a ponto de se questionar a qualidade do tratamento na instituição.

O grande desafio é a adequação do tratamento e acompanhamento à realidade do nosso estado. Os nossos resultados contribuíram para que os gestores públicos possam planejar melhor o tratamento da leucemia mieloide crônica e também no nosso próprio serviço, onde é feito o atendimento desses

pacientes. Para tanto, seria necessária a garantia, pelo SUS, de laboratórios regionais para a realização de exames para diagnóstico e controle do tratamento adequados. O atendimento padronizado e o envolvimento de outros profissionais que também participam desse tratamento ajudariam a melhorar nossos percentuais de resposta ao tratamento da LMC com inibidores de tirosina-quinase.

6. CONCLUSÕES

- Características epidemiológicas dos pacientes foram semelhantes aos de outros estados do Brasil;
- Os dados clínicos demonstram que os pacientes se apresentam com características de grande massa tumoral ao diagnóstico;
- O imatinibe mostrou resultados efetivos no controle da leucemia mieloide crônica, em pacientes do estado do Piauí;
- Os fatores de risco que influenciaram de forma independente a resposta citogenética maior aos 12 meses pela análise multivariada foram escolaridade, escore de Hasford e período compreendido entre diagnóstico e início do tratamento com imatinibe.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning, RD, Borowitz MJ, Porwit A et changes. *Blood* 2009;114(5):937-951.
2. Rohrbacher M, Hasford J. Epidemiology of chronic myeloid leukemia. *Best Prat Res Clin Haematol* 2009;22(3):295-302.
3. Au WY, Caguioa PB, Chuah C, Hsu SC, Jootar S, Kim DW. Chronic myeloid leukemia in Asia. *Int J Hematol* 2009;89:14-23.
4. Silveira CA, Ferrari I. First- line treatment with imatinib mesylate in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia: experience of a public hospital in developoing country of South America. *Leuk Lymphoma* 2012;53(7):1417-1419.
5. Benedit I, Sanabani SS, Conchon M, Serpa M, Novaes MMY, Nardineli L et al. Evaluation of Long-Term Outcome, Cytogenetic and Molecular Responses with Imatinib Mesylate in Early and Late Chronic-Phase Chronic Myeloid in Early and Late Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia: a report from a Single Institute. *Acta Haematol* 2012;128(10):223-232.
6. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderi S, Garcia-Manero G, Ferroajoli A et al. Staging of chronic myeloid leukemia in imatinib era. An evolution of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006;106(6):1306-1315.
7. Trela E, Glowachi S, Blasiak J. Therapy of Chronic Myeloide Leukemia: Twilight of the Imatinib Era? *ISRN Oncology* 2014;201:1-9.

8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukemia. *The Lancet*.2007;370(9584):342-350.
9. Boquet JA, Alves JR, Oliveira CE. Analysis of BCR-ABL transcripts in healthy individuals. *Genet Mol Res*. 2013; 12(4):4967-71.
10. Cilloni D, Saglio G. Molecular pathways. *Clin Cancer Res*. 2012; 18(4):930-70.
11. Agarwal MB. Importance of early and deeper response to logn-term survival in CML patients:Implications of BCR-ABL testing in management of CML in Indian setting. *J Med Paediatr Oncol* 2014;35 (1): 10-16.
12. Baccarani M, Dreyling M, ESMO Guidelines Working Group. Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2010; 21(5):165-67.
13. Babicka L, Zemanova Z, Pavlistoa L, Brezinova J, Ransdorfova S, Houskova L et al. Complex chromosomal rearrangements in patients with chronic myeloid leukemia. Indicators of response to CML treatment in a multi-country medical record review study. In *J Hematol*. 2012; 95(5):535-44.
14. Greulich-Bode KM, Heinze B. On the Power of Additional and Complex Chromosomal Aberrations in CML. *Curr Genomics* 2012;13(6):471-6.
15. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002;100(7):2292-302.
16. Hoglund M, Sandin F, Hellstrom K, Bjoreman M, Bjorkholm M, Brune M et al. Tyrosine Kinase inhibitor usage, treatment outcome, and prognostic scores in CML: report from the population-base Swedish CML registry. *Blood* 2013;122(7):1284-1294.

