

VANEUZA ARAÚJO MOREIRA FUNKE

**TERAPIA ALVO COM MESILATO DE IMATINIBE: UM ESTUDO DE 98
PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA**

Dissertação apresentada como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre, Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna, Área de concentração em Hematologia, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Professor Ricardo Pasquini

**CURITIBA
2005**

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho ao meu marido Andreas, meus pais Valter e Edneuzza, meu irmão Vagner e minha tia Edilma, que me ofereceram no decorrer de minha vida, de forma generosa e incondicional, todo o amor e parceria de que necessitei. Suas palavras e atitudes me conferiram força e alegria nos momentos em que estas me faltaram. Dividirei com o mesmo desvelo os valores que me ensinaram, pois assim os tornarei perenes, à semelhança do respeito e carinho intensos que por eles tenho.

Vaneuza Araújo Moreira Funke

AGRADECIMENTOS

Meus sinceros agradecimentos a todos os que de forma direta ou indireta tornaram este estudo possível, e de modo especial:

Aos pacientes, por sua compreensão e solicitude nas longas tardes de segunda-feira.

À equipe do ambulatório de leucemia mielóide crônica, nas pessoas da Dra. Daniela Setúbal, do Dr. Jefferson Ruiz e da enfermeira Denise Hélia de Lima e aos residentes e estagiários, por sua disposição e ajuda no atendimento dos pacientes e registro dos dados.

Ao laboratório de Biologia Molecular nas pessoas de Noemi Farah e Ana Lúcia Mion e a toda a equipe do laboratório de Citogenética, pela presteza e colaboração na execução dos exames.

Ao grupo que me auxiliou na análise estatística, nas pessoas da Dra Eliane Cesário, Dra Denise e do estatístico Carlos José Santos Ramos, pela dedicação, entusiasmo e competência.

À Heliz Regina Neves, por sua contribuição na área de informática.

Ao Dr. Carlos Roberto de Medeiros, pelos seus ensinamentos, que tanto contribuíram em minha formação profissional.

Aos demais médicos do Serviço de Transplante de Medula Óssea e Hematologia, nas pessoas dos Drs. Marco Antonio Bittencourt, Carmem Maria Bonfim e José Zanis Neto, pelo apoio neste período.

Às equipes de enfermagem, serviço social, administração e secretaria, pelo suporte indispensável ao funcionamento do ambulatório de leucemia mielóide crônica.

Ao Dr. Ricardo Pasquini, nosso grande professor, pelo seu espírito empreendedor que possibilitou que tantos pacientes fossem beneficiados, e por sua idoneidade ética e rigor científico, que nos nortearam em todo o decorrer do estudo.

SUMÁRIO

LISTAS DE TABELAS	V
LISTA DE FIGURAS	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	X
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	2
2.1 Histórico.....	2
2.2 Biologia da Leucemia Mielóide Crônica.....	4
2.3 Transdução do sinal na leucemia mielóide crônica.....	8
2.4 Alterações celulares induzidas pelo gene BCR-ABL.....	11
2.5 Epidemiologia e etiologia da leucemia mielóide crônica.....	14
2.6 Quadro Clínico e Achados Laboratoriais.....	14
2.6.1 Fase Crônica.....	15
2.6.2 Fase Acelerada.....	18
2.6.3 Crise Blástica.....	19
2.7 FATORES PROGNÓSTICOS.....	22
2.8 Tratamento.....	25
2.8.1 Transplante de Medula Óssea.....	25
2.8.2 Alfa-interferon.....	28
2.8.3 Mesilato de Imatinibe.....	30
2.9 A propósito de um algoritmo.....	45
3 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	48
4 PACIENTES E MÉTODOS.....	48
4.1 Critérios de inclusão.....	48
4.2 Critérios de exclusão.....	49
4.3 Tratamento.....	50
4.4 Avaliação clínica e laboratorial.....	51
4.5 Definição de resposta ao tratamento.....	52
4.6 Análise estatística.....	52
5 RESULTADOS.....	54
5.1 Características dos pacientes.....	54
5.2 Eficácia do mesilato de imatinibe.....	57
5.3 Análise da sobrevida.....	61
5.4 Fatores de risco para o desfecho clínico, sobrevivência e resposta citogenética maior.....	63
5.5 Alterações citogenéticas antes e após uso do mesilato de imatinibe.....	69
5.6 Uso de mesilato de imatinibe como tratamento da recaída após transplante de medula óssea.....	71
5.7 Toxicidade do mesilato de imatinibe.....	72
5.7.1 Toxicidade hematológica.....	72
5.7.2 Toxicidade não hematológica.....	73
6 DISCUSSÃO.....	77
7 CONCLUSÕES.....	89
8 BIBLIOGRAFIA.....	91
9 GLOSSÁRIO.....	112

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS DE PACIENTES COM LMC REFERIDOS AO M.D. ANDERSON CANCER CENTER (M.D.A.C.C.) E HOSPITAL HAMMERSMITH.....	16
TABELA 2 - DEFINIÇÃO DE FASE ACELERADA.....	19
TABELA 3 - PRINCIPAIS ESTUDOS PUBLICADOS UTILIZANDO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO PARA TRATAMENTO DE LMC.....	26
TABELA 4 - MESILATO DE IMATINIBE: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS....	34
TABELA 5 - RESPOSTA HEMATOLÓGICA E CITOGENÉTICA AO MESILATO DE IMATINIBE	37
TABELA 6 - INCIDÊNCIA DE MIELOSSUPRESSÃO COM MESILATO DE IMATINIBE.....	40
TABELA 7 - MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO MESILATO DE IMATINIBE..	44
TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DO ESTUDO	56
TABELA 9 - EFICÁCIA DO MESILATO DE IMATINIBE.....	61
TABELA 10 - CAUSAS DE ÓBITO	62
TABELA 11 - ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR.....	65
TABELA 12 - ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA O DESFECHO CLÍNICO (VIVO OU ÓBITO).	66
TABELA 13 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA O DESFECHO CLÍNICO (VIVO OU ÓBITO), EXCLUINDO RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR	67
TABELA 14 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA SOBREVIVÊNCIA (MODELO DE COX).....	67
TABELA 15 - TOXICIDADE HEMATOLÓGICA DO MESILATO DE IMATINIBE.....	73
TABELA 16 - TOXICIDADE NÃO HEMATOLÓGICA DOS PACIENTES DESTA ESTUDO: EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES.....	76

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - O GENE HÍBRIDO BCR-ABL E SEUS TRANSCRITOS.....	6
FIGURA 2 - TRANSDUÇÃO DO SINAL NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA.....	11
FIGURA 3 - PERCENTUAL DOS PACIENTES COM LMC QUE SE BENEFICIAM DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA.....	26
FIGURA 4 - ESTRUTURA MOLECULAR DO MESILATO DE IMATINIBE.....	31
FIGURA 5 - MECANISMO DE AÇÃO DO MESILATO DE IMATINIBE.....	32
FIGURA 6 - ANÁLISE MOLECULAR DO GENE BCR-ABL POR RT-PCR EM PACIENTES COM LMC EM FASE CRÔNICA APÓS RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA.....	58
FIGURA 7 - EVOLUÇÃO DA RESPOSTA MOLECULAR DURANTE O TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE NOS PACIENTES EM FASE CRÔNICA COM RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA.....	58
FIGURA 8 - ANÁLISE MOLECULAR DO GENE BCR-ABL POR RT-PCR EM PACIENTES COM LMC EM FASE ACELERADA APÓS RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA.....	60
FIGURA 9 - EVOLUÇÃO DA RESPOSTA MOLECULAR DURANTE O TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE NOS PACIENTES EM FASE ACELERADA COM RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA.....	60
FIGURA 10 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM LMC TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE.....	62
FIGURA 11 - CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DE PACIENTES COM LMC TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE, DIVIDIDOS POR FASE DA DOENÇA.....	63
FIGURA 12 - COMPARAÇÃO DO VALOR MEDIANO DE HEMOGLOBINA: VIVOS X ÓBITOS.....	68
FIGURA 13 - SOBREVIVÊNCIA DOS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA (RCM) OU AUSÊNCIA DE RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR (SRCM)...	68
FIGURA 14 - SOBREVIVÊNCIA SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EVOLUÇÃO CLONAL NO INÍCIO DO TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE.....	70

FIGURA 15 - SOBREVIDA SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE
ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS ADICIONAIS NO CURSO DO
TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE.....70

RESUMO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia, resultado da translocação entre os cromossomos 9 e 22. O gene resultante BCR-ABL, codifica proteínas com ação de tirosino-quinases, que regulam o crescimento celular. O mesilato de imatinibe é um inibidor potente e específico das quinases relacionadas ao ABL, bloqueando a cascata de sinais que resultam na LMC. 98 pacientes com LMC receberam mesilato de imatinibe de outubro de 2000 a janeiro de 2003 no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. 28 pacientes em fase crônica (FC) refratários ou intolerantes ao interferon, 55 em fase acelerada (FA) e 15 em crise blástica (CB). Dose: 400 mg para FC e 600 mg para FA ou CB. Objetivos: verificar a eficácia e segurança do mesilato de imatinibe e identificar fatores de risco para resposta citogenética maior (RCM), para o desfecho clínico (vivo ou óbito) e para sobrevivência. Após uma mediana de seguimento de 545+ dias (7 a 862), obteve-se 86% de resposta hematológica completa na FC, 47% na FA e 13% na CB. A RCM foi de 68%, 33% e 0% respectivamente. Cerca de 9% dos pacientes apresentaram ausência de transcritos BCR-ABL detectáveis por “*nested reverse transcriptase PCR*” (RT-PCR). Toxicidade hematológica grau 3 ou 4 ocorreu em 21% na FC, 74% na FA e 87% na CB. Toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 foi observada em 11% dos pacientes em FC, 51% dos em FA e em 53% em CB. No grupo inteiro de pacientes, 63 (64%) pacientes permanecem vivos, 27/28 pacientes em FC e 36/55 em FA. Mediana de sobrevida do grupo inteiro: 545+ dias (7 a 862). Sobrevida global em dois anos: pacientes em FC 96% e em FA 36%. Todos os pacientes em CB faleceram, com mediana de 60 dias (15-180). Os fatores de risco independentes para RCM: presença de blastos no sangue periférico (sp), toxicidade hematológica grau 3 e 4, idade < 30 anos e tempo de diagnóstico > 18 meses. Para o desfecho clínico e sobrevivência (modelo de Cox) os fatores de risco identificados foram: fase avançada e ausência de RCM. Excluindo deste modelo a RCM, os fatores identificados foram: hemoglobina < 9,1g/dL, toxicidade hematológica grau 3 e 4 e fase avançada. A autora conclui que o mesilato de imatinibe é capaz de induzir resposta hematológica e citogenética em pacientes com LMC nas diversas fases de evolução.

Palavras Chave: leucemia mielóide crônica, mesilato de imatinibe.

ABSTRACT

Chronic myeloid leukemia (LMC) is a clonal disease characterized by the presence of chromosome Philadelphia (Ph), which results from translocation between chromosomes 9 e 22. The resulting gene, BCR-ABL encodes for proteins with tyrosin-kinase properties, which regulate cellular growth. Imatinibe mesylate is a potent and specific inhibitor of all ABL kinases, blocking transduction signaling which would result in CML. 98 CML patients received therapy with imatinib mesylate from October, 2000 to January, 2003, at Hospital de Clínicas-Federal University of Paraná. There were 28 chronic phase patients (CP) refractory or intolerant to alpha-interferon, 55 accelerated phase patients (AP) e 15 blast crisis patients (BC). Dose: 400 mg for CP and 600 mg for AP or BC. Objectives: verify efficacy and safety of imatinib mesylate and identify risk factors for major cytogenetic response, outcome (alive or dead) and overall survival. After a median follow-up of 545+ days (7 to 862), a complete hematologic response was observed in 86% CP patients, 47% AP patients and 13% BC patients. Major cytogenetic response (MCR) was reached in 68%, 33% and 0% of the three groups. Absence of transcripts identified by nested RT-PCR was observed in 9% of the patients. Grade 3/4 hematologic toxicity was seen in 21% in CP, 74% in AP and 87% in CB. Grade 3/4 non-hematologic toxicity was observed in 11% of CP patients, 51% of AP patients and 53% of BC patients. At the moment of this analysis, from the entire group of patients, 63 (64%) patients were alive: 27/28 CP patients and 36/55 AP patients. The whole group median survival was 545+ days (7 to 862 days). Two years overall survival was 96% for CP patients and 36% for AP patients. All CB patients died in a median of 60 days (15 to 180). Independent risk factors for MCR: presence of blasts on peripheral blood, grade 3/4 hematologic toxicity, age less than 30 years and time from diagnosis to therapy more than 18 months. Independent risk factors for outcome and survival (Cox analysis): advanced disease and presence of MCR. When MCR was excluded, identified factors were: hemoglobin less than < 9,1g/dL, grade 3 to 4 hematologic toxicity and advanced phase. The author concludes that Imatinib mesylate induces hematologic and cytogenetic responses on patients with CML in all phases.

Key-words: imatinib mesylate, chronic myeloid leukemia, major cytogenetic response.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal da medula óssea caracterizada em mais de 95% dos casos pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph). A translocação que dá origem a esta alteração junta o gene BCR, localizado no cromossomo 22 ao gene ABL, localizado no cromossomo 9. O novo gene híbrido resultante codifica proteínas com ação de tirosino-quinases, que regulam assim a proliferação celular.

Até o presente momento, o transplante de medula óssea alogênico permanece como o único tratamento sabidamente curativo para pacientes portadores de leucemia mielóide crônica. Cerca de 60-80% dos pacientes transplantados em primeira fase crônica alcançam uma sobrevida livre de doença em longo prazo. O mecanismo pelo qual o transplante de medula óssea determina a cura desta enfermidade inclui não só a erradicação citotóxica do clone leucêmico pela quimioterapia ou radioterapia, mas também uma resposta imune antileucêmica ou efeito do enxerto contra leucemia, na maioria das vezes verificado no contexto do desenvolvimento da doença do enxerto contra hospedeiro.

A partir da década de 80, a obtenção de resposta citogenética completa e duradoura com o uso de interferon alfa fez desta droga uma alternativa de tratamento para aqueles pacientes que não possuem doador compatível, idade ou condições clínicas adequadas à realização do transplante.

Mais recentemente, a presença do gene híbrido BCR-ABL na quase totalidade destes pacientes foi tomada como base para o desenvolvimento das chamadas terapias-alvo. A principal droga desenvolvida, o mesilato de imatinibe, é um inibidor específico de todas as quinases relacionadas ao ABL e vem sendo amplamente utilizado no mundo com excelentes respostas e eficácia descrita em todas as fases da doença.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 HISTÓRICO

Os primeiros casos de leucemia mielóide crônica foram descritos em 1845. Os pacientes apresentavam anemia, esplenomegalia e pronunciada leucocitose (BENNETT, 1845; CRAIGIE, 1845; VIRCHOW, 1845). Em 1865 foi proposto o termo “leukamie” (VIRCHOW, 1865) e em 1878 se deduziu que a doença era originária da medula óssea e foi sugerido o termo “myelogenous leukaemia” (NEUMANN, 1878). Após a segunda guerra mundial, num estudo epidemiológico de sobreviventes da bomba atômica, ficou demonstrada a relação entre exposição à radiação ionizante e o desenvolvimento subsequente de LMC (LANGE, MOLONEY e YAMAWAKI, 1954).

Apenas em 1960 a patogênese desta doença começou a ser mais bem conhecida, através da descoberta de um cromossomo do grupo G cujo braço longo estava ausente – o cromossomo Philadelphia (Ph) (NOWELL e HUNGERFORD, 1960). Treze anos após, foi demonstrado que o cromossomo anormal observado era resultado de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (ROWLEY, 1983). A leucemia mielóide crônica tornou-se então a primeira malignidade humana a ser consistentemente associada a uma anormalidade cromossômica específica.

Posteriormente, estudos “in vitro” identificaram o cromossomo Ph em células progenitoras granulocíticas, eritrócíticas, megacariocíticas e monocíticas, porém raramente nos precursores dos linfócitos B e T, sugerindo que a LMC provém de uma alteração neoplásica em um precursor mielóide inicial (FIALKOW, JACOBSON E PAPAYANNOPOULOU, 1977). Estas observações tornaram a leucemia mielóide crônica um importante modelo experimental de hematopoese maligna.

Em 1983, demonstrou-se que a translocação entre o braço longo do cromossomo 22 e o braço longo do cromossomo 9 justapõe a região BCR contida no primeiro, ao gene c-ABL localizado no último, resultando num gene híbrido que passou a se chamar BCR-ABL (BARTRAM, 1983). Em seguida, verificou-se que o produto do oncogene BCR-ABL era uma proteína de 210 KD, que apresentava atividade de tirosino-quinase (BEN-NERIAH, 1986). Em 1990, foi demonstrado pela

primeira vez, em um modelo murino, que a presença do gene híbrido era suficiente para induzir uma doença mieloproliferativa semelhante à leucemia mielóide crônica vista em seres humanos (DALEY, VAN ETHEN e BALTIMORE, 1990).

O desenvolvimento da terapia da LMC tem igualmente sido motivo de intensa discussão científica, especialmente nos últimos anos.

Até 1950 a irradiação corporal total ou esplênica era a base do tratamento, porém sem melhora na sobrevida (PUSEY, 1902).