17. Trask PC, Mitra D, Iyer S, Candrilli SD, Kaye JA. Patterns and prognostic indicators of response to CML treatment in a multi-country record review study. In *J Hematol* 2012;95(5):535-44.
18. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Muller MC, Hanfstein B, Haferlach C et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 118(26):6760-8.
19. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, Lavallade H, Reid AG. European Leukemia Net criteria of failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008;112(12):4437-4444.
20. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009;27(35):6041-6051.
21. Bozkurt S, Uz B, Buyukassik Y, Bekatas Goker H et al. Prognostic importance of additional cytogenetic anomalies in chronic myeloid leukemia. *Med Oncol* 2013;30(1):443-450.
22. Luatti S, Castagnetti F, Marzocchi G, Baldazzi C, Gugliotta G, Iacobucci I et al. Additional chromosomal abnormalities in Philadelphia-positive clone: adverse prognostic influence on frontline imatinib therapy: a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2012;120(4):761-7.
23. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi M, Kerim S, Giuhegliano E et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working Party analysis. *J Clin Oncol* 2010;28(16):2748-54.

24. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Batai A, Remeryi P et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol* 2012;127(1):34-42.
25. Smith AG, Painter D, Howell DA, Evans P, Smith G, Patmore R et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukemia treated in the new era of oral therapy: findings from UK population-base patient cohort. *BMJ Open* 2014;4(1):1
26. Bixby D, Khoury HJ. Outcomes of chronic-phase chronic myeloid leukemia beyond first-line therapy. *Leuk Lymphoma* 2014.2:1-33.
27. Jain P, Kantarjian H, Nazha A, O'Brien S, Jabbour E, Romo CG et al. Early responses predict better outcomes in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results with four tyrosine kinase inhibitor modalities. *Blood* 2013;121(24):4867-74.
28. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gobertson JE et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): 789-99.
29. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-lemans et al. 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*. 1998; 90(11): 850-8.
30. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: EUTOS score. *Blood* 2011;118(3):686-692.

31. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldbweg GA et al. Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukemia. *Pharmacoconomics* 2007;25(6):482-496.
32. Sing N, Kumar L, Meena R, Velpandian T. Drug monitoring of imatinib levels in patients undergoing therapy for chronic myeloid leukemia: comparing plasma levels of responders and non-responders. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65(6):545-549.
33. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydla R et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117(14):3733-3736.
34. Noens L, Lierde MAV, Bock RD, Verhoef G, Zachée P, Berneman K et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113(22):5401-5411.
35. Deininger, MW. Chronic myeloid leukemia: an historical perspective. *Hematology leukemia. Cancer J* 2011;17(6):455-476.
36. Hehlmann R, Hempel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK. Randomized comparison of interferon-alfa with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1994;84(12):4064-4077.
37. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley JF. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011; 117(3):755-63.
38. Shah NP, Sawyers CL. Recent success with the tyrosine kinase inhibitor STI-571 lessons for targeted therapy of cancer. *Current Opin Investig Drugs*. 2001;2(3):422-3.

39. Santos FP, Kantarjian H, Quintás-Cardama, Cortes J. Evolution of therapies for chronic myelogenous leukemia. *Cancer J* 2011;17(6):465-476.
40. Savage DG, Antmon KH. Imatinib mesylate-a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346(9):683-93.
41. FDA. Food and Drug Administration (US) 2007 [cited 2006 may 22; Available from: URL:<http://www.fda.gov>.
42. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-1037.
43. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C et al. Hematologic and Cytogenetic Responses to Imatinib Mesylate in Chronic Myelogenous Leukemia. *N Engl J Med* 2002;346:645-652.
44. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
45. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP et al. International randomized study of interferon vs. STI571(IRIS) 8 year follow up: sustained survival and low risk for progression of events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase treated with imatinib. *Blood*.2009;114(22):1126
46. Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M et al. Imatinib for Newly Diagnosed Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Incidence of Sustained Responses in an Intention-to-Treat analysis. *J Clin Oncol* 2008; 26(20):3358-336.

47. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, Guerci-Brester A, Rigal-Huguet F, Maloise F et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;363(26):2511-21.
48. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood* 2012;119(5):1123-1129.
49. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, Coutre P, Etienne G, Lobo C. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362(24):2251-2259.
50. Radich JP, Kopecky KJ, Appelbaum FR, Kamel-REID S, Stokck W, Malnassy G. A randomized trial of dasatinib 100 mg versus imatinib 400 mg in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2012;120(19):3898-3905.
51. Hehlmann R, Lauseker M, Jung-Munkwitz S, Leitner A, Muller MC, Pletsch U. Tolerabilitydapted imatinib 800mg/d versus 400mg/d versus 400 mg/d plus interferon- α in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2011;29(12):1634-1642.
52. Kim D, Goh HG, Kim SH, Choi SY, Park SH, Jang EJ. Comprehensive therapeutic outcomes of frontline imatinib mesylate in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients in Korea: feasibility assessment of current ELN recommendation. *Int J Hematol* 2012;96(1):45-47.
53. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brummendorf TH, Dyagil I. Bosutinib versus imatinib newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol* 2012;30(28):3486-3492.

54. Baccarani M, Deiniger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soaverini S, Apperley JF et al. European Leukemia Net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia:2013. *Blood* 2013;122(6):872-874.
55. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and/or nilotibe therapy failure. *Blood* 2012;119(15):3403-3412.
56. Wehrle J, Pahl HL, Bubnoff N. Ponatinib: a Third-Generation Inhibitor for the Treatment of CML. *Recept Results Cancer Res* 2014;201:99-10.
57. Cortes JE, Lipton JH, Rea D, Diagumarti R, Chuah C, Nanda N et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. *Blood*. 2012; 120(13):2573-80.
58. Talpaz M, Hehlmann R, Quintás-Cardama A, Mercer J, Cortes J. Re-emergence of interferon in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2013;27(4):803-812.
59. Le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R et al. Nilotinib in patients with PH+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia* 2012;26(6):1087-1092.
60. Quintás-Cardama A, Kantarjian HM, Cortes JE. Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukemia. *Cancer Control* 2009;16(2):122-31.
61. Soverine S, Branford S, Nicolini F.E, Talpaz M, Deininger M.V.V, Martinelli G et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domains-mediated resistance n chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10-20.

62. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 431 de 3 de outubro de 2001. Protocolo e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. Diário Oficial da União, nº 192, de 5 de outubro de 2001, seção 1, página 85. Brasília; 2001.
63. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 346 de 23 de junho de 2008, Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Diário Oficial da União, nº 120, seção 1, página 54, de 25 de julho de 2008. Brasília; 2008.
64. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 649 de 11 de novembro de 2008. Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Diário Oficial da União, nº 221, seção 1, página 84, de 13 de novembro de 2008. Brasília;2008.
65. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 90 de 14 de março de 2011, Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Diário Oficial da União, nº 50, seção 1, página 51. Brasília; 2011.
66. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 114, de 10 de novembro de 2012. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas - Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica de Criança e Adolescente com Mesilato de Imatinibe.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria SAS nº 1219, de 14 de novembro de 2013, Protocolo e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. Diário Oficial da União, de 15 de março de 2013, seção 1, página 45-52. Brasília; 2013.
68. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. Blood 2006;108(6):1809-1820.59.National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukaemia. Version 2. 2011

69. National Comprehensive Cancer Network: NCCN clinical practice guidelines in oncology. Chronic myelogenous leukemia. Version 2. 2013.
70. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J et al. 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* 2006;108:28-37.
71. Mahoon FX, Etienne G. Deep Molecular Response in Chronic Myeloid Leukemia: The New Goal of Therapy? *Clin Cancer Res* 2014;20(02):310-322.
72. Cross NCP, White H, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26(10):2172-75.
73. BRASIL IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Síntese dos indicadores sociais. 2010. Disponível em <<http://www.ibge.gov.br>>
74. Chauffaille MLLF. Análise citogenética e FISH no monitoramento da LMC em tratamento com inibidores da tirosina quinase. *Rev Bras. Hematol Hemoter* 2008;30(1):13-19.
75. O'Brien S, Radich J.P, Abboud C.N, Akhtari M, Altman JK, Berman E et al. Chronic Myelogenous Leukemia. *J Natl Compr Canc New* 2013;11(11):1132.
76. Radivoyevitch T, Jankovic GM, Tiu RV, Sauntharajah Y, Jackson RC, Hlatky LR, Gale RP et al. Sex differences in the incidence of chronic myeloid leukemia. *Radiat Environ Biophys* 2014;53(1):55-63.
77. Cervantes F, Hernandez-Boluza JC, Conde E, Alvarez-Larrán A, López-Jiménez J et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic myeloid leukemia resistant or intolerant to interferon: results and prognostic factors for response and progression-free survival in 150 patients. *Haematol* 2003;88(10):1117-1122.