Em 1956 foi pela primeira vez indicado o uso de derivados de arsênico (licor de Fowley) para esta doença (LISSAUER, 1865). Também nessa época, o bussulfan foi introduzido como alternativa de tratamento (GALTON, 1953). Era utilizado na dose diária de 0,1 mg/kg até redução dos leucócitos em 50% e depois sua dose era reduzida em metade. Seus efeitos colaterais compreendiam mielossupressão prolongada, reações pulmonares idiossincrásicas, fibrose da medula óssea, fibrose do endocárdio, e ocasionalmente uma síndrome semelhante à doença de Addison. Alguns anos depois, surgiu como opção terapêutica a hidroxiuréia, que ao ser administrada na dose de 40 mg/kg, induzia uma rápida redução dos leucócitos, com menos efeitos colaterais (KENNEDY, 1972). Apesar do controle hematológico com estas drogas, não havia remissões citogenéticas ou mudança da história natural da doença, que conduzia a uma inexorável progressão para crise blástica e óbito (FADERL et al., 1999 a).

Um importante estudo realizado em 1984 estabeleceu critérios prognósticos nos pacientes que recebiam quimioterapia convencional (SOKAL et al., 1984). Em 1988, foi definido um novo escore prognóstico para pacientes com LMC em uso de alfa-interferon (HASFORD et al., 1998).

Ainda na década de 70, o trabalho pioneiro de Donall Thomas sugeriu que o transplante de medula óssea alogênico consangüíneo poderia se constituir em uma terapêutica curativa (THOMAS et AL, 1958). O desenvolvimento deste procedimento, de fato, o confirmou como a única modalidade de tratamento curativo disponível. Seu uso pôde ser expandido a um maior número de pacientes quando se tornou possível a utilização de doadores não consangüíneos e de sangue de cordão umbilical (FEFER; CHEEVER; THOMAS, 1979; HANSEN et al., 1998).

No entanto cerca de 70% dos pacientes permanecem sem acesso ao transplante de medula óssea, seja por idade avançada, por outras co-morbidades ou mesmo pela ausência de doador compatível identificado (LEE, 2000).

Na década de 80, após persistente pesquisa clínica, se demonstrou a eficácia do alfa-interferon em estabelecer respostas hematológicas e citogenéticas, parciais ou completas, e em prolongar a sobrevida dos pacientes com leucemia mielóide crônica (TALPAZ et al., 1983, 1986).

A partir de 1988, técnicas de reação em cadeia da polimerase (PCR) e de hibridização “in situ” (FISH) passaram a ser utilizadas como formas de monitorar a resposta às diversas terapias existentes (DOBROVIC; TRAINOR; MORLEY, 1998). As técnicas quantitativas que se sucederam acrescentaram ainda mais informações acerca da qualidade da resposta obtida (HOLYOAKE, 2001).

Em 1996, foi publicado pela primeira vez o efeito de um inibidor seletivo das tirosino-quinases relacionadas ao ABL no crescimento de células BCR-ABL positivas (DRUKER et al., 1996). Era o início de um novo paradigma de tratamento oncológico: a terapia alvo. Alavancados pelos excepcionais resultados dos estudos pré-clínicos, novos estudos envolvendo seres humanos foram desenhados, com respostas semelhantes. O medicamento identificado nos estudos iniciais é hoje denominado mesilato de imatinibe e é utilizado no tratamento da leucemia mielóide crônica em vários países, com boa eficácia terapêutica e baixa toxicidade, tornando bastante complexo e ainda indefinido o algoritmo de tratamento desta enfermidade neste início de século.

2.2 BIOLOGIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

O cromossomo Philadelphia, presente em 95% dos casos de LMC, é o resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22: $t(9,22)(q34;q11)$. Nesta doença, o referido cromossomo é encontrado em células de linhagem mielóide, eritróide, megacariocítica e linfóide B e T, indicando sua origem na célula-tronco pluripotencial (SAWYERS, 1999; THIJSEN et al., 1999).

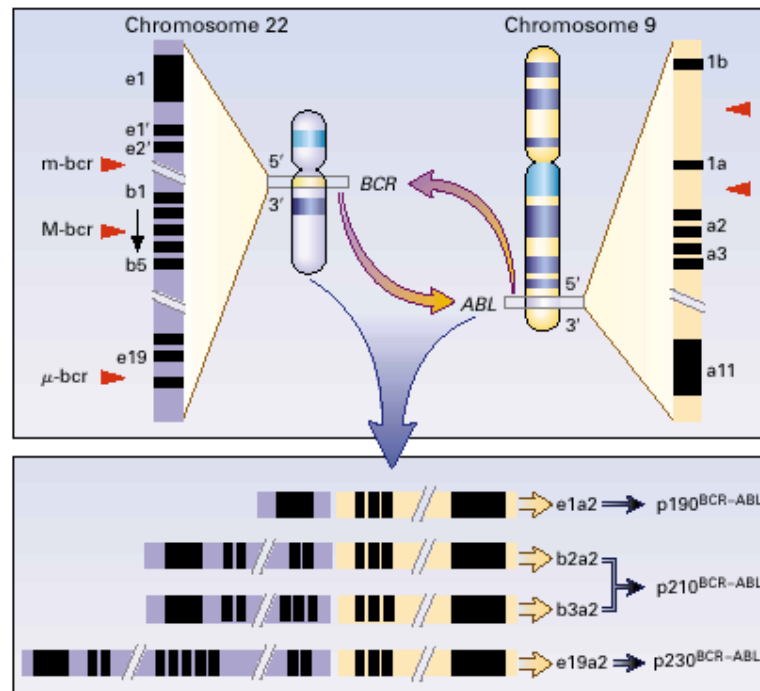
No entanto, este cromossomo não é exclusivamente encontrado na leucemia mielóide crônica, e pode ser detectado em 20-30% das leucemias linfóides agudas

(LLA) do adulto e em 2-3% das leucemias linfóides agudas da infância. Foram descritos raros casos de presença do cromossomo Ph em leucemias mielóides agudas recém diagnosticadas (SECKER-WALKER et al., 1992; PREUDHOMME et al., 1992; BORKHARDT et al., 1993; SHIMAMOTO et al., 1995), mas há dúvida se tais casos não representariam crises blásticas mielóides de uma leucemia mielóide crônica (GALE; BUTTURINI, 1990). Há ainda descrições de casos de mieloma múltiplo (MARTIAT et al., 1990), linfomas não Hodgkin (FUJII et al., 1990) e síndromes mielodisplásicas (LESESVE et al., 1996) em que foi encontrado o cromossomo Ph.

A consequência molecular desta translocação é a justaposição do segmento 3' do gene ABL, localizado no cromossomo 9q34, ao segmento 5' do gene BCR, no cromossomo 22q11, dando origem ao gene híbrido BCR-ABL, no cromossomo 22 e ao derivativo ABL-BCR no cromossomo 9 (MELO et al., 1996a). O primeiro sofre transcrição e dá origem ao RNA mensageiro quimérico de 8,5 kd (FADERL et al., 1999 b).

Os pontos de quebra no cromossomo 9 estão localizados no primeiro e no segundo introns do gene c-ABL (a2). No cromossomo 22, estes pontos estão localizados em três regiões: uma região principal (*major breakpoint cluster region* ou Mbcr), e duas secundárias – a mbcr (*minor breakpoint cluster region*) e a μ bcr (*micro breakpoint cluster region*) (THIJSEN et al., 1999). A maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica tem pontos de quebra na região Mbcr, seja entre os exons 13 e 14 (b2) ou 14 e 15 (b3). Estes pontos produzem genes de fusão (BCR-ABL) que geram RNA mensageiros b2a2 ou b3a2, ambos originando uma proteína quimérica de 210 kd (Figura 1).

FIGURA 1 - O GENE HÍBRIDO BCR-ABL E SEUS TRANSCRITOS



FONTE: FADERL, S. et al. The biology of chronic myelogenous leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 3, p. 164-172, 1999 b.

O transcrito b3a2 é mais prevalente e em 5-10% dos casos, ambos os transcritos (b3a2 e b2a2) são formados (HOLYOAKE, 2001). Do ponto de vista de apresentação clínica, foi sugerido que a presença do transcrito b3a2 poderia estar mais relacionada à presença de trombocitose (INOKUCHI; NOMURA, 1993; INOKUCHI et al. 1994; MELO, 1996 b). Este fato, entretanto, não foi confirmado por vários outros autores (ROZMAN et al., 1995; OPALKA et al., 1992; AGUIAR et al., 1995). Controvérsia semelhante existe quanto à relação entre o tipo de transcrito e a resposta ao alfa-interferon (INOUE et al., 1992; OPALKA et al., 1991).

Na minoria dos pacientes com LMC e nos pacientes com LLA com presença do cromossomo Ph, o ponto de quebra ocorre na região mbcr e origina o transcrito e1a2. A proteína resultante tem 190 kd, possui uma atividade de tirosino-quinase ainda maior que a p210^{BCR-ABL} e está associada a uma leucemia mais agressiva (THIJSEN et al., 1999). Em pacientes com LMC, a ocorrência da p190^{BCR-ABL}, tem sido associada à presença de monocitose (EPSTEIN, 1999).

A expressão conjunta das duas proteínas, provavelmente devida à divisão alternativa, também pode ser encontrada na LMC e foi associada a um maior número de leucócitos e blastos no momento do exame e a um maior número de leucócitos no diagnóstico. Estes resultados porém não foram comprovados por outros autores (LICHTY et al., 1998, VAN RHEE et al., 1996).

Um novo ponto de quebra foi identificado em 1996, na região μ bcr, resultante da fusão do exon c3 (e19) do gene BCR ao exon 2 do gene ABL (a2), originando o transcrito e19a2, com uma proteína resultante de 230 kd. Os pacientes que apresentam esta variante, conhecida atualmente como leucemia mielóide neutrofilica, têm como expressão clínica uma predominância de neutrófilos, altos níveis de fosfatase alcalina leucocitária e hepatoesplenomegalia (REILLY, 2002). Esta variante foi correlacionada ainda com trombocitose e um número de leucócitos moderadamente elevado (THIJSEN et al., 1999).

Outras variantes têm sido descritas, originando novos transcritos como e6a2 (HOCHHAUS et al., 1996), ou tendo como ponto de quebra no gene ABL o exon a3 ao invés do exon a2 (VAN DER PLAS et al., 1991).

Estes transcritos, típicos e atípicos foram encontrados igualmente em indivíduos normais, através de técnicas de reação em cadeia da polimerase, com sensibilidade de identificação de uma célula positiva em 10^8 células normais. O primeiro relato descrevia o achado de células BCR-ABL positivas usando esta técnica otimizada em 22 de 73 adultos normais e uma de 22 crianças. Não foram encontradas células positivas em 22 amostras de sangue de cordão umbilical (BIERNAUX et al., 1995).

Alguns anos depois outro estudo demonstrou a ocorrência de transcritos do gene híbrido BCR-ABL em leucócitos de 12/16 indivíduos normais estudados. Transcritos do tipo e1a2 ($p190^{BCR-ABL}$) estavam presentes em 11 amostras e transcritos b2a2 e/ou b3a2 foram detectados em quatro amostras. Estes achados sugerem ainda que certos genes de fusão são gerados freqüentemente em células hematopoéticas, mas raramente estas células adquirem mudanças adicionais necessárias ao desenvolvimento de leucemia em seres humanos. Apesar dos níveis de sensibilidade serem mais altos do que os utilizados para doença residual mínima na prática clínica, os autores consideram a possibilidade de que esta observação

seja responsável por alguns dos resultados positivos em pacientes com longa remissão de doença (BOSE et al., 1998).

2.3 TRANSDUÇÃO DO SINAL NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A primeira etapa da transdução do sinal na leucemia mielóide crônica se inicia com a dimerização da proteína quimérica codificada pelo BCR-ABL. Como consequência, ocorre a fosforilação cruzada de resíduos da tirosina e a subsequente produção de sítios de ligação para várias moléculas adaptadoras e enzimas, ativando assim as cascatas de transdução do sinal (MCWIRTHNER et al, 1993).

Outro aspecto importante é a localização citoplasmática da proteína de fusão. A ausência do domínio de adição do n-tetradecanoato, localizado na região n-terminal do ABL, e a presença do domínio de ligação da actina, localizam a proteína no citoplasma. Provavelmente a porção da proteína proveniente do BCR pode também direcioná-la para este local. A proteína híbrida previamente ativada pode então fosforilar e ativar diferentes substratos citoplasmáticos, bem como outras moléculas, como a quinase serina/treonina CK2 (THIJSEN et al., 1999).

As principais vias requeridas para a transformação são a via do gene RAS, a via Jun-quinase (JNK) e a via do fosfatidilinositol-3 (PI-3) (RAITANO et al., 1995; SAWYERS; CALLAHAN ; WITTE, 1995; SKORSKI et al., 1995, 1997).

A sinalização e fosforilação associam a p210BCR-ABL a proteínas importantes na adesão celular e na mobilidade, tais como: talina, paxilina, actina, vinculina e FAK. Isto parece causar o defeito de adesão e as anormalidades do citoesqueleto vistas nas células BCR-ABL positivas. Ao transformar linhagens celulares para expressar o gene BCR-ABL, surgem várias anormalidades na função do citoesqueleto destas células, tal como o grande aumento verificado na mobilidade. Este efeito é reduzido pelo alfa-interferon (SALGIA et al., 1997).

A proteína CRKL é permanentemente fosforilada pela tirosina nas células da LMC (NICHOLS et al., 1994). Trata-se de uma proteína adaptadora que interage com o BCR-ABL e sinaliza para o MSOS1 e a paxilina (SALGIA et al., 1995), uma molécula de adesão focal constitutivamente fosforilada na LMC. A CRKL pode ainda

interagir com a proteína CBL (“casitas B-lineage Lymphoma”), que em ratos é capaz de induzir leucemias mielóides e linfomas B (BARBER et al., 1997).

A p210 BCR-ABL ativa vias que também são iniciadas pela ligação ao receptor de fator de crescimento hematopoético. Isso ocorre com as proteínas das vias RAS (SHC, SHIP, ERK-2, Rac-GAP), JAK/STAT (STAT-5, STAT-1, JAK 1 e 2, TYK2), as fosfatases SHIP 1 e 2, CRKL, C-CBL, c-KIT e vários outros substratos e tirosino-quinases (SATTLER; SALGIA, 1997). Assim, compartilhando das vias normais de ativação e com a característica de ter constantemente ativada a função de tirosino-quinase, o BCR-ABL leva a uma perda dos mecanismos regulatórios nas células que o expressam.

A p210 BCR-ABL inibe diretamente a expressão da proteína SHIP. Esta inibição pode ser revertida pelo tratamento com mesilato de imatinibe. O rompimento do gene SHIP em murinos resulta em uma doença mieloproliferativa e as linhagens celulares Ph positivas. As linhagens transformadas para expressar BCR-ABL e células de pacientes com LMC possuem expressão substancialmente reduzida do gene SHIP. Estes dados demonstram a importância desta proteína no mecanismo molecular que leva a LMC (SATTLER et al., 1999).

A proteína 62 kDok também é constitutivamente fosforilada nas células da LMC, o que torna o seu estudo importante na elucidação dos mecanismos patogênicos desta doença. Esta proteína associa receptores de citocinas à via RAS.

A ativação das vias Ras e PI-3 resulta na inibição da apoptose das células BCR-ABL positivas, através da ativação do c-MYC e BCL-2 (SAWYERS; CALLAHAN ; WITTE, 1995; SKORSKI et al., 1997; WARMUTH; RIEDL; HALLEK, 1999).

Há crescente interesse na proteína-quinase ativada por estresse (SAPK) ou quinase amino-terminal c-jun (JNK). Estas proteínas influenciam a expressão gênica e podem ser ativadas pelo BCR-ABL por uma via RAS-dependente (SHI, 1999) ou RAS-independente (domínio SH3 contendo quinase rica em prolina) (MAHLMANN et al., 1999).

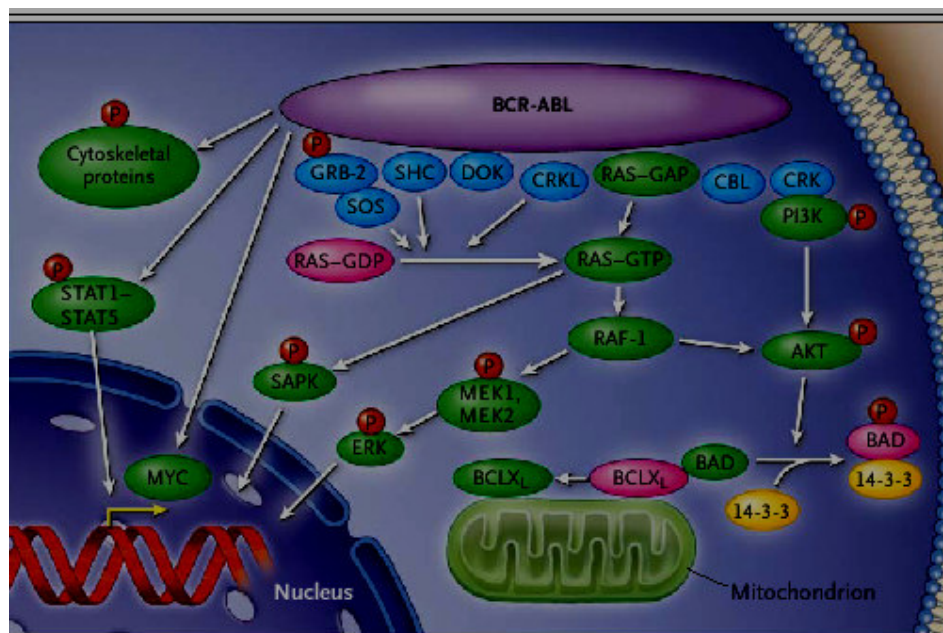
O entendimento da via MAPK é considerado como um grande avanço na elucidação da transdução do sinal na leucemia mielóide crônica.

A dimerização da proteína resulta em fosforilação cruzada dos resíduos de tirosina via domínio SH1 proveniente do ABL. A proteína GRB2 se liga ao domínio SH2 destes resíduos fosforilados e em seguida a proteína SOS1 se liga ao domínio SH3 da proteína GRB2. A proteína SOS1 tem atividade de GTPase e ativa a proteína RAS ligada à membrana. A proteína RAF é então ativada e leva a uma cascata de sinais que culminam com a ativação das quinases ativadas por mitógeno (MAPK) resultando em expressão gênica alterada (THIJSSEN et al., 1999). Outros estudos para investigar o papel do RAS na patogênese da leucemia mielóide crônica ainda estão em andamento e alguns já identificaram alvos sequenciais na cascata de ativação como é o caso do BCL2 (SANCHEZ-GARCIA; GRUTZ, 1995; SANCHEZ-GARCIA; ZANCA, 1997).

O papel do gene MYC na leucemia mielóide crônica também vem sendo investigado. A expressão aumentada de um MYC dominante negativo mutante anula o potencial de transformação do BCR-ABL em fibroblastos murinos (SAWYERS; CALLAHAN ; WITTE, 1992). Além disso, células BCR-ABL mutantes sem a função do domínio SH2 eram resgatadas através da expressão aumentada do MYC. No entanto, no mesmo sistema, se a ligação da proteína GRB2 estivesse comprometida na proteína BCR-ABL, a expressão aumentada do MYC não resgatava o potencial transformador. Aparentemente estas são vias distintas que levam à transformação leucêmica.

Dessa forma, como resultado da atividade aumentada de tirosina-quinase, o gene BCR-ABL fosforila vários substratos celulares, ativa múltiplas vias de transdução de sinal e causa um profundo efeito no crescimento e na diferenciação celular (Figura 2).

FIGURA 2 - TRANSDUÇÃO DO SINAL NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA



FONTE: GOLDMAN, J. M and MELO, J. V. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. **New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1451-1464, 2003.

2.4 ALTERAÇÕES CELULARES INDUZIDAS PELO GENE BCR-ABL

A interação entre as células-tronco hematopoéticas normais e o microambiente da medula óssea propicia a regulação da proliferação e diferenciação. Muitas famílias de moléculas de adesão, incluindo integrinas, selectinas, CD44 e a família de supergenes da imunoglobulina participam desta interação (VERFAILLIE, 1997).

Na LMC, células-tronco e precursores mielóides migram anormalmente para o sangue periférico, baço e fígado, onde proliferam sem qualquer controle. Este fenômeno sugere que há alterações de adesão celular e diferenciação nestas células (HOLYOAKE, 2001).

De fato, células BCR-ABL positivas têm anormalidades de integrinas, selectinas, CD44 e ligam-se menos ao estroma da medula óssea e à fibronectina quando comparadas às células normais (VERFAILLIE; MCCARTHY; MCGLAVE, 1992; GORDON et al., 1987; SATTLER; SALGIA, 1997, GHAFARI et al., 1995).

A anormalidade de adesão mais importante das células da LMC é uma mudança qualitativa da função biológica das β -1 integrinas (LUNDELL et al., 1997). *In vitro*, este defeito é corrigido pela incubação destas células com alfa-interferon, o que também melhora a adesão destas células ao estroma da medula óssea (BHATIA et al., 1994; BHATIA; MCCARTHY; VERFAILLIE, 1996).

O citoesqueleto de actina provê o suporte estrutural à célula e é importante na transdução de sinal. A migração celular requer ativação de várias proteínas de adesão e mobilidade celular (tensina, talina, vinculina, paxilina, FAK, RAFTK, entre outras). A estimulação de células normais pelo fator de crescimento induz grandes mudanças na forma da célula, com efeitos na migração celular e quimiotaxia (SATTLER; SALGIA, 1997). Na sua posição citoplasmática o BCR-ABL interage com proteínas do citoesqueleto e as fosforila, produzindo disfunção da estrutura celular. A presença do gene híbrido anormal promove aumento da mobilidade, redução da adesão celular e prejuízo da transmissão pelo citoesqueleto de sinais regulatórios (SALGIA et al., 1997; HOLYOAKE, 2001).

Há poucas evidências de que a inibição da apoptose seja um mecanismo importante na patogênese da LMC. Em linhagens celulares dependentes de fator de crescimento, a presença do BCR-ABL as torna independentes em parte pela supressão da apoptose. Algumas vias podem ser responsáveis por esta alteração, tais como a expressão aumentada do BCL2 (SANCHEZ-GARCIA; GRUTZ, 1995), ativação da via do fosfatidilinositol (PI3) (SATTLER et al., 1999) ou pela indução da transcrição do c-MYC (através da ativação do RAS) (SAWYERS; CALLAHAN; WITTE, 1992, 1995; CORTEZ; KADLEC; PENDERGAST, 1995; LANEUVILLE, 1995).

Por fim a independência dos fatores de crescimento verificada nas células BCR-ABL positivas produzidas em laboratório pode se dever a uma produção autócrina de interleucina 3 (IL3) e de fator de crescimento de granulócitos e monócitos (GM-CSF) (ZHANG; REN, 1998). No entanto, até recentemente, isto não havia sido reproduzido em células provenientes de pacientes com LMC em fase crônica, (JIANG et al., 1999).

Quando comparadas às células normais, cuja maioria permanece em repouso (G0), as células precursoras Ph positivas estão sempre ativamente no ciclo

celular se cultivadas em estroma de medula óssea ou em suspensão (EAVES et al., 1986). Há uma tendência aumentada à diferenciação e reduzida à auto-renovação destas células anormais (PETZER et al., 1997). Assim a desregulação do ciclo celular que ocorre na leucemia mielóide crônica parece favorecer a expansão e diferenciação das células mielóides e reduzir sua auto-renovação.

Estas características poderiam levar o clone à exaustão, especialmente após tratamento quimioterápico. Em 1999, Holyoake e colaboradores demonstraram que existe evidência da presença de uma subpopulação de células BCR-ABL quiescentes em pacientes com LMC. Estas células podem ter a função de sustentação do clone leucêmico e manutenção da doença em fase crônica. O transplante destas células em ratos com SCID resultou em leucemia após algumas semanas, demonstrando que este estado quiescente é reversível *in vivo* (HOLYOAKE et al., 1999).

Os telômeros são seqüências repetidas de T2AG3 e estão localizados no final dos cromossomos. Eles estabilizam a região terminal dos cromossomos e seu comprimento é reduzido a cada divisão celular. Quando o comprimento do telômero ocorre em um nível crítico, a célula entra em senescência. A telomerase é uma enzima capaz de alongar o telômero e, em humanos, só está presente em células capazes de renovação (BLACKBURN, 1991; BLASCO et al., 1997).

A presença de desregulação do ciclo celular (levando a uma maior taxa de divisão), bem como de instabilidade genômica, verificada em fases avançadas da LMC, suscitaram a discussão sobre um possível papel destas estruturas na progressão desta enfermidade. Ficou demonstrado, usando técnica de FISH e com um controle interno representado por uma célula T Ph negativa, que em pacientes com LMC, a taxa de redução do telômero é significativamente maior quando comparada a células normais. Além disso, estas taxas são ainda maiores em pacientes com fase acelerada e crise blástica quando comparadas às presentes em pacientes em fase crônica da doença. Soma-se o fato de que a taxa de encurtamento era maior em pacientes que progrediam rapidamente em comparação aos pacientes com fase crônica de longa duração. Estes dados sugerem que a taxa de encurtamento dos telômeros pode ser utilizada como marcador de progressão da doença. Não se sabe ainda se o encurtamento crítico destas estruturas é

verdadeiramente responsável pelo desenvolvimento de crise blástica (BRUMMENDORF et al., 2000).

2.5 EPIDEMIOLOGIA E ETIOLOGIA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A incidência da leucemia mielóide crônica é de um a seis casos por 100.000 pessoas por ano e é responsável por sete a 15 % dos casos de leucemia em adultos. A incidência parece ser constante no mundo (GUNZ, 1977; LEE, 2000). A idade mediana dos pacientes na apresentação varia de 50 a 60 anos, mas a doença ocorre em todos os grupos etários. No entanto, a incidência aumenta com a idade e cerca de 12 a 30% dos pacientes têm 60 anos ou mais (KANTARJIAN et al., 1998). A proporção entre homens e mulheres é de 1,4 a 2,2 para 1 (BRINCKER, 1982).

Existem diferenças nas características de apresentação descritas de acordo com a população em estudo. Geralmente os pacientes referidos para os grandes centros são mais jovens e pertencem a grupos de menor risco, enquanto que os pacientes de mais idade tendem a ser tratados na própria comunidade em que vivem e só raramente são encaminhados para centros de referência (FADERL et al., 1999 a).

A ausência de concordância em gêmeos monozigóticos leva a crer que esta doença é adquirida, mas na maioria dos casos não é possível a identificação de fatores predisponentes. A incidência de LMC mostrou-se significativamente aumentada em sobreviventes da explosão das bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki e em pacientes que receberam radioterapia para espondilite anquilosante (LANGE; MOLONEY; YAMAWAKI, 1954; HEYSSEL; BRILL; WOODBURY, 1960; COURT BROWN; ABBATT, 1965). Na maioria dos casos, no entanto, a radiação não pode ser implicada como fator causal. Ainda não há evidências de que a exposição a substâncias químicas ou a presença de algum vírus sejam fatores de risco para o desenvolvimento de leucemia mielóide crônica.

2.6 QUADRO CLÍNICO E ACHADOS LABORATORIAIS

A leucemia mielóide crônica é uma doença de curso na maioria das vezes trifásico. A doença se apresenta inicialmente de uma forma indolente ou fase

crônica, facilmente controlada com quimioterapia convencional. Após dois a seis anos, a doença evolui para uma fase acelerada com duração de seis a nove meses. Esta fase acelerada é então seguida de uma transformação para leucemia aguda refratária ao tratamento, que resulta em morte do paciente dentro de três a seis meses.

A maioria dos casos é diagnosticada em fase crônica (85%) e em cerca de metade dos casos o diagnóstico é feito em exames de rotina. O diagnóstico é feito em fase acelerada e crise blástica em 15 % dos pacientes (EPSTEIN, 1999).

Vinte a 25% dos pacientes morrem em fase acelerada e outros 20-25% progridem diretamente da fase crônica para a crise blástica, sem identificação de uma fase acelerada prévia (KANTARJIAN et al., 1988, 1993, 1998).

Sabe-se que na ausência de um tratamento efetivo, nos dois primeiros anos de diagnóstico, cinco a 10% dos pacientes entrarão em crise blástica anualmente. Nos anos subsequentes a taxa anual de progressão aumenta para 20 a 25%. A incidência de crise blástica repentina é de 5% (THOMAS et al., 1998). Uma vez que a fase acelerada ou a crise blástica se instalem, o sucesso de qualquer medida terapêutica sofre substancial redução (LEE et al., 1998).

A duração da sobrevida nestes pacientes é extremamente variável, mesmo com quimioterapia convencional. Não se conhece o motivo para esta heterogeneidade. No passado, a mediana de sobrevida destes pacientes era de três anos. Com o diagnóstico precoce, o tratamento com alfa-interferon e os melhores resultados com o transplante de medula óssea alogênico este valor dobrou para cinco a sete anos; 50 a 60% dos pacientes estão vivos aos cinco anos e mais que 30% aos 10 anos de diagnóstico (FADERL et al., 1999 a).

2.6.1 Fase Crônica

Nesta fase, os pacientes são freqüentemente assintomáticos. A incidência de casos assintomáticos tem aumentado durante a última década de 15% para 45% dos casos, provavelmente pela maior freqüência na realização de hemogramas de rotina. Pacientes com sintomas apresentam geralmente uma instalação gradual de fadiga, anorexia, perda de peso moderada, sudorese, desconforto abdominal e plenitude pós-prandial, estes últimos devido a esplenomegalia. A magnitude da

esplenomegalia se correlaciona com o número de leucócitos e pode indicar menor tempo de progressão para crise blástica. O baço é firme e indolor, exceto quando há infarto esplênico. Hepatomegalia é menos comum e linfonomegalia é rara, sendo sua presença sugestiva de fase acelerada ou crise blástica. Alguns pacientes com grande número de leucócitos podem apresentar manifestações de hiperviscosidade, tais como priapismo, zumbido, estupor, alterações visuais devidas a hemorragias retinianas, neuropatia central ou periférica, confusão mental, gangrena digital, falência cardiovascular, necrose de medula óssea e acidentes vasculares cerebrais. Há alguns relatos de diabetes insipidus nestes pacientes. A leucostase é uma manifestação mais freqüente em pacientes com menos de 20 anos de idade ao diagnóstico, que em 50% dos casos se apresentam inicialmente com mais de 300.000 leucócitos/ μ L. A formação de cálculos de ácido úrico é comum e alguns pacientes com gota podem desenvolver artrite ou nefropatia (KANTARJIAN et al., 1988) (Tabela1).

TABELA 1 - ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS DE PACIENTES COM LMC REFERIDOS AO M.D. ANDERSON CANCER CENTER (M.D.A.C.C.) E HOSPITAL HAMMERSMITH

ACHADOS CLÍNICOS INICIAIS	M.D.A.C.C. (%)	HAMMERSMITH (%)
Idade > 60 anos	15	0,2
Ausência de sintomas	45	20
Hepatomegalia	9	2
Esplenomegalia	48	76
Hemoglobina < 12 g/Dl	45	62
Leucócitos > 100.000/ μ L	52	72
Plaquetas > 700.000/ μ L	15	34
Blastos em SP	52	NA
Basófilos em SP > 7%	14	NA
Blastos em MO > 5%	6	NA
Basófilos em MO > 3%	26	NA

FONTE: Faderl, S et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. **Annals of Internal Medicine**, v. 131, p. 20, 1999 a.

NOTA: NA = não aplicável, SP = sangue periférico, MO = medula óssea.

A característica mais comum no hemograma da leucemia mielóide crônica é um número elevado de leucócitos, geralmente acima de 25.000/ μ L e freqüentemente acima de 100.000/ μ L (SPIERS; BAIN; TURNER, 1977). A contagem diferencial mostra tipicamente a série mielóide em todas as fases de maturação, de blastos a

neutrófilos maduros, morfológicamente normais. O número de basófilos está geralmente elevado, mas apenas 10 a 15% dos pacientes têm pelo menos 7% de basófilos no sangue periférico (SP) (KANTARJIAN et al., 1988). Os eosinófilos também se encontram aumentados em número, embora em menor grau. A contagem absoluta de linfócitos costuma estar aumentada, às custas principalmente de linfócitos T. Pacientes com LMC em fase crônica não apresentam risco aumentado de infecção, embora várias anormalidades funcionais sejam constatadas “in vitro”. Estas anormalidades incluem adesividade reduzida ao estroma da medula óssea, retardo da migração para sítios extravasculares, redução na atividade fagocítica e bactericida, menor conteúdo de lactoferrina e lisozima. A função das células “natural killer” (NK) também está diminuída devido a uma maturação defeituosa destas células (FUGIMIYA et al., 1987).

A contagem de plaquetas é aumentada em 30 a 50% dos pacientes e pode atingir valores iguais ou maiores que 1.000.000/ μ L em alguns pacientes (MASON; DE VITA; CANNELOS, 1974). A função plaquetária é freqüentemente anormal “in vitro”, sendo demonstrada uma redução da agregação com epinefrina, mas isto em geral não está associado a sangramento nestes pacientes.

A maioria dos pacientes tem uma anemia discreta ao diagnóstico, mas aqueles que não receberam qualquer tratamento prévio podem apresentar anemia grave.

Ao diagnóstico, as BFU-E e CFU-GM circulantes podem estar aumentadas mais de 180 e 9.000 vezes respectivamente (KANTARJIAN et al., 1988).

A medula óssea é hipercelular, com celularidade de 75 a 90% e pouca gordura (KNOX et al., 1984). A relação mielóide:eritróide é de 10:1 a 30:1. Há um pronunciado desvio em direção aos menores graus de maturação mielóide. Hiperplasia megacariocítica é comum e alterações displásicas estão presentes nas linhagens de forma variável. Células semelhantes às vistas na doença de Gaucher estão presentes na medula e no baço em 10 a 20% dos pacientes. Estas células são resultantes do consumo pelos macrófagos de esfingolipídios liberados pelos granulócitos leucêmicos (DOSIK; ROSNER; SAWITSKY, 1972).

Fibrose de medula óssea pode ser evidente ao diagnóstico e aumenta com a progressão da doença. Cerca de 30% dos pacientes com LMC têm aumentos focais

ou difusos das fibras reticulínicas em fases iniciais da doença e 20% desenvolvem extensa formação de colágeno. O rápido desenvolvimento de fibrose extensa (grau 3-4) é uma característica de mau prognóstico (DEKMEZIAN et al., 1987; WINFIELD; POLACARZ, 1992). Os fibroblastos não são derivados do clone neoplásico e representam uma reação secundária a infiltração tumoral.

A fosfatase alcalina dos leucócitos (FAL) está diminuída em quase todos os pacientes com LMC (ROSNER; SCHREIBER; PARISE, 1972). Com infecção, gravidez, esplenectomia, segunda neoplasia, progressão para crise blástica ou remissão hematológica, o escore de FAL pode subir e se tornar normal ou aumentado. Baixos níveis de FAL não são específicos de leucemia mielóide crônica e podem ser vistas na hemoglobinúria paroxística noturna e alguns casos de mielofibrose idiopática e leucemia mielóide aguda.

Os níveis séricos de vitamina B12 estão aumentados em mais de 10 vezes, proporcionalmente ao aumento de transcobalamina I e III liberadas durante a quebra de granulócitos. A transcobalamina II não está aumentada e pode até estar diminuída. A produção de ácido úrico também está aumentada, produzindo hiperuricemia e hiperuricosúria (KANTARJIAN et al., 1988).

2.6.2 Fase Acelerada

A definição de fase acelerada leva em consideração várias características clínicas e laboratoriais (Tabela 2).

Alguns pacientes apresentam febre e sudorese noturna, bem como progressivo aumento do tamanho do baço. Não há controle ou este é bastante difícil com quimioterapia (hidroxiuréia ou bussulfan). Alguns pacientes são assintomáticos sendo o diagnóstico de fase acelerada baseado nos achados de hemograma, medula óssea ou citogenética.

É mais freqüente o desenvolvimento de trombose ou hemorragia, especialmente nos pacientes com trombocitose grave. Em pacientes com leucocitose proeminente são mais comuns os fenômenos trombóticos (KANTARJIAN et al., 1988).

Com a progressão da doença, 50 a 80% dos pacientes adquirem alterações cromossômicas adicionais ao cromossomo Philadelphia, que podem

preceder as manifestações clínicas e hematológicas da crise blástica. As alterações cromossômicas mais comuns são a trissomia do cromossomo 8, isocromossomo 17 – i (17q), a trissomia do cromossomo 19 e a aquisição de um segundo cromossomo Philadelphia (duplo Ph). Outras alterações incluem monossomia dos cromossomos 7, 17 e Y, trissomias dos cromossomos 17 e 21 e translocação t(3;21)(q26;q22) (MITELMAN, 1993).

TABELA 2 - DEFINIÇÃO DE FASE ACELERADA

ANÁLISE MULTIVARIADA M.D.A.C.C. *	SOKAL #	IBMTR £
Blastos em SP > 15%	Blastos ≥ 5% em SP ou MO	Blastos ≥ 10% em SP ou MO
Basófilos em SP > ou = 20%	Basófilos > 20%	Basófilos + eosinófilos ≥ 20% em SP
Plaquetas ≤ 100.000/μL não relacionada à terapia	Plaquetas > 1.000.000/μL sem resposta ao tratamento	Trombocitose persistente
Blastos + Promielócitos ≥ 30% em SP	Neutrófilos com pseudo-Pelger-Huet, eritroblastos e fragmentos de megacariócitos.	Blastos + promielócitos ≥ a 20% em SP ou MO
Evolução cariotípica	Evolução cariotípica	Evolução cariotípica
	Fibrose colágena na MO	Cloromas ou mielofibrose
	Anemia ou trombocitopenia não relacionada à terapia	Anemia ou trombocitopenia sem resposta à terapia
	Esplenomegalia progressiva	Esplenomegalia progressiva
	Tempo de duplicação dos leucócitos < 5 dias	Tempo de duplicação dos leucócitos < 5 dias
	Febre não explicada	Controle difícil do número de leucócitos com terapia

FONTES: *Kantarjian, H. M. et al. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. **Blood**, v. 82, p. 691-703, 1993. # Savage, D. G. et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. **British Journal of Haematology**, v. 99, p. 30-35, 1997. £ IBMTR = International Bone Marrow Transplantation Registry

NOTAS: SP = sangue periférico, MO = medula óssea.

2.6.3 Crise Blástica

É definida como a presença de mais de 30% de blastos em medula óssea ou sangue periférico ou presença de cloromas. Estes últimos são tumorações

produzidas pela infiltração por blastos, na maior parte das vezes mielóides. São localizados mais freqüentemente em sistema nervoso central, linfonodos ou ossos, na ausência de infiltração em medula óssea ou sangue (SOKAL et al., 1988; JACKNOW; TERJANIAN, 1987). A refratariedade ao tratamento e a curta sobrevida são características desta fase da doença. Um estudo recente em 78 pacientes submetidos a diversos tipos de tratamento demonstrou uma sobrevida mediana de 8,2 meses para todo o grupo, sendo de 11,2 meses para pacientes em crise blástica linfóide e 6,9 meses no caso de crise blástica mielóide ($p= 0,052$). A presença de mais de 50% de blastos no sangue periférico e a presença de progressão citogenética foram fatores prognósticos adversos identificados na análise multivariada (WADHWA et al., 2002).

Em 25% dos pacientes, os blastos têm morfologia linfóide e expressam estes marcadores (CD19, CD20 ou CD10). Os demais pacientes apresentam fenótipo mielóide (50%) ou indiferenciado (25%) (GRIFFIN et al., 1983).

Pacientes com crise blástica linfóide são mais jovens, apresentam menor número de leucócitos, têm uma maior probabilidade de apresentar doença extramedular e uma menor duração da fase crônica (DERDERIAN et al., 1993). Alguns autores relataram a maior freqüência de crise blástica linfóide entre pacientes de baixo risco (escore de Sokal) e que respondem melhor ao alfa-interferon (ALIMENA et al., 1996). Estes pacientes apresentam resposta a tratamentos usados para leucemia linfóide aguda, com taxas de remissão completa de cerca de 60% e supressão das células Ph positivas em metade dos casos. A duração da remissão varia cerca de nove a 12 meses, quando são utilizadas estas terapias (DERDERIAN et al., 1993).

Pacientes com crise blástica não linfóide apresentam uma menor taxa de resposta com quimioterapia (20 a 30%) e podem responder a altas doses de Ara-C ou outros quimioterápicos usados para tratamento de leucemia mielóide aguda.

Pacientes em crise blástica de leucemia mielóide crônica têm maior freqüência de sintomas, incluindo perda de peso, febre, sudorese noturna e dor óssea. Anemia, complicações infecciosas e sangramento são comuns.

Nódulos subcutâneos, lesões cutâneas hemorrágicas e linfonodomegalias também são mais freqüentemente observadas. Coagulação intravascular disseminada pode ocasionalmente ser vista nestes pacientes.

Durante a evolução clonal das células da LMC em direção a crise blástica, o genoma se torna cada vez mais instável. O hábito de fumar reconhecidamente induz instabilidade genética e uma análise de 173 pacientes com LMC demonstrou que isto se correlaciona de forma bastante significativa com uma maior ocorrência de crise blástica e menor sobrevida (ARCHIMBAUD, 1989).

Na análise citogenética, além do cromossomo Ph, a trissomia do cromossomo 8 é o achado mais comum, especialmente na transformação mielóide. O isocromossomo i (17q) ocorre quase exclusivamente na crise blástica mielóide (MITELMAN, 1993).

Os genes alterados na progressão da LMC incluem o p53 (no cromossomo 17p13), RB1(13q14), c-MYC (8q24), p16^{INK4a} (9p21), RAS e AML/EVI-1, uma proteína de fusão resultante da translocação t(3;21)(q26;q22). A hiperexpressão do gene EV1 está ainda associada a dismegacariopose (CARAPETI; GOLDMAN; CROSS, 1996).

Alterações do p53 ocorrem em 20-30% dos pacientes com crise blástica de LMC (MARASCA et al., 1996; ISHIKURA et al., 1997). A perda da função do p53 é associada com supressão da apoptose e desenvolvimento de crise blástica (STUPPIA et al., 1997). As mutações neste gene se associam a um estado de metilação alterado nas células da LMC (GUINN; MILLS, 1997). A introdução de um grupo metil causando silêncio da transcrição do gene da calcitonina é encontrada em pacientes em transição de fase crônica para crise blástica da doença (MALINEN et al., 1991; LITZ; VOS; COPENHAVER, 1996). Estas anormalidades estão associadas com transformação mielóide, enquanto que anormalidades envolvendo o gene RB1 estão associadas com transformação linfóide (SERRA et al., 1993).

Mais de 50% dos pacientes com crise blástica linfóide são homozigotos para a deleção do p16^{INK4a}. Alterações do RB1, amplificação do c-MYC e mutações do RAS são menos freqüentes (SILL; GOLDMAN; CROSS, 1995).

2.7 FATORES PROGNÓSTICOS

Vários fatores prognósticos adversos foram descritos em leucemia mielóide crônica, e desde 1984 diversos sistemas prognósticos foram propostos para estes pacientes.

SOKAL et al. propuseram em 1984 um sistema de avaliação baseado nas seguintes variáveis verificadas ao diagnóstico: percentual de blastos circulantes, tamanho do baço (em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo), contagem de plaquetas e idade. Este modelo permitiu a identificação de três categorias de risco na população de pacientes estudada.

Um índice abaixo de 0,8 indicava baixo risco, com sobrevida em dois anos de 90%, sobrevida mediana de cinco anos e risco de transformação blástica e morte menor que 20% por ano nos anos subseqüentes.

Um índice maior que 1,2 indicava alto risco, com sobrevida em dois anos de 65%, sobrevida mediana de dois anos e meio e taxa de morte de cerca de 35% por ano nos anos subseqüentes.

Um índice entre 0,8 e 1,2 indicava risco intermediário com sobrevida estimada em dois anos de cerca de 80% (SOKAL et al., 1984).

No ano seguinte, Sokal novamente propôs um sistema prognóstico, desta vez utilizando um grupo de 625 pacientes, mais jovens (cinco a 45 anos ao diagnóstico), uma vez que nesta população se fazia necessária uma decisão terapêutica entre realização de transplante de medula óssea alogênico ou quimioterapia convencional. De forma análoga ao sistema anterior, três grupos de risco foram identificados (SOKAL et al., 1985)

O escore de Sokal pode ser calculado no endereço eletrônico <http://www.nrhg.ncl.ac.uk/cgi-bin/cml/sokal.pl>.

Outro sistema proposto baseava-se no número de fatores prognósticos desfavoráveis e na presença de características de aceleração da doença, categorizando os pacientes em quatro grupos com sobrevidas medianas de 56, 45, 30 e 30 meses respectivamente, o último associado a uma mortalidade em um ano de 29% (KANTARJIAN et al, 1990)

Os pacientes estudados por Sokal e Kantarjian foram tratados com quimioterapia convencional (a maioria com bussulfan e alguns pacientes com hidroxiuréia).

Com a crescente utilização do alfa-interferon para tratamento de LMC e a constatação da aquisição de respostas citogenéticas maiores ou completas com este tratamento, houve a necessidade de estabelecer a utilidade do sistema prognóstico de Sokal neste grupo de pacientes. Vários estudos constataram que o índice de Sokal não era capaz de discriminar apropriadamente grupos com sobrevidas diferentes quando os pacientes haviam recebido tratamento com alfa-interferon (HASFORD et al., 1996 b; OZER et al., 1993; OHNISHI et al., 1995).

Foi então proposto um novo sistema prognóstico para sobrevida de pacientes com LMC tratados com alfa-interferon. As variáveis utilizadas foram: idade (zero quando menor que 50 anos e um a partir de 50 anos), tamanho do baço (centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo), percentual de blastos e eosinófilos circulantes, percentual de basófilos (zero se menor que 3% e um a partir de 3%) e contagem de plaquetas (zero se $< 1.500.000/\mu\text{L}$ e um para outros resultados).

Pacientes no grupo de baixo risco (41,4%) apresentavam índice $< \text{ou} = 780$ e tinham sobrevida mediana de 98 meses (variação: 3-108 meses) e taxa de sobrevida em cinco anos de 75% .

O grupo de alto risco (índice > 1480) era representado por 14,1% da amostra, apresentava sobrevida mediana de 42 meses (variação: 2-103 meses) e taxa de sobrevida em cinco anos de 28%.

Pacientes no grupo intermediário (44,5% da amostra) apresentavam índice >780 e $< \text{ou} = 1480$, tinham uma sobrevida mediana de 65 meses (variação: 1-117 meses) e taxa de sobrevida em cinco anos de 56%.

Este sistema, a exemplo do proposto por Sokal foi amplamente validado e permitiu uma boa discriminação de subgrupos com diferentes taxas de sobrevida em pacientes tratados com alfa-interferon (HASFORD et al., 1998).

Os índices propostos por Hasford e Sokal foram várias vezes comparados e testados e num estudo recente o escore europeu foi mais potente em prever o tempo de sobrevida. O índice europeu (Hasford) identificou mais pacientes com risco baixo (59% x 48%) e menos pacientes com alto risco (9% x 23%) quando

comparado ao índice de Sokal. As maiores diferenças entre os dois sistemas são referentes à idade (mais importante no sistema europeu) e o tamanho do baço e percentual de blastos circulantes (mais importantes no sistema de Sokal). Assim, se há necessidade de identificar pacientes com baixo risco isto é obtido de forma melhor usando o índice europeu; se a prioridade for a identificação de pacientes com alto risco o índice de Sokal deverá ser utilizado. Os pacientes com risco intermediário também são mais bem identificados usando o sistema proposto por Hasford (THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKAEMIA, 2000).

O cálculo do índice europeu (Hasford) pode ser realizado no endereço eletrônico <http://www.pharmacoepi.de/cmlscore.html>.

A inclusão de características da medula óssea de pacientes com LMC dentre as variáveis utilizadas para construção do sistema prognóstico foi defendida por um estudo alemão, que propôs um modelo em árvore de classificação e regressão (CART). Este modelo identificou três grupos de risco com padrões de sobrevida significativamente diferentes (sobrevida mediana de 96 meses x 50 meses x 31 meses respectivamente nos grupos de risco baixo, intermediário e alto). As variáveis mais importantes para este modelo foram o grau de densidade das fibras de reticulina na medula óssea (aumento de mais de duas vezes), o tamanho do baço e o grau de redução dos precursores eritróides na medula óssea (estimativa através da marcação pela antiglicoforina C) (KVASNICKA, 2001).

O transplante de células tronco hematopoéticas, única alternativa de tratamento sabidamente curativa atualmente, também está associado a uma mortalidade precoce significativa, mesmo para pacientes de bom prognóstico.

Na tentativa de prever o risco do paciente ao realizar este procedimento, Gratwohl e colaboradores publicaram um sistema capaz de estratificar subgrupos de diferentes taxas de sobrevida, tendo como base a presença ou ausência de alguns fatores prognósticos, tais como: tipo de doador (consangüíneo ou não), fase da doença, idade ao momento do transplante, sexo do doador e tempo do diagnóstico ao transplante. A cada variável foi atribuído um valor. A soma destes valores gera um escore (zero a sete) que estratifica subgrupos com diferentes níveis de sobrevida

global: 72% nos pacientes com escore zero e 19% nos pacientes com escore seis (GRATWOHL et al., 1998).

2.8 TRATAMENTO

Diversas modalidades terapêuticas estão disponíveis para o tratamento da leucemia mielóide crônica atualmente, o que torna a escolha da melhor opção uma tarefa difícil.

2.8.1 Transplante de Medula Óssea

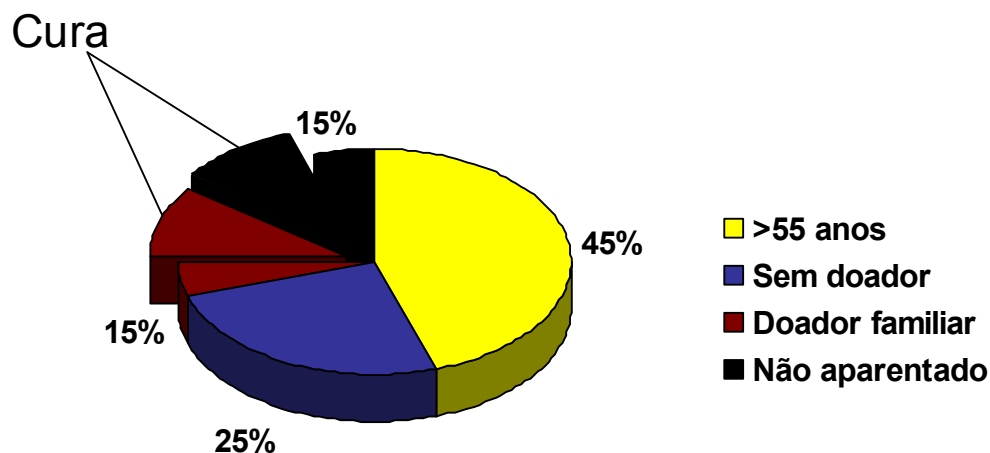
O transplante alogênico de medula óssea é ainda o único tratamento sabidamente curativo para LMC. Este potencial curativo tornou a referida modalidade terapêutica o tratamento de escolha para esta doença durante vários anos. Há diversos estudos reportados com longo tempo de acompanhamento dos pacientes. Seus resultados, assim como seus problemas, estão bem estabelecidos. No entanto, a ausência de estudos prospectivos comparando o transplante alogênico às demais modalidades terapêuticas e sua considerável mortalidade relacionada fez com que fossem levantadas diversas discussões acerca de quem deveria ser submetido a este procedimento e qual seria o momento adequado para sua realização.

A leucemia mielóide crônica é uma doença mais prevalente na quinta e sexta décadas de vida, onde a presença de comorbidades e reduzida tolerância conferem risco elevado à realização de transplante alogênico convencional, na maior parte dos centros limitado aos 55 anos de idade. Dos pacientes em idade adequada, apenas 30% terão doadores irmãos idênticos, 5% encontrarão outros doadores familiares e 50% encontrarão doadores não consangüíneos. Destes apenas uma parcela obterá cura (LEE, 2000).

Assim, um número pouco expressivo do total de pacientes irá de fato se beneficiar do transplante alogênico, tornando imprescindível o estudo de novas opções para contemplar os demais (Figura 3).

Algumas das diversas séries publicadas estão resumidas na Tabela 3.

FIGURA 3 - PERCENTUAL DOS PACIENTES COM LMC QUE SE BENEFICIAM DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA



FONTE: GOLDMAN, J. M. Management of chronic myeloid leukaemia. **Blood Reviews**, v. 8, n. 1, p. 21-29, 1994.

TABELA 3 - PRINCIPAIS ESTUDOS PUBLICADOS UTILIZANDO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGÊNICO PARA TRATAMENTO DE LMC

ESTUDO	RESULTADOS	IR (%)	MRT (%)
CLIFT, 1996	SG 75% (5 anos)	10-20	25
HOROWITZ, 1996	SLE 57+/- 3% (3 anos)	13+/- 2	ND
GRATWOHL, 1996	SG 49% (10 anos)	35	41
VAN RHEE, 1997	SG 54% (8 anos)	19	41
TURA, 1993	SG 43% (8 anos)	56	ND
MOREIRA, 1999	SG 68% (8 anos)	5	26

NOTAS: SG = sobrevida global, SLE = sobrevida livre de eventos, IR = índice de recidiva, MRT = mortalidade relacionada a transplante.

De forma geral, para pacientes em fase crônica da LMC, o transplante de medula óssea alogênico consangüíneo de doador compatível utilizando condicionamento com bussulfan e ciclofosfamida e imunoprofilaxia com metotrexato e ciclosporina confere uma sobrevida global que varia de cerca de 40 a 80% em cinco a 10 anos de seguimento. Os resultados são piores para a fase acelerada e a crise blástica (30-40% e < 5-10%, respectivamente). Uma vez tratada a crise blástica e alcançada uma segunda fase crônica, ainda podem ser obtidos bons resultados utilizando o TMO alogênico (CLIFT; STORB, 1996).

A comparação entre TMO alogênico e alfa interferon, em sua maioria obtida por estudos retrospectivos, demonstra uma mortalidade precoce relacionada ao procedimento de transplante, seguida de um benefício de sobrevida global após cerca de quatro anos. Este benefício é visto mais precocemente quando estudados pacientes de risco intermediário a alto (segundo Sokal), no primeiro ano de diagnóstico, e é menor e mais tardio em indivíduos de baixo risco transplantados com maior tempo de diagnóstico (GALE et al., 1998).

Vários fatores de risco foram identificados durante estes anos, alguns destes ainda controversos. O tempo de diagnóstico maior que 12 meses, idade > 30-35 anos, uso prévio de bussulfan, fase avançada de doença (fase acelerada ou crise blástica) são alguns destes fatores (HOROWITZ; ROWLINGS; PASSWEG, 1996; CLIFT; STORB, 1996; GRATWOHL; HERMANS, 1996).

O uso prévio de alfa interferon não influenciou os resultados do transplante alogênico consangüíneo nos estudos realizados e há dúvida sobre seus efeitos quando usado previamente a transplantes alogênicos não consangüíneos. De modo geral, é recomendada sua suspensão 90 dias antes da realização de quaisquer destes procedimentos (GIRALT et al., 1993; LEE, 2000; HEHLMANN et al., 1999).

O transplante de medula óssea alogênico não consangüíneo também é uma alternativa capaz de curar alguns pacientes mas, na maioria dos estudos os resultados são inferiores aos demonstrados no TMO alogênico consangüíneo. O grupo de Seattle demonstrou, entretanto, uma sobrevida global estimada de 57% em cinco anos, resultado comparável aos estudos com doadores familiares. Quando os pacientes apresentavam idade menor que 50 anos de idade, eram transplantados no primeiro ano de diagnóstico e recebiam transplantes de doadores HLA totalmente compatíveis, a sobrevida global alcançada foi de 74% em cinco anos (HANSEN et al., 1998).

Mais recentemente, o transplante não mieloablativo surgiu como uma alternativa capaz de produzir respostas moleculares prolongadas, com menor toxicidade inicial (UZUNEL et al., 2003). Um estudo recente avaliou 24 pacientes submetidos a este procedimento utilizando como condicionamento fludarabina, bussulfan em baixa dose e globulina anti-timocítica derivada de coelho. Os pacientes receberam ainda como imunoprofilaxia metotrexato e um curso de ciclosporina em

baixa dose, de duração variável de acordo com a presença de doença residual ou persistência de células do receptor na avaliação por VNTR. Os autores relataram uma sobrevida global e livre de doença em cinco anos de 85% +/- 8%. No entanto a incidência de doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica foi de 54% e 55% respectivamente. Todos os pacientes persistem com 100% das células do doador e RT-PCR negativa para o gene BCR-ABL, com período de observação variando de 14 a 70 meses (mediana de 42 meses) (OR et al., 2003).

2.8.2 Alfa-interferon

O alfa-interferon foi introduzido como tratamento para leucemia mielóide crônica no meio da década de 80 e os estudos com este medicamento demonstraram que o mesmo é capaz de aumentar as taxas de resposta hematológica e citogenética, mudar o curso natural da doença e aumentar a sobrevida dos pacientes tratados (TALPAZ et al., 1983). Foi ainda demonstrada uma associação entre a redução das células Ph positivas em medula óssea devida ao tratamento com alfa-interferon e uma melhor sobrevida destes pacientes (KANTARJIAN et al., 1995, 1998; THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CML AND ITALIAN GROUP FOR BMT, 1999).

O exato mecanismo de ação do alfa-interferon em leucemia mielóide crônica é ainda desconhecido. No entanto, sabe-se que o alfa-interferon é capaz de corrigir o defeito de adesão ao estroma encontrado na LMC secundária ao defeito na β -1 integrina, resultando num melhor controle das células malignas pelos mecanismos normais de regulação. Este medicamento também reduz a mobilidade anormal das células da LMC, aumenta a taxa de apoptose destas células, regula a expressão de citocinas nas células do estroma da medula óssea e interfere com vários fatores de crescimento através da modulação de seus receptores ou da transdução do sinal por eles induzida.

Outra ação conhecida do alfa-interferon é o efeito imunomodulatório, com supressão da produção de interleucina 10 pelas células tumorais (o que não ocorre nas células normais), aumentando a reatividade das células T e aumentando a produção de interleucina 1 β , que aumenta a apresentação de antígeno (LINDAUER; FISCHER, 2001).

A toxicidade do alfa-interferon é, entretanto, importante e cerca de 30% dos pacientes necessitam suspender o tratamento por esta razão. São comuns quadros de febre, coriza e mialgia após a injeção (sintomas que mimetizam um estado gripal), artralgia, lesões cutâneas, quadros psiquiátricos (psicose, depressão), fadiga, anorexia e perda de peso. Há relato de distúrbios auto-imunes em 5 % dos pacientes (GIRALT; KANTARJIAN; TALPAZ, 1995).

Vários estudos compararam o alfa-interferon com a quimioterapia convencional utilizando bussulfan ou hidroxiuréia, tendo sido encontrada, na maior parte destes, superioridade do primeiro na sobrevida global e na taxa de resposta citogenética maior (THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA, 1994; HEHLMANN et al., 1994; ALLAN et al., 1995; OHNISHI et al., 1995, THE BENELUX CML STUDY GROUP, 1998). Em dois estudos (no estudo alemão e no estudo de Benelux), não foi verificada superioridade de sobrevida do interferon quando comparado à hidroxiuréia. No entanto quando o estudo alemão foi revisitado utilizando critérios adotados no estudo italiano, a diferença se tornou significativa (HASFORD et al., 1996 a).

Pacientes em fase crônica tratados com alfa-interferon têm uma taxa de resposta hematológica completa de cerca de 70% e uma taxa de resposta citogenética maior de cerca de 10 a 40%. A sobrevida mediana é de 63-89 meses, superior, portanto, à sobrevida com bussulfan (45 meses) e hidroxiuréia (56 meses) (KANTARJIAN et al., 1996; HEHLMANN et al., 1994). Pacientes que alcançam resposta citogenética maior ou completa têm uma probabilidade de sobrevida em 10 anos de 72 % (em pacientes de alto risco) a 81% (para pacientes de baixo risco). Os pacientes de alto risco pelos índices de Sokal ou pelo índice europeu tendem a ter respostas citogenéticas menos duradouras, o que traz a diferença na sobrevida destes dois grupos (BONIFAZI et al., 2001).

A associação de alfa-interferon (3-5 milhões/m² ao dia) e citarabina em baixa dose (15-20 mg/m² por 7-14 dias no mês), também foi objeto de estudos randomizados com o objetivo de estabelecer sua eficácia quando comparada ao interferon alfa isolado. Um estudo francês demonstrou que a combinação das duas drogas resulta em melhor taxa de resposta citogenética maior (35% x 21%; p = 0,001) e melhor probabilidade de sobrevida em cinco anos (70% x 62%; p= 0,02)

(GUILHOT et al., 1997). No entanto, um estudo italiano não verificou diferença significativa na sobrevida global quando foi comparada esta associação ao uso de interferon isolado (THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA, 2002) Em ambos os estudos a toxicidade do regime combinado foi superior. O percentual de pacientes que necessitaram descontinuar o tratamento se elevou de 31% para 50% com a adição da citarabina (GUILHOT et al., 1997).

Um ponto ainda controverso é por quanto tempo o alfa-interferon deve ser mantido. Sabe-se que uma resposta hematológica completa aos seis meses de tratamento, uma resposta citogenética parcial com um ano e uma resposta citogenética completa aos dois anos identificam os pacientes que podem obter benefício máximo com o alfa-interferon e que podem sobreviver por longo prazo. A rotina atual do grupo cooperativo italiano de LMC é descontinuar o tratamento se não houver resposta hematológica completa aos seis meses, se não há resposta citogenética detectável após um ano ou se não há resposta maior após dois anos. O tratamento deve ser descontinuado se há perda da resposta citogenética . Entretanto, investigadores do M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) sugerem que o tratamento seja mantido em caso de resposta parcial e descontinuado após dois anos a partir da resposta citogenética completa (BACCARANI, 2003).

Poucos pacientes alcançam remissão molecular (ausência de identificação do gene BCR-ABL por RT-PCR) com o uso de alfa-interferon. No entanto, o uso de técnicas de PCR quantitativas podem ser úteis no acompanhamento destes pacientes, especialmente porque a análise citogenética pode ser bastante difícil no curso do tratamento (FADERL et al., 1999 c).

2.8.3 Mesilato de Imatinibe

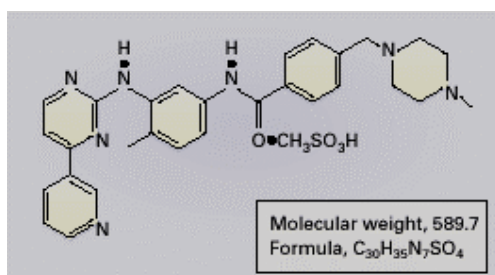
Durante muitas décadas, uma grande variedade de conhecimentos acerca dos eventos moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer humano emergiu. Através do entendimento do das vias de sinalização que regulam o crescimento, o ciclo celular e a apoptose, surgiram numerosos alvos para agentes antineoplásicos. O mesilato de imatinibe é atualmente o melhor e mais bem

sucedido exemplo da utilização do conhecimento profundo da patogênese molecular de uma neoplasia maligna humana, para o desenvolvimento de uma terapia que tem como alvo um evento envolvido nesta patogênese. Também é a prova definitiva de como a confluência de diversas linhas de investigação pode resultar em avanços significativos para as diversas áreas da ciência médica (MAURO et al. , 2002).

2.8.3.1 Mecanismo de Ação e Farmacocinética

O mesilato de imatinibe (C₂₉H₃₁N₇O.CH₄SO₃; massa molecular reativa 589,7), inicialmente chamado STI-571 (signal transduction inhibitor) é um derivado da fenilaminopirimidina – 4-[(4-Metil-1-piperazinil) metil]-N-[4-Metil-3-[[4-(3-pirimidil)-2-pirimidil] amino]-fenil] benzamidametanosulfonato (figura 4).

FIGURA 4 – ESTRUTURA MOLECULAR DO MESILATO DE IMATINIBE

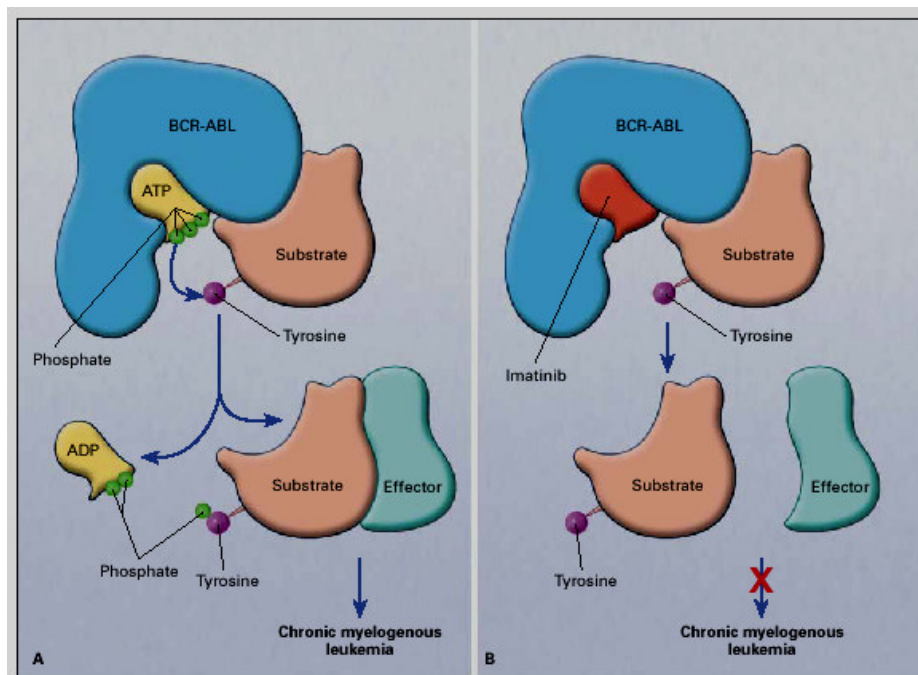


FONTE: SAVAGE, D. G.; ANTMAN, K. H. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 9, p. 683-691, 2002.

Inibe de forma potente e específica *in vitro* e *in vivo*, todas as quinases associadas ao gene ABL, além do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR), e receptor do fator de células primordiais (c-kit ou CD 117). Em estudos utilizando unidades formadoras de colônias de granulócitos e monócitos (CFU-GM), este composto na concentração de 1 µM, reduz em cerca de 95% a capacidade de amplificação das células progenitoras de pacientes com leucemia mielóide crônica (células BCR-ABL positivas), não exercendo atividade inibitória sobre os precursores normais (DRUKER et al., 1996; MARLEY et al., 2000).

O mesilato de imatinibe ocupa com alta afinidade o sítio de ligação do ATP na quinase, impedindo sua ação de fosforilação dos substratos (GOLDMAN, 2000) (figura 5).

FIGURA 5 - MECANISMO DE AÇÃO DO MESILATO DE IMATINIBE.



FONTE: SAVAGE, D. G.; ANTMAN, K. H. Imatinibe mesylate – a new oral targeted therapy. **New England Journal of Medicine**, v. 346, n. 9, p. 683-691, 2002.

A biodisponibilidade absoluta média quando administrado por via oral em cápsulas é de 98%. O aumento da concentração plasmática é linear e proporcional à dose entre 25-1000 mg. A concentração média máxima de 2,3 µg/mL (4,6 µM) foi alcançada pela administração da dose oral de 400 mg ao dia. Não houve alteração da cinética após doses repetidas, variação de idade ou sexo. A meia vida da droga na circulação variou de 13 a 16 horas e o nível da droga no estado de equilíbrio aumentou de duas a três vezes com a administração diária. A concentração plasmática média alcançada após 24 horas da administração de 400 mg de imatinibe por via oral foi de 0,72 µg/mL (1,46 µM), o que excede a concentração necessária

para inibição da fosforilação celular pelo BCR-ABL e é capaz de causar a morte de linhagens celulares BCR-ABL positivas *in vitro*.

Amostras de sangue de pacientes tratados com mesilato de imatinibe foram testadas para determinar o grau de inibição da fosforilação pela tirosino-quinase do BCR-ABL. A proteína CKRL é a que mais sofre ação da fosforilação pelo gene híbrido em pacientes com leucemia mielóide crônica (SATTLER; SALGIA, 1998). Doses pequenas de imatinibe, de 25 a 50 mg não inibiram sua fosforilação. No entanto, com o aumento da dose pode-se perceber um aumento progressivo da fração não fosforilada no gel de agarose da eletroforese, que parece atingir um platô em pacientes recebendo a dose diária de 250-750 mg.

Somente 13% do imatinibe é excretado na urina e a ligação desta droga às proteínas plasmáticas (principalmente á albumina) *in vitro* é de 89-96% (DRUKER et al., 2001 b).

O mesilato de imatinibe é de metabolização hepática, sendo substrato do citocromo P450 (CYP3A4/5), podendo sua concentração plasmática ser alterada por uma série de medicamentos listados na Tabela 4.

Medicamentos indutores desta enzima podem causar redução do nível plasmático do imatinibe, enquanto medicamentos inibidores podem aumentar a concentração plasmática da droga (DRUKER et al., 2001 b).

O mesilato de imatinibe é ainda um inibidor fraco das isoenzimas CYP2D6 e CYP2C9. Assim drogas metabolizadas por estas enzimas devem ser usadas com cautela. A mais freqüente droga deste grupo é o warfarin. Um paciente utilizando warfarin e imatinibe desenvolveu hemorragia em sistema nervoso central e em outros foi observada uma redução, ao invés de prolongamento do tempo de protrombina. A melhor abordagem é substituir esta droga quando possível por heparina (composto padrão ou heparina de baixo peso molecular) e se isso não for possível, fazer um controle mais rigoroso dos exames (DEININGER, 2003).

TABELA 4 - MESILATO DE IMATINIBE: INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

INDUTORES CYP3A4/5	INIBIDORES CYP3A4/5
Carbamazepina	Amiodarona, metronidazol
Dexametasona	Azitromicina, miconazol (fraco)
Etossuximida	Itraconazol, cetoconazol
Glicocorticóides	Canabinóides
Griseofulvina	Cimetidina, nelfinavir
Nafcilina	Claritromicina, nevirapina
Nelfinavir	Cotrimazol, norfloxacina
Oxcarbazepina	Ciclosporina, norfluoxetina
Fenitoína	Danazol, omeprazol (fraco)
Fenobarbital	Sertralina
Fenilbutazona	Dexametasona, paroxetina (fraco)
Primidona	Dietilditiocarbonato, propoxifeno
Progesterona	Diltiazem, quinidina
Rifampicina	Quinino
Rifabutina	Dissulfiram
Rofecoxib (fraco)	Isoniazida, verapamil
Sulfamidina	Eritromicina, ranitidina
Sulfipirazona	Etinilestradiol, ritonavir
Erva de São João	Fluconazol (fraco), saquinavir
	Fluoxetina
	Indinavir, ácido valpróico (fraco)
	Suco de toranja

FONTE: DRUKER, B. J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 344, n. 14, p. 1031-1037, 2001b.

2.8.3.2 Estudos clínicos com mesilato de imatinibe em leucemia mielóide crônica

Os primeiros estudos clínicos com o mesilato de imatinibe datam de 1998. No estudo de fase I para determinação da dose, foram avaliados 83 pacientes com LMC em fase crônica sem resposta a tratamento prévio com alfa-interferon. Estes pacientes receberam doses de 25-1000 mg ao dia. De 54 pacientes tratados com dose diária de 300 mg ou mais, 53 apresentaram resposta hematológica completa nas primeiras quatro semanas de tratamento. Neste grupo, 29 pacientes apresentaram resposta citogenética, incluindo 17 pacientes com resposta maior. Sete pacientes apresentaram resposta citogenética completa. Doses menores que 300 mg tiveram índices de resposta bastante inferiores, e não são recomendadas. Para se assegurar de que a maioria dos pacientes tratados estivesse acima do limite da dose que apresentou o melhor efeito terapêutico, passou a ser recomendada a dose de 400 mg para pacientes em fase crônica da doença. Não foi identificada uma dose máxima tolerada, mesmo tendo alcançado 1000 mg da droga em estudo. Os efeitos colaterais foram em sua maioria leves (graus 1 e 2, segundo os critérios de toxicidade do *National Cancer Institute*). No entanto, 11 de 13 efeitos adversos grau 3 ou 4 ocorreram com doses acima de 750 mg ao dia. Outros eventos como náusea, vômitos e retenção hídrica também foram mais frequentes com doses mais altas (DRUKER et al., 2001 b).

Dados de estudos farmacocinéticos com base populacional demonstraram não haver evidência de que o tamanho e o peso do paciente tenha qualquer efeito nos níveis plasmáticos do imatinibe (PENG, 2001). De fato, dentre o pequeno número de pacientes obesos já tratados com as doses estabelecidas, as taxas de resposta são semelhantes às vistas nos estudos de fase II (DEININGER, 2003).

Os estudos de fase II que rapidamente se sucederam compreenderam pacientes com Leucemia Mielóide Crônica em fase crônica resistentes ou intolerantes ao alfa-interferon (STI-571 110), pacientes em fase acelerada (STI-571 109) e pacientes em crise blástica (STI-571 102). Os resultados destes estudos estão expostos de forma resumida na Tabela 5.

No estudo de fase II envolvendo pacientes em fase crônica, 532 pacientes foram incluídos. Destes, 454 tiveram diagnóstico confirmado de LMC e receberam a medicação na dose de 400 mg ao dia. Cento e trinta e três pacientes apresentavam

resistência hematológica ao alfa-interferon, 160 pacientes apresentavam resistência citogenética a esta droga e 161 pacientes apresenta intolerância. O tempo mediano de diagnóstico destes pacientes era de 34 meses. A mediana de idade dos pacientes era de 57 anos. Após uma mediana de seguimento de 18 meses, a doença não progrediu em um percentual estimado de 89% dos pacientes e 95 % destes permaneciam vivos. Apenas dois pacientes tiveram que descontinuar o tratamento devido a efeitos adversos e não ocorreram mortes relacionadas ao tratamento. (KANTARJIAN et al., 2002 b).

No estudo de fase II em pacientes com fase acelerada de LMC, 235 pacientes foram selecionados e destes 181 com diagnóstico confirmado receberam o tratamento. O objetivo primário do estudo era a taxa de resposta hematológica. Dentre estes pacientes, 62 iniciaram com dose de 400 mg ao dia e 119 pacientes iniciaram com dose de 600 mg ao dia. A taxa de resposta hematológica e citogenética foi significativamente maior para os pacientes que receberam 600 mg ao dia. A mediana de idade foi de 57 anos. No momento da análise o tempo mediano de seguimento dos pacientes em uso de 400 mg era de 10 meses e 11 meses para os pacientes em uso de 600 mg (TALPAZ et al., 2002).

No estudo piloto para pacientes em crise blástica de LMC, 58 pacientes foram tratados, 38 com crise blástica mielóide e 20 com crise blástica linfóide. Houve 55% e 70% de resposta hematológica respectivamente. Foi ainda identificado que 100% dos pacientes com crise blástica linfóide recaíram, com mediana de 58 dias, enquanto que para pacientes em crise blástica mielóide foi encontrado um platô de cerca de 30% na curva de sobrevivida. Sete pacientes permaneciam vivos e em remissão por 101-349 dias após o início do tratamento (DRUKER et al., 2001 a).

Dos 260 pacientes selecionados para o estudo de fase II do mesilato de imatinibe em pacientes com crise blástica de LMC, 229 tiveram o diagnóstico confirmado e receberam tratamento com esta droga, na dose de 400 (37 pacientes) ou 600 mg (223 pacientes) ao dia. A mediana de idade foi de 56 anos. Cinquenta e dois por cento (52%) dos pacientes tiveram resposta hematológica, sustentada por mais de quatro semanas em 31% destes e 8% dos pacientes apresentaram resposta hematológica completa. A duração mediana de tratamento ao tempo da análise dos dados foi de 3,7 meses para o grupo que recebeu 400 mg e quatro meses para o

grupo que recebeu 600 mg. Em cerca de 50 % dos pacientes em cada grupo a dose teve de ser reduzida ou o tratamento interrompido por pelo menos uma ocasião. Cerca de 58% dos pacientes no grupo de dose menor e 40% no outro grupo tiveram que aumentar a dose para 600 e 800 mg respectivamente. Dos 260 pacientes, 85% tiveram o tratamento definitivamente interrompido pelos seguintes motivos: efeito terapêutico insatisfatório ou progressão da doença (58%), efeitos adversos (9%), morte durante a terapia (9%), transplante de medula óssea (5%), violação de protocolo (1%) e retirada do consentimento (2%). Eventos adversos graves foram relatados em 47 pacientes (18%) e foram com maior frequência eventos hematológicos, incluindo neutropenia, trombocitopenia, neutropenia febril ou sepse por neutropenia (16 pacientes), eventos gastro-intestinais incluindo náusea vômitos, irritação gastro-esofageana e hemorragia (15 pacientes), febre, fadiga, dor óssea, desidratação (11 pacientes), distúrbios cardíacos (três pacientes, um deles com insuficiência renal concomitante), distúrbios de pele, incluindo dermatite ou rash cutâneo (6 pacientes) e retenção hídrica (sete casos de ascite, derrame pleural e edema) (SAWYERS et al., 2002).

TABELA 5 - RESPOSTA HEMATOLÓGICA E CITOGENÉTICA AO MESILATO DE IMATINIBE .

PACIENTES	STI-571 0110 (Fase crônica) n =454	STI-571 0109 (Fase acelerada) n = 181	STI-571 0102 (Crise blástica) n = 229
Resposta hematológica	415 (91%)	125 (69%)	66 (29%)
Completa	415 (91%)	61(34%)	16 (7%)
Sem evidência de leucemia	22 (12%)	7 (3%)	
Retorno à fase crônica		42 (23%)	43 (19%)
Resposta citogenética maior	248 (55%)	43 (24%)	36 (16%)
Completa	164 (36%)	30 (17%)	15 (7%)
Parcial	84 (19%)	13 (7%)	21 (9%)

FONTE: Sawyers, C. L.; Capdeville, R. Clinical Development on STI-571 in chronic myelogenous leukemia. **American Society of Hematology Educational Book**, p. 87 a 91, 2001.

O estudo IRIS (*International Randomized Study of Interferon and STI-571*) é um estudo de fase III que compara interferon associado a citarabina em baixa dose, ao mesilato de imatinibe, em pacientes com leucemia mielóide crônica recém diagnosticados. Um total de 1106 pacientes foram randomizados neste estudo,

sendo 533 para receber imatinibe e 553 para receber interferon + citarabina. Após um seguimento mediano de 19 meses, a taxa estimada de resposta citogenética maior aos 18 meses era de 87,1% para o grupo do imatinibe e de 34,7% no grupo que recebeu interferon e citarabina ($p < 0,001$). As taxas estimadas de resposta citogenética completa foram de 76,2% para o imatinibe e 14,5% para o interferon e citarabina ($p < 0,001$). Aos 18 meses, a sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica foi de 96,7% e 91,5% respectivamente ($p < 0,001$). Um total de 79 pacientes (14,3%) no grupo do imatinibe e 493 pacientes (89,2%) no grupo do interferon e citarabina descontinuaram ou mudaram o tratamento inicial (era permitida mudança de braço no decorrer do estudo por intolerância ou falha de resposta). No grupo da terapia combinada foi maior a freqüência de eventos adversos grau 3 e 4, explicando em parte o maior índice de troca de tratamento. Assim, o imatinibe foi superior à combinação de interferon-alfa e citarabina quanto à resposta hematológica, resposta citogenética, tolerabilidade e probabilidade de progressão para fase acelerada e crise blástica em pacientes com leucemia mielóide crônica recém-diagnosticada (O'BRIEN, 2003).

Investigadores do MDACC reportaram recentemente resultados de um estudo comparativo entre pacientes com LMC recém diagnosticada, tratados com 400 e 800 mg diários de imatinibe. Em seis meses de seguimento, a taxa de resposta citogenética completa foi de 52% versus 65% respectivamente. Um maior número de respostas moleculares foi ainda encontrado no grupo que fez uso de 800 mg por dia desta medicação (CORTES et al., 2004).

Estudos "in vitro" utilizando imatinibe em associação com diversas outras drogas identificaram agentes sinérgicos (citarabina, interferon, etoposide, vincristina, inibidores da farnesil-transferase), aditivos (daunorrubicina, adriplastina, *homoharringtonine*) e mesmo antagônicos (metotrexato e hidroxiuréia) (HOOVER et al., 2002; KANO et al., 2001; THIESING et al., 2000; TOPALY et al., 2001).

Há estudos clínicos em andamento com várias destas drogas, especialmente com a citarabina e o interferon (GANDERBAS et al., 2003).

2.8.3.3 Perfil de toxicidade e aspectos práticos no manejo do mesilato de imatinibe

A mielossupressão é um dos mais freqüentes efeitos do mesilato de imatinibe, especialmente em fases mais avançadas de doença (Tabela 6). Nos pacientes em fase crônica, o desenvolvimento de toxicidade hematológica de grau maior ou igual a 3 (neutrófilos $< 1.000/\mu\text{L}$, plaquetas $< 50.000/\mu\text{L}$ ou hemoglobina $< 8,0 \text{ g/dL}$) implica em suspensão da medicação até a recuperação para grau 2 (neutrófilos $> 1500 /\mu\text{L}$, plaquetas $> 100.000/\mu\text{L}$ e hemoglobina $> 10,0 \text{ g/dL}$), uma vez que $< 5\%$ dos pacientes apresentam episódios repetidos ou prolongados (mais que quatro semanas) de pancitopenia. Estes últimos poderão requerer redução de dose para 300 mg . Entretanto, devido ao risco de vida inerente às fases mais avançadas da doença, não se deve interromper a terapia por anemia ou trombocitopenia (exceto na vigência de sangramento), e deve ser oferecido suporte transfusional adequado. Para pacientes com neutrófilos $< 500/\mu\text{L}$ por duas a quatro semanas, deve-se obter uma amostra de medula óssea para avaliar celularidade e doença residual. Em caso de hipocelularidade na ausência de células imaturas, o tratamento deve ser suspenso, ter sua dose reduzida para 400 mg ou ser acrescido de fatores de crescimento, de acordo com a situação clínica. Apesar da neutropenia grave, complicações infecciosas são relativamente infreqüentes quando comparados aos pacientes com nível semelhante de mielossupressão induzida por quimioterapia, possivelmente devido à ausência de dano à mucosa.

No caso de redução de dose em qualquer fase, deve ser tentado novo aumento para a dose inicial tão logo seja possível.

TABELA 6 - INCIDÊNCIA DE MIELOSSUPRESSÃO COM MESILATO DE IMATINIBE

MIELOTOXICIDADE	FC INICIAL (%)	FC TARDIA (%)	FA (%)	CB(%)
NEUTROPENIA				
Grau 3	11	27	23	16
Grau 4	2	8	35	48
TROMBOCITOPENIA				
Grau 3	7	19	31	29
Grau 4	<1	<1	12	33

FONTE: Deininger, M. W. N. et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. **JCO**, v. 21, n. 8, p. 1-11, 2003.

NOTA: # FC = fase crônica; FA = fase acelerada; CB = crise blástica.

Náuseas e em menor freqüência, vômitos, são os mais comuns efeitos colaterais observados durante o tratamento com imatinibe. São geralmente de pequena intensidade (grau 1), estão relacionados à dose, e são provavelmente causados pela propriedade de irritação local do fármaco. Sangramento gastrointestinal e úlceras também foram relatados em uma pequena fração dos pacientes. Todos estes efeitos podem ser eliminados ou minimizados através da administração desta medicação na hora da principal refeição do dia. Pacientes em uso de 800 mg ao dia ou doses menores porém com náusea persistente, podem dividir a dose total em duas tomadas, uma vez que o efeito irritativo é proporcional à dose. Pacientes com história clínica pregressa de hérnia hiatal ou esofagite devem tomar o remédio pelo menos duas horas antes de dormir. Se os sintomas persistirem mesmo após estas recomendações, podem ser utilizados medicamentos antieméticos.

Diarréia também é um evento adverso comum, e pode ser causada pela inibição do c-kit expresso nas células intersticiais de Cajal, que regulam a mobilidade intestinal. Pode ainda ser resultante do efeito irritativo da droga, excretada nas fezes após eliminação pela bile.

Edema está presente em mais de 50% dos pacientes em uso de mesilato de imatinibe e sua etiologia é desconhecida. Uma possibilidade é que o medicamento esteja inibindo alvos que sejam responsáveis pela integridade dos capilares (PDGFR ou ABL/ARG). É igualmente relacionado à dose e sua manifestação mais comum é

de edema periorbitário, tipicamente pior pela manhã. Também pode ocorrer edema de membros inferiores em menor número de pacientes. Algumas medidas que podem ser usadas compreendem menor ingestão de sal, fenilefrina tópica (0,25%) ou mesmo uso de diuréticos em casos mais graves.

Retenção hídrica generalizada é uma ocorrência comum, porém capaz de levar a morte. Pode se apresentar com edema pulmonar, cerebral, derrame pleural ou pericárdico, ascite ou anasarca. Duas mortes foram atribuídas a esta síndrome (EBNOETHER et al., 2002). Idade maior que 65 anos, sexo feminino e história clínica de insuficiência cardíaca e renal são fatores predisponentes à retenção hídrica generalizada e o imatinibe deve ser usado com cautela nestes casos.

Câimbras musculares, às vezes de grande intensidade podem ser observadas com freqüência nestes pacientes. Ocorrem nas mãos, pés, coxas e panturrilhas. Suplementos de magnésio e cálcio podem ser úteis. Quinino, em formulação oral ou contido em refrigerantes (água tônica) também é utilizado com sucesso para melhora do quadro.

Dor muscular e artralgia ocorrem em cerca de 20 a 40% dos pacientes, geralmente no primeiro mês de tratamento, com tendência à melhora após alguns meses. Podem ser intensas e assimétricas e se localizam principalmente em fêmur, tíbia, quadril e joelhos. O tratamento deve ser feito com antiinflamatórios não esteróides (se não houver contra- indicação, ou alternativamente inibidores específicos da COX-2) ou derivados opióides. Caso seja necessário, paracetamol deve ser usado com cautela.

Erupções cutâneas estão presentes em até 30 % dos casos e são as maiores causas de descontinuação permanente do tratamento. Sua origem é incerta, mas a inibição do c-kit expresso em células basais, melanócitos e mastócitos pode estar envolvida (LAMMIE et al., 1994). Mais comumente surgem lesões pápulo-eritematosas em tronco, membros superiores e face, em geral autolimitadas. No entanto, formas mais graves com componente descamativo e um caso de síndrome de Stevens-Johnson foram descritos (HSIAO et al., 2002). Os casos mais leves podem ser manejados com antihistamínicos ou esteróides tópicos; os mais graves requerem suspensão da droga e uso de esteróides sistêmicos (1 mg/kg de metilprednisolona). Na ausência de outra opção terapêutica e desde que as lesões

cutâneas tenham regredido, o imatinibe pode ser reiniciado na dose de 100 mg por dia, com aumento gradativo nas semanas subseqüentes se não houver piora. O corticóide deve ser reduzido lentamente e mantido numa dose de 20 mg ao dia por algumas semanas. Raros pacientes com basofilia intensa (>20%) apresentam urticária após uso do imatinibe, devido à liberação dos grânulos destas células. Isto pode ser evitado através da medicação prévia com antihistamínicos e normalmente se resolve após normalização do hemograma. Há descrição de casos de despigmentação de pele e paradoxalmente de hiperpigmentação e escurecimento dos cabelos (ETIENNE; CONY-MAKHOUL; MAHON, 2002).

A toxicidade hepática ocorre geralmente nos primeiros meses de terapia. Um discreto aumento de transaminases que se normalizam espontaneamente é o padrão mais observado (10% dos pacientes). Também foram registrados casos de aumento de bilirrubinas. Toxicidade hepática grau 3 (> cinco vezes o limite superior normal) ou 4 (> 20 vezes o limite superior normal) ocorre na minoria dos pacientes, predominando naqueles com doença em fase mais avançada. O imatinibe deve ser suspenso quando houver toxicidade hepática grau 3 e reiniciado em dose menor quando houver regressão para grau 1. Se não houver recorrência, a dose total pode ser restabelecida dentro de quatro a seis semanas. Em caso de recorrência deve ser considerada descontinuação permanente (isto ocorre em apenas 1% dos pacientes). Outras causas de alterações hepáticas devem ser pesquisadas (hepatites virais, sobrecarga de ferro, esteatose) e drogas hepatotóxicas e álcool devem ser evitados. Houve um óbito devido à insuficiência hepática fulminante em um indivíduo em uso de imatinibe, que recebeu dose regular de paracetamol para febre. Não há dados suficientes para comprovar que a morte tenha sido causada por esta associação e muitos outros pacientes têm recebido paracetamol de forma segura. No entanto, a recomendação é de que se use o paracetamol nestes indivíduos com cautela e o devido acompanhamento da função hepática.

Outros efeitos colaterais incluem ganho de peso e fadiga. O ganho de peso que ocorre em muitos pacientes não se deve ao edema e há um claro aumento do apetite.

Para pacientes com tendência à obesidade, dieta e exercícios físicos devem ser recomendados com o objetivo de prevenir este efeito. A fadiga é em geral

atribuída à anemia mas pode ocorrer de forma independente. É em geral leve e não limita o uso da droga (DEININGER, 2003; DRUKER; FORD, 2001c).

2.8.3.4 Resistência ao mesilato de imatinibe

A despeito dos altos índices de resposta com o mesilato de imatinibe, alguns casos de resistência a esta droga têm sido observados em todas as fases da doença, porém com maior frequência na fase acelerada e crise blástica. Na fase acelerada, 29% dos pacientes não alcançam remissão hematológica e outros 50% recaem após uma resposta inicial com imatinibe (TALPAZ et al., 2002). Na crise blástica mielóide, 69% dos pacientes não entram em remissão e cerca de 61% recaem após resposta inicial com este medicamento (SAWYERS et al., 2002). Um percentual pequeno (menos de 10%) dos pacientes em fase crônica cai na vigência do uso do mesilato de imatinibe (KANTARJIAN et al., 2002 b).

Os mecanismos de resistência são heterogêneos e compreendem: amplificação do gene BCR-ABL e de sua transcrição, mutações adquiridas levando a substituição de aminoácidos em sítios importantes para a ligação do mesilato de imatinibe.

Em um estudo de 350 pacientes tratados com mesilato de imatinibe, foram investigados os mecanismos de resistência em 72 pacientes primariamente resistentes ou que apresentavam recaída após resposta inicial. Um mecanismo molecular associado com a resistência foi encontrado em 7 de 23 pacientes com resistência primária e 37 de 49 pacientes em recaída. A Tabela 7 mostra os principais resultados deste estudo (HOCHHAUS, 2003).

TABELA 7 - MECANISMOS DE RESISTÊNCIA AO MESILATO DE IMATINIBE.

MECANISMO	RESISTÊNCIA PRIMÁRIA	RECAÍDA	TOTAL
Amplificação genômica do BCR-ABL	2/7	0/25	2/32
Expressão aumentada de transcritos	3/18	4/37	7/55
Mutação do sítio de ligação do ATP	0/23	29/49	29/72
Evolução clonal	5/9	14/27	19/36
Nenhum mecanismo detectado	15	12	27

FONTE: Hochhaus, A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinibe. **Seminars in Hematology**, v.40, n. 2, p. 69-79, 2003. Suplemento.

Recentemente, vários investigadores descreveram mutações que afetam a ligação do imatinibe. Estas mutações estão agrupadas em quatro regiões:

- Alça P: região altamente conservada responsável pela ligação do fosfato (aminoácidos 248-256);
- T315: região responsável em parte pela inibição seletiva do gene ABL pelo imatinibe;
- Entre a região M343 e F359;
- Na alça de ativação, resultando numa conformação ativada do ABL resistente ao imatinibe.

A freqüência destas mutações é variável e em pelo menos um estudo houve alto índice de mutação no resíduo 315 (SCHINDLER, 2000).

Estas mutações são relativamente comuns em pacientes com LMC em fase avançada que respondem inicialmente ao mesilato de imatinibe e recaem em seguida, e são raramente vistas nos pacientes primariamente resistentes.

Em seis pacientes resistentes sem a presença de mutações, a proporção do substrato CRKL fosforilado não alcançava 30% ao momento da resistência; em dois deles havia evolução clonal. Isto indica que pode ocorrer resistência mesmo na presença de inibição do BCR-ABL. No entanto, as bases genéticas das alterações citogenéticas adicionais são em sua maior parte desconhecidas, o que dificulta a elucidação destes casos. A análise da expressão gênica pode ajudar a detectar aberrações moleculares capazes de induzir resistência.

2.9 A PROPÓSITO DE UM ALGORITMO

Há vários anos se discute um algoritmo de tratamento para a leucemia mielóide crônica. A alta mortalidade relacionada ao procedimento do transplante alogênico e seu acesso restrito (idade, inexistência de doador compatível) se contrapunham ao fato de ser esta a única modalidade de tratamento sabidamente curativa. Postergar o transplante era postergar o risco, porém também significava reduzir a taxa de sucesso do procedimento. A baixa eficácia do alfa-interferon, a persistência de doença residual mínima em quase todos os casos (detecção do gene BCR-ABL por PCR) e seus incômodos efeitos colaterais eram colocados ao lado de seu baixo risco, da sua possibilidade de acesso mesmo aos indivíduos mais idosos e do registro de pacientes com longa sobrevida após resposta citogenética maior. A ausência de estudos prospectivos randomizados dificultava qualquer conclusão definitiva. A identificação de fatores prognósticos e a elaboração de índices que procuravam estimar o tempo de progressão e de sobrevida eram tentadas com o objetivo de prover mais elementos para esta discussão.

Uma abordagem sugerida foi de basear-se na idade, disponibilidade de doador e índice de Sokal para a indicação do tratamento: pacientes com idade menor que 40 anos seriam submetidos a transplante alogênico no primeiro ano de diagnóstico. Pacientes entre 40 e 50 anos com doador familiar compatível seriam submetidos a transplante alogênico consangüíneo. Aqueles sem doadores seriam separados pelo índice de Sokal: pacientes com risco alto iriam a transplante alogênico não consangüíneo, aqueles com baixo risco deveriam tentar interferon e, para pacientes com risco intermediário, ambas as opções seriam razoáveis. Pacientes com mais de 50 anos de idade, sem doador ou para os quais tratamento paliativo seria mais apropriado, deveriam tentar um curso de 12 meses de alfa-interferon (LEE et al., 1998).

Um grupo de especialistas em leucemia mielóide crônica se reuniu na tarefa de desenvolver uma análise baseada em evidência acerca do efeito do bussulfan, hidroxiuréia, interferon e transplante alogênico de medula óssea no tratamento de pacientes com leucemia mielóide crônica em fase crônica. As conclusões mais importantes foram: a inexistência de estudos prospectivos que comparassem

transplante alogênico ao alfa-interferon e por conseguinte a ausência de evidência de que o primeiro fosse a melhor opção terapêutica para a maior parte dos pacientes; o transplante alogênico deveria ser indicado apenas para indivíduos mais jovens, com fatores prognósticos adversos, dentro do primeiro ano de diagnóstico. Os demais pacientes receberiam antes um curso de interferon alfa. Dada a complexidade da questão e as divergentes opiniões ainda existentes, na ausência de estudos capazes de solucionar estas dúvidas, os pacientes deveriam ser devidamente informados dos riscos e benefícios envolvidos em ambos os procedimentos para que pudessem participar de forma mais ativa da decisão terapêutica (SILVER et al., 1999).

O surgimento do mesilato de imatinibe veio tumultuar ainda mais este confuso quadro. Sua altíssima eficácia, boas tolerabilidade e biodisponibilidade oral rapidamente o inseriram no contexto da discussão acima, fortalecido pelos dados dos estudos clínicos recentes.

Duas propostas eram a este tempo veiculadas: a primeira de que todos os pacientes com leucemia mielóide crônica deveriam receber mesilato de imatinibe com terapia inicial. No caso de falha poderia se considerar o transplante de medula óssea alogênico. A segunda, um ponto de decisão no momento do diagnóstico: pacientes com idade menor que 40 anos com doador familiar compatível ou pacientes menores de 30 anos com doador não consangüíneo totalmente compatível em nível molecular iriam para transplante. Estes limites de idade seriam reduzidos em 10 anos para paciente com baixo risco (segundo Hasford).

Ainda na segunda proposta, para os pacientes cuja indicação de transplante seja incerta (pacientes acima dos limites de idade citados) ou para aqueles que certamente não são candidatos ao transplante, um curso inicial de tratamento com mesilato de imatinibe seria recomendado (GOLDMAN; DRUKER, 2001).

A mortalidade relacionada ao transplante e os excelentes resultados recentemente publicados do uso do mesilato de imatinibe em pacientes com LMC recém diagnosticada, fortaleceram aquela droga como tratamento inicial para pacientes com leucemia mielóide crônica (PEGGS; MACKINNON, 2003). Entretanto, pesam ainda sobre estas recomendações a ausência de longo período de acompanhamento destes pacientes, os relatos de resistência à droga, o ainda

reduzido número de remissões moleculares completas (ausência de transcritos BCR-ABL detectáveis por “nested- PCR”) com mesilato de imatinibe e a inexistência até o momento de estudos comparativos entre estas duas modalidades.

A despeito destas considerações, o mesilato de imatinibe está definitivamente inserido em papel de destaque no algoritmo de tratamento da leucemia mielóide crônica.

3 OBJETIVOS DO ESTUDO

- Avaliar a resposta ao tratamento com mesilato de imatinibe em 98 pacientes com leucemia mielóide crônica em suas diferentes fases de evolução. Proceder a esta avaliação nos seguintes níveis: resposta hematológica, citogenética e molecular;
- Estimar a taxa de letalidade e sobrevida nos diferentes grupos estudados;
- Avaliar a prevalência e gravidade dos efeitos colaterais da medicação em estudo;
- Investigar a influência dos seguintes fatores na resposta citogenética maior, no desfecho clínico (vivo ou óbito) e na sobrevivência: idade, sexo, raça, fase da doença, tempo decorrido do diagnóstico ao início do tratamento, presença de alterações citogenéticas adicionais ao cromossomo Ph no início e no curso do tratamento, uso prévio de interferon, desenvolvimento de toxicidade hematológica e não hematológica, dosagem inicial de hemoglobina (g/dL), leucócitos e plaquetas (μL), tamanho do baço (cm abaixo do rebordo costal esquerdo), percentual de basófilos e blastos em sangue periférico no início do tratamento.
- Investigar a influência da resposta citogenética no desfecho (vivo ou óbito) e na sobrevivência

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica com presença do cromossomo Philadelphia (Ph) ou do gene BCR-ABL, em fase crônica da doença e que apresentassem:
 - intolerância ao alfa- interferon: definida como ocorrência documentada de toxicidade não hematológica de grau maior ou igual a 3 por mais de duas semanas durante o tratamento;

- resistência hematológica ao alfa-interferon: definida como falha em atingir resposta hematológica completa após o uso de pelo menos seis meses deste medicamento;

- refratariedade hematológica ao alfa-interferon: definida como aumento da contagem de leucócitos em 100% ou níveis acima de 20.000/ μ L, durante o tratamento;

- resistência citogenética ao alfa interferon: definida como citogenética de medula óssea com 65% ou mais de metáfases positivas para o cromossomo Ph após um período mínimo de um ano de tratamento;

- refratariedade citogenética ao alfa-interferon: definida como aumento de no mínimo 30% das células Ph positivas na citogenética de medula óssea, durante o tratamento.

- Pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica com presença do cromossomo Philadelphia ou do gene BCR-ABL, em fase acelerada, definida pela presença de quaisquer das seguintes alterações : baço maior que 10 cm a partir do rebordo costal esquerdo, contagem de plaquetas $< 100.000/\mu$ L, basófilos $>$ ou $=$ a 20% em sangue periférico ou medula óssea, blastos $>$ ou $=$ a 15% em sangue periférico ou medula óssea, blastos + promielócitos $>$ ou $=$ a 30% em sangue periférico ou medula óssea, existência de qualquer alteração adicional ao cromossomo Ph único;
- Pacientes com diagnóstico de Leucemia Mielóide Crônica com presença do cromossomo Philadelphia ou do gene BCR-ABL, que estivessem em crise blástica linfóide ou mielóide, definidas pela presença de 30% ou mais blastos em medula óssea ou sangue periférico.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes do sexo feminino grávidas ou em idade fértil sem resultado negativo do teste de gravidez (β -HCG) imediatamente antes do início do estudo;
- Níveis séricos de bilirrubina e creatinina, AST e ALT maiores que duas vezes o limite superior da normalidade;
- Pacientes com ECOG $>$ ou $=$ a 3;

- Pacientes que receberam bussulfan no período de seis semanas anteriores ao primeiro dia do estudo;
- Pacientes que receberam citarabina ou alfa-interferon nos 14 dias anteriores ao primeiro dia do estudo;
- Pacientes com problemas cardíacos grau 3 ou 4, conforme definição da Associação Americana de Cardiologia de Nova York.

4.3 TRATAMENTO

Os pacientes em fase crônica foram tratados com 400 mg de mesilato de imatinibe, administrado por via oral em dose única diária, junto com a maior refeição do dia. Em caso de falha de resposta hematológica em três meses ou citogenética aos 12 meses, a dose poderia ser escalonada até 800 mg ao dia, divididos em duas tomadas ao dia, com as refeições.

Na ocorrência de toxicidade hematológica maior que grau 3, o medicamento era interrompido até que houvesse regressão para no mínimo grau 2. Se a toxicidade persistisse por mais de duas semanas ou se houvesse recorrência, a dose era reduzida para 300 mg. Do contrário, a dose total era reinstituída. No caso de toxicidade não hematológica moderada (grau 2) por mais de dois dias, o medicamento era descontinuado até regressão para grau menor ou igual a 1 (toxicidade leve ou ausente) e reinstituído na dose de 400 mg. Na recorrência de toxicidade grau 2, a dose era reduzida para 300 mg. Se ocorresse toxicidade não hematológica grave ou potencialmente fatal (grau 3 ou 4 respectivamente), o medicamento era descontinuado até a regressão para grau 1 ou resolução completa. A dose reinstituída seria então de 300 mg.

Os pacientes com fase acelerada ou crise blástica foram tratados com dose inicial de 600 mg ao dia, administrados por via oral em dose única junto com a maior refeição do dia. Em caso de falha de resposta hematológica aos três meses ou citogenética após um ano de tratamento a dose era escalonada até 800 mg ao dia. Só pacientes com neutropenia grau 4 por período superior a duas semanas eram avaliados para redução de dose ou suspensão do medicamento. Estes indivíduos eram submetidos à biópsia de medula óssea para avaliação da celularidade e

leucemia residual. Na ocorrência de medula hipocelular (celularidade < 10%), sem células jovens, o medicamento era suspenso até recuperação para grau menor ou igual a 1 e depois reiniciado na dose de 400 mg. Se a celularidade fosse maior que 10 %, sem células jovens, a dose era reduzida para 400 mg e se fossem observados blastos, o medicamento era mantido na dose de 600 mg.

No caso de toxicidade não hematológica grau 2 o medicamento era interrompido até regressão para grau menor ou igual a 1 e reinstituída dose total de 600 mg se essa regressão ocorresse em menos de duas semanas. Do contrário, ou se houvesse recorrência do quadro a dose reinstituída era de 400 mg ao dia. Na presença de toxicidade grave o mesilato de imatinibe era descontinuado até a melhora do quadro (grau 1 ou ausência de toxicidade), quando o paciente passava a tomar a dose de 400 mg ao dia.

Foram utilizados no estudo os critérios de toxicidade comuns do NCI/NIH (*National Cancer Institute/National Institute of Health*).

4.4 AVALIAÇÃO CLÍNICA E LABORATORIAL

Todos os pacientes foram avaliados semanalmente no primeiro mês de uso do mesilato de imatinibe para verificar a presença de efeitos adversos. A partir de então a avaliação era realizada mensalmente ou de acordo com o julgamento do médico assistente.

Os exames laboratoriais realizados nas avaliações eram: hemograma, contagem de plaquetas, uréia, creatinina, ácido úrico, bilirrubina total, fosfatase alcalina, AST (TGO), ALT (TGP) e LDH.

Aspirado, biópsia e citogenética de medula óssea foram realizados a cada seis meses para avaliação da resposta.

Biópsia de medula óssea para avaliação de celularidade e doença residual foi realizada nos pacientes com neutropenia grau 4 por período maior que duas semanas como exposto na seção anterior.

Nos pacientes que obtiveram resposta citogenética completa, foi realizada pesquisa do gene BCR- ABL através da técnica de “nested RT-PCR” e quantificado o número de transcritos utilizando moléculas competidoras em concentrações

determinadas. O resultado foi expresso em percentual na forma da razão BCR-ABL/ABL.

4.5 DEFINIÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO

Resposta hematológica completa foi definida como contagem de leucócitos $<$ ou $= 10.000/\mu\text{L}$, contagem de plaquetas $<$ ou $= 450.000/\mu\text{L}$ e $> 100.000/\mu\text{L}$, normalização da fórmula leucocitária e desaparecimento da esplenomegalia.

Resposta hematológica parcial foi definida como ausência de evidência de leucemia, porém persistência de citopenias residuais (leucócitos $< 3.000/\mu\text{L}$, plaquetas $< 100.000/\mu\text{L}$ e nível de hemoglobina $< 8 \text{ g/dL}$).

Ausência de resposta hematológica foi definida como persistência de leucocitose, escalonamento, trombocitose, basofilia ou esplenomegalia.

Resposta citogenética completa foi definida como ausência de metáfases com cromossomo Ph.

Resposta citogenética parcial foi definida como presença de um a 35% de metáfases positivas para o cromossomo Ph.

Resposta citogenética maior compreende as respostas parciais e completas (zero a 35% de metáfases com Ph).

Resposta citogenética menor foi definida como 36% a 95% de metáfases Ph positivas.

Ausência de resposta citogenética foi definida como mais de 95% de metáfases com cromossomo Ph.

Resposta molecular completa foi definida como ausência de identificação do gene BCR-ABL pela técnica de RT-PCR.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi dirigida à pesquisa das variáveis que influenciaram a resposta citogenética maior e a sobrevida.

A estimativa de sobrevida foi calculada utilizando o método de Kaplan e Meier.

A sobrevida global foi definida como o tempo de sobrevivência desde o diagnóstico até o óbito do paciente ou data da última avaliação clínica.

Para comparação entre as curvas de sobrevida foi utilizado o método de log-rank.

Para determinação dos fatores de risco para sobrevida e resposta citogenética maior foi calculado o risco relativo. Para comparação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste de Fisher com nível de significância de 5% ($p=0,05$) e intervalo de confiança de 95%. Para comparação entre dois grupos foi usado o teste de Mann-Whitney.

Foi utilizado o programa estatístico STATA versão 7.0 para realização da análise multivariada. Para determinar os fatores de risco independentes para o desfecho clínico e resposta citogenética maior, foi utilizado o método de regressão logística. Para análise dos fatores de risco para sobrevivência, foi utilizado o modelo de Cox (*Proportional Hazards Model*).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

Um total de 98 pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica foram incluídos no estudo no período de outubro de 2000 a janeiro de 2003. As principais características dos mesmos estão resumidas na Tabela 8. Foram incluídos 28 pacientes em fase crônica, 55 pacientes em fase acelerada e 15 pacientes em crise blástica. Apenas um paciente foi excluído, após sete dias, por retirada do consentimento, mas este paciente foi incluído na análise estatística por intenção de tratamento.

Eram 56 pacientes do sexo masculino e 42 do sexo feminino. A mediana de idade para todo o grupo foi de 44 anos (variando de 10 a 81). No momento da análise a mediana do tempo de seguimento foi de 545+ dias (variação de sete a 862 dias). Para os pacientes em fase crônica, o tempo de seguimento variou de 485 a 862+ dias (mediana de 684+). Para o grupo em fase acelerada de doença a mediana do tempo de acompanhamento foi de 525+ dias (variação de 10 a 848+). Dentre os pacientes em crise blástica, a mediana do tempo de seguimento foi de 60 dias (variação de 7-180).

Ainda considerando todo o grupo, havia 38 pacientes com baço maior ou igual a 10 cm (medidos a partir do rebordo costal esquerdo), 18 pacientes mais de 15% de blastos em sangue periférico, 10 pacientes com mais de 20% de basófilos em sangue periférico e 40 pacientes com citogenética inicial evidenciando alterações adicionais ao cromossomo Ph único. A mediana do tempo de diagnóstico ao início do estudo foi de 36 meses, variando de três a 229 meses.

Onze pacientes foram incluídos no estudo por recaída após transplante de medula óssea (10 após transplante alogênico e um após transplante autólogo), sendo que cinco pacientes apresentaram recaída em fase crônica, um paciente em crise blástica e cinco pacientes apresentaram recaída em fase acelerada da doença. Oito destes pacientes receberam ainda infusão de linfócitos do doador anteriormente e/ou concomitantemente ao tratamento com mesilato de imatinibe.

Os pacientes em fase crônica estavam distribuídos da seguinte forma: seis pacientes com intolerância ao alfa- interferon, e 22 pacientes apresentavam resistência ou refratariedade a este medicamento.

Os pacientes com fase acelerada apresentavam-se distribuídos segundo os seguintes critérios: baço $>$ ou $=$ a 10 cm do rebordo costal esquerdo (29 pacientes) alteração adicional ao cromossomo Ph único (28 pacientes), basófilos $>$ ou $=$ 20 % em sangue periférico ou medula óssea (8 pacientes), blastos $>$ ou $=$ 15% em sangue periférico ou medula óssea (4 pacientes), contagem de plaquetas/ $\text{mm}^3 <$ 100.000 (11 pacientes).

TABELA 8 - CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES DO ESTUDO

	FASE CRÔNICA (N=28)	FASE ACELERADA (N=55)	CRISE BLÁSTICA (N=15)	TOTAL (N=98)
IDADE (anos)				
Mediana (variação)	49 (23-66)	44 (10-81)	42 (21-70)	44 (10-81)
SEXO				
Masculino	12	33	11	56
Feminino	16	22	4	42
RAÇA				
Caucasianos	22	33	9	64
Negros	0	1	1	2
Pardos	6	21	5	29
ESPLENOMEGALIA (cm)				
Presença	2	38	11	51
> ou = 10	0	29	9	38
LEUCÓCITOS x 10⁹ /L				
Mediana (variação)	8,05 (3,8 -24,4)	17,2 (0,9 - 368)	24,5 (0,8-156)	13,45 (0,8-68)
BLASTOS EM SP (%)				
Mediana (variação)	0 (0-1)	0 (0-28)	52 (0-76)	0 (0-76)
> ou = a 15	0	4	14	18
BASÓFILOS EM SP (%)				
Mediana (variação)	0 (0-8)	4 (0-36)	4 (0-25)	2 (0-36)
> ou = 20%	0	8	2	10
HEMOGLOBINA (g/dL)				
Mediana (variação)	13,45 (9,7-16,7)	11,65 (5,0-16,4)	8,7 (5,1-13,0)	12,2 (5,0-16,7)
PLAQUETAS X 10⁹/L				
Mediana (variação)	270 (98 -957)	330 (13 – 1.575)	61 (4-486)	258(4-1.575)
< 100.000	1	11	8	20
CITOGENÉTICA				
Ph+	28	54	15	96
Alterações adicionais	3	28	9	40
Ph ⁻ BCR-ABL +	0	1	0	1
TRATAMENTO PRÉVIO				
Alfa- interferon	28	28	7	63
Bussulfan	0	5	2	7
Transplante de medula óssea	5	5	1	11
TEMPO DE DIAGNÓSTICO (meses)				
Mediana (variação)	31,5 (11-120)	43 (3-120)	24 (7-229)	36 (3-229)
Até 12	1	5	4	10
13-24	8	10	4	22
> 24	19	40	7	66

NOTAS: FC = fase crônica; FA = fase acelerada; CB = crise blástica; SP = sangue periférico; MO: medula óssea.

5.2 EFICÁCIA DO MESILATO DE IMATINIBE

A resposta ao tratamento e a sobrevida foram inicialmente analisados considerando a fase da doença em que os pacientes se encontravam.

Dos 28 pacientes incluídos em fase crônica, todos (100%) apresentaram resposta hematológica, sendo que 24 (86%) obtiveram resposta completa e quatro (14%), resposta parcial. A mediana do tempo para alcançar a resposta hematológica foi de 21 dias (variação: 15 a 30 dias). A mediana de duração da resposta hematológica foi de 677+ dias, variando de 210 a 847+ dias. Em 25 dos 28 pacientes foi possível avaliar a resposta citogenética e esta foi obtida em 20 pacientes (71%). Resposta citogenética maior foi observada em 19 pacientes (68%), sendo parcial em dois (7%) e completa em 17 (61%). Resposta menor foi vista em um paciente (4%). Cinco pacientes (18%) não apresentaram resposta citogenética. A duração mediana da resposta citogenética foi de 15+ meses (variação de seis a 24 meses).

Foi realizada RT-PCR quantitativa para o gene BCR-ABL em 14 dos 17 pacientes (82%) que apresentavam resposta citogenética completa. O resultado foi fornecido em percentual, através da razão BCR-ABL/ ABL. As medianas dos valores obtidos no momento, após três e seis meses da remissão citogenética foram respectivamente de 0,385% (variação: 0-11,6%), 0,58% (variação de 0-15,4%) e 0,06% (0-5,8%). Em sete pacientes (25%), não foi detectado este gene (remissão molecular). As Figuras 6 e 7 demonstram os diversos resultados deste teste nos pacientes em fase crônica que obtiveram resposta citogenética completa no decorrer do estudo.

FIGURA 6 - ANÁLISE MOLECULAR DO GENE BCR-ABL POR RT-PCR EM PACIENTES COM LMC EM FASE CRÔNICA APÓS RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA. A LINHA CENTRAL INDICA A MEDIANA.

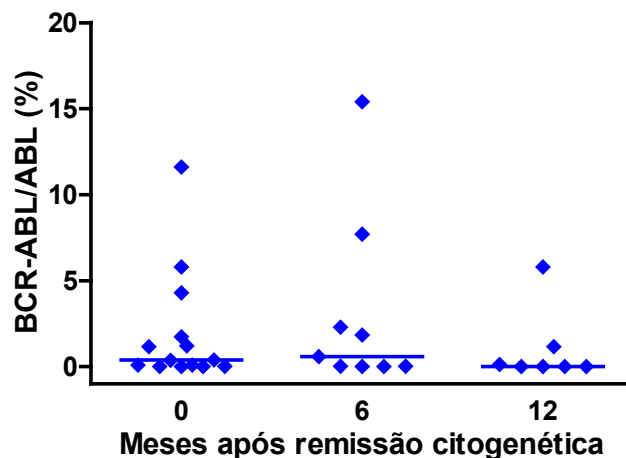
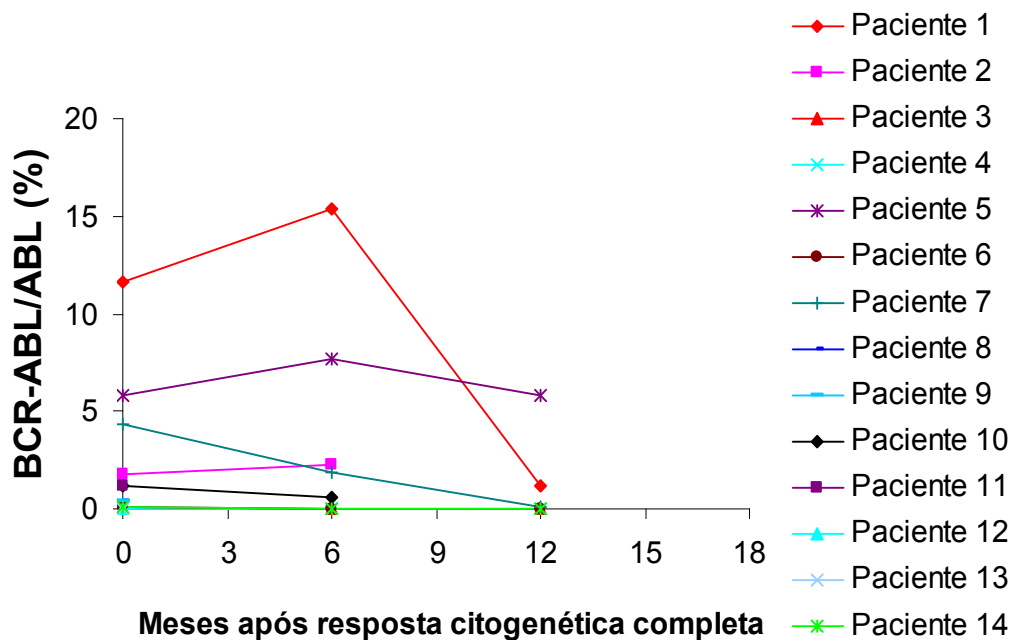


FIGURA 7 - EVOLUÇÃO DA RESPOSTA MOLECULAR DURANTE O TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE NOS PACIENTES EM FASE CRÔNICA COM RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA.



Entre os 55 pacientes em fase acelerada, 52 (94%) apresentaram resposta hematológica, compreendendo 26 (47%) que obtiveram resposta completa e 26 (47%) que obtiveram resposta parcial. Três pacientes (5%) não apresentaram resposta. Um paciente só obteve resposta completa após aumento da dose para 800 mg. A mediana do tempo para alcançar a resposta hematológica foi de 21 dias (variação de 14 a 118 dias). A mediana de duração da resposta hematológica foi de 494+ dias, variando de 15 a 829+ dias. Foi possível avaliar a resposta citogenética em 42 pacientes (76%) e esta foi obtida em 25 pacientes (45%). Resposta citogenética maior foi observada em 18 pacientes (33%), sendo parcial em cinco (9%) e completa em 13 (24%). Resposta menor foi vista em nove pacientes (16%). Dezesesseis pacientes (29%) não apresentaram resposta citogenética. A duração mediana da resposta citogenética foi de 13+ meses (variação de dois a 24+).

Foi realizada RT-PCR quantitativa para o gene BCR-ABL em oito dos 13 pacientes (62%) que apresentavam resposta citogenética completa. O resultado foi fornecido em percentual, através da razão BCR-ABL/ ABL. As medianas dos valores obtidos no momento, após três e seis meses da remissão citogenética foram respectivamente de 2,12% (variação: 0-8,7%), 0,058% (variação: 0-0,65%), 0,24% (0-1,16%). Em dois pacientes (9%), houve remissão molecular. As figuras 8 e 9 demonstram os resultados de RT-PCR quantitativa, obtidos nos pacientes em fase acelerada com resposta citogenética completa no decorrer do estudo.

Dos 15 pacientes em crise blástica, dois (13%) apresentaram resposta hematológica completa, oito (54%) apresentaram resposta hematológica parcial e quatro pacientes (27%) não apresentaram resposta. Em um paciente não foi possível avaliar a resposta hematológica. O tempo mediano para resposta hematológica foi de 21 dias, variando de sete a 70 dias. A mediana de duração da resposta hematológica foi de 38+ dias, variando de sete a 120+ dias. Realização de citogenética de seguimento foi possível em apenas quatro pacientes (27%) aos três meses de tratamento. Nenhum destes apresentou resposta.

Foi necessário aumento de dose em três pacientes em fase crônica (11%), 26 pacientes em fase acelerada (47%) e em 10 pacientes em crise blástica (67%).

A Tabela 9 demonstra os dados da eficácia do mesilato de imatinibe neste grupo de pacientes.

TABELA 9 - EFICÁCIA DO MESILATO DE IMATINIBE.

RESPOSTA	FASE CRÔNICA (%) N = 28	FASE ACCELERADA (%) N = 55	CRISE BLÁSTICA (%) N = 15
Resposta hematológica	28(100)	52(94)	66 (29)
Completa	24(86)	26(47)	2(13)
Parcial	4(14)	26(47)	8(54)
Sem resposta	0(0)	3 (5)	4(27)
Não avaliável	0(0)	0(0)	1(7)
Resposta citogenética	20(72)	25 (45)	0(0)
Completa	17(60)	13(24)	0 (0)
Parcial	2(7)	5 (9)	0 (0)
Menor	1(4)	9(16)	0 (0)
Sem resposta	5(18)	16(29)	4(27)
Não avaliável	3(11)	12(22)	11(73)

5.3 ANÁLISE DA SOBREVIDA

Dos 98 pacientes iniciais, 63 (64%) permaneceram vivos até a presente análise, sendo 27 pacientes em fase crônica e 36 pacientes em fase acelerada. A mediana de sobrevida foi de 545+ dias (variando de sete a 862 dias)

Para os pacientes em fase crônica a mediana de sobrevida foi de 684+ dias, variando de 485 a 862 dias. A estimativa de sobrevida em dois anos foi de 96%.

A mediana de sobrevida para pacientes em fase acelerada foi de 535+ dias, com variação de 10 a 848 dias. A sobrevida estimada em dois anos para este grupo de pacientes foi de 36%.

Todos os pacientes em crise blástica foram a óbito num tempo mediano de 60 dias, variando de 15 a 180 dias.

As Figuras 10 e 11 demonstram as curvas de sobrevida para todo o grupo e segundo a fase de doença, respectivamente.

As principais causas de óbito estão listadas na Tabela 10.

TABELA 10 - CAUSAS DE ÓBITO

CAUSAS DE ÓBITO	FC (%)	FA (%)	CB (%)	TOTAL (%)
Progressão	1 (1)	14 (14)	14 (14)	29 (29)
Sangramento	0 (0)	1(1)	0 (0)	1(1)
Infecção	0 (0)	4 (4)	1 (1)	5 (5)

NOTAS: FC = fase crônica; FA = fase acelerada; CB = crise blástica.

FIGURA 10 -CURVA DE SOBREVIDA DO GRUPO DE PACIENTES COM LMC TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE.