78. Yamamoto E, Fujisawa S, Hagihara M, Tanaka M, Fujimaki K, Kismimoto K. European Treatment and Outcome Study score does not predict imatinib treatment response and outcome in chronic myeloid leukemia patients. *Cancer Sci* 2014;105(1):105-109.
79. Hoffmann VS, Bacarani M, Lindoefer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1283 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* 2013;27(10):2016-22.
80. Hu B, Savani BN. Impact of risk score calculations in choosing front-line tyrosine kinase inhibitors for patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *Eur J Haematol* 2014;26:124-126.
81. Yang SA, Jang EJ, Choi SY, Lee SE, Kim SH, Kim DW. Prognostic discrimination for early chronic phase chronic myeloid leukemia in imatinib era: comparison of Sokal, Euro, and EUTOS score in Korean population. *Int J Hematol* 2014.
82. Hoffmann VS, Bacarani M, Lindoefer D, Castagnetti F, Turkina A, Zaritsky A. The EUTOS prognostic score: review and validation in 1283 patients with CML treated frontline with imatinib. *Leukemia* 2013;27(10):2016-22.
83. Bjosrkaman-Cavali N. Implications of patients socioeconomic status-what oncologists should be aware of. *Acta Oncologic* 2014;53:161-163.
84. De Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta Haematol* 2013; 130:16-22
85. Bansal S, Prabhash K, Parikh. Chronic myeloid leukemia data from India. *Indian J Med Paediatr Oncol* 2013;34(3):154-158.

86. Lee SE, Choi SY, Bang JH, Kim SH, Jang EJ, Byeun JY et al. The long-term clinical implications of clonal chromosomal abnormalities in newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib mesylate *Cancer Genet* 2012;205 (11):563-571.
87. Koshiyam DB, Capra EZ, Paskulin GA, Rosa RFM, Oliveira CAV, Vanelli et al. Cytogenetic response to imatinib treatment in Southern Brazilian patients with chronic myelogenous leukemia and variant Philadelphia chromosome. *Ann Hematol* 2013;92:185-189.
88. Bode KMG, Heinze B. On the Power of Additional and Complex Chromosomal Aberrations in CML. *Curr Genomics* 2014;13(6):471-476.
89. Jabbour E, Saglio G, Radich J, Kantarjian H. Adherence to BCR-ABL Inhibitors: Issues for CML Therapy. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12(4):223-229.
90. Gugliotta G, Castagnetti F, Palandri F, Breccia M, Intermesoli T, Capucci A et al. Frontline imatinib treatment of chronic myeloid leukemia: no impact of age on outcome, a survey by the GIMEMA CML Working Party. *Blood* 2011;117(21):5591-5599.
91. Pemmaraju N, Kantarjian H, Shan J, Jabbour E, Cardama AQ, Verstivsej S et al. Analysis of outcomes in adolescents and young adults with chronic myelogenous leukemia treated with upfront tyrosine kinase inhibitor therapy. *Haematol* 2012;97(7):1029-1035.
92. Soverine S, Branford S, Nicolini FE, Talpaz M, Deininger MVV, Martinelli G et al. Implications of BCR-ABL1 kinase domain-mediated resistance in chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2014;38(1):10-12.

93. Noens L, Lierde MAV, Bock RD, Verhoef G, Zachée P, Berneman K et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2008;113(22):5401-5411.
94. Radich JP. Monitoring response to tyrosine kinase inhibitor therapy, mutational analysis, and new treatment options in chronic myelogenous leukemia. *J Natl Compr Canc Netw* 2013;11(5):663-6.
95. Lucas CM, Wang L, Austin GM, Knight K, Watmough SJ, Shwe KH et al. A population study of imatinib in chronic myeloid leukemia demonstrates lower efficacy than in clinical trials. *Leukemia* 2008;22:1964-1966.
96. Pulte D, Gondos A, Redaniel MT, Brenner H. Survival of patients with chronic myelocytic leukemia: comparisons of estimates from clinical trial settings and population-based cancer registries. *The Oncologist* 2011;16(5):663-71.
97. Chen Y, Wang H, Kantarjian H, Cortes J. Trends in chronic myeloid leukemia incidence and survival in the United States from 1975 to 2009. *Leuk Lymphoma* 2013;54(7):1411-7.

ANEXO 1

Tabela 19- Detalhe citogenético e resposta ao tratamento 17 de pacientes com anomalias clonais adicionais ao diagnóstico em células Ph+

PACIENTE	CARIÓTIPO AO DIAGNÓSTICO	FASE DA DOENÇA	EVOLUÇÃO	RCC 12 MESES
1	47, XY,+8, t(9; 22) (q34; q11)	FA	CB	NÃO
2	47, XX,+8. t(9,22)(q34;q11)	FA	CB	NÃO
3	47, XY, t(9; 22) (q34; q11), der+ (22)	FC	FC	NÃO
4	46, XX. t(9;22)(q34;q11), inv(11)(p13q21)	FA	CB	NÃO
5	46,XX,del(7)(q22),t(8;9)(q22;q34),t(9;22)(q34;q11).del(10) (p10)add(10) (q10)	FC	FA	NÃO
6	47, XY, +8, t(9; 22) (q34; q11)	FC	FC	NÃO
7	46, XY, dup (1) (q32q41), Del (6) (q22), t(9; 22) (q34; q11, 2), add (18) (q23)	FC	FC	NÃO
8	46, XY, t(2; 4; 16) (q13; q31; q22), t(9; 22) (q34; q11)	FC	FC	SIM
9	47, XY, t(9; 22) (q34; q11. 2), der+ (22)	FC	FC	NÃO
10	46, XY, t(11; 22) (p15; q11. 2)	FC	FC	NÃO
11	46,XY,del(9)(q21q34)t(9;22)(q34;q11.2)	FC	FC	NÃO
12	46, XX, t(9; 22,20) (q34, q11, q13)	FC	FC	NÃO
13	46, XX, t(6; 9; 22) (q25; q34; q11. 2)	FC	FC	SIM
14	46, XX, t(9; 22; 17) (q34; q11. 2; q21)	FC	FC	NÃO
15	46, XX, t(1; 9; 22) (p36. 1; q11. 2)	FC	FC	NÃO
16	46. XY,t(12;22)(p13;q11.2)	FC	FC	NÃO
17	46, XY, t(9; 22) (q34. 1; q11. 2), -18	FC	FC	NÃO

ANEXO 2
TERMO DE CONSENTIMENTO

Eu, _____ declaro que estou ciente dos objetivos da pesquisa intitulada LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA-ASPECTOS CLÍNICOS E FATORES QUE INFLUENCIARA A RESPOSTA CITOGENÉTICA EM PACIENTES TRATADOS COM IMATINIBE NO ESTADO DO PIAUÍ, bem como do seu significado e procedimentos que serão utilizados e aceito participar da mesma enquanto sujeito, e portanto responder às perguntas que fizerem parte da minha entrevista. Estou ciente que será garantido sigilo e o anonimato do informante e que esta pesquisa não me causará exposição ou nenhum dano, seja físico, moral ou financeiro.

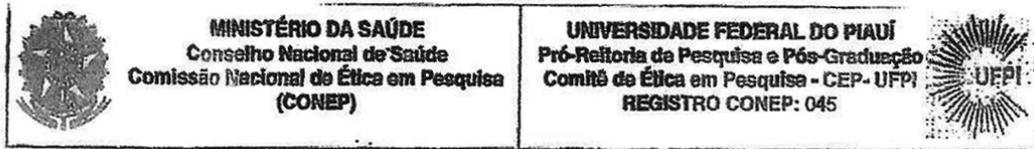
Sendo assim, declaro o meu consentimento em usar as minhas respostas, obtidas na entrevista, e também os dados contido no meu prontuário para os estudos que se fizerem necessários, bem como torná-las pública sem que eu seja identificado.

Concordo, portanto, em participar levando em consideração todos os elementos mencionados, e se necessitar de informações, e de esclarecimento a pesquisadora: Mônica Fortes Napoleão do Rêgo estará a minha disposição para tal.

Teresina, _____ de _____ de _____

Assinatura

ANEXO 3



CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Leucemia mielóide crônica - Aspectos clínicos e fatores que influenciaram a resposta citogenética em pacientes tratados com imatinibe no estado do Piauí.

CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0053.0.045.000-10
Pesquisador Responsável: Mônica Fortes Napoleão do Rego

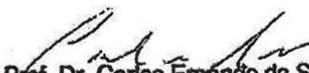
Este projeto foi **APROVADO** em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê. O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Abril/2011	Relatório parcial
Março/2012	Relatório final

Os membros do CEP-UFPI não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA APROVAÇÃO: 19/4/2010

Teresina, 19 de abril de 2010.


Prof. Dr. Carlos Ernando da Silva
Comitê de Ética em Pesquisa – UFPI
COORDENADOR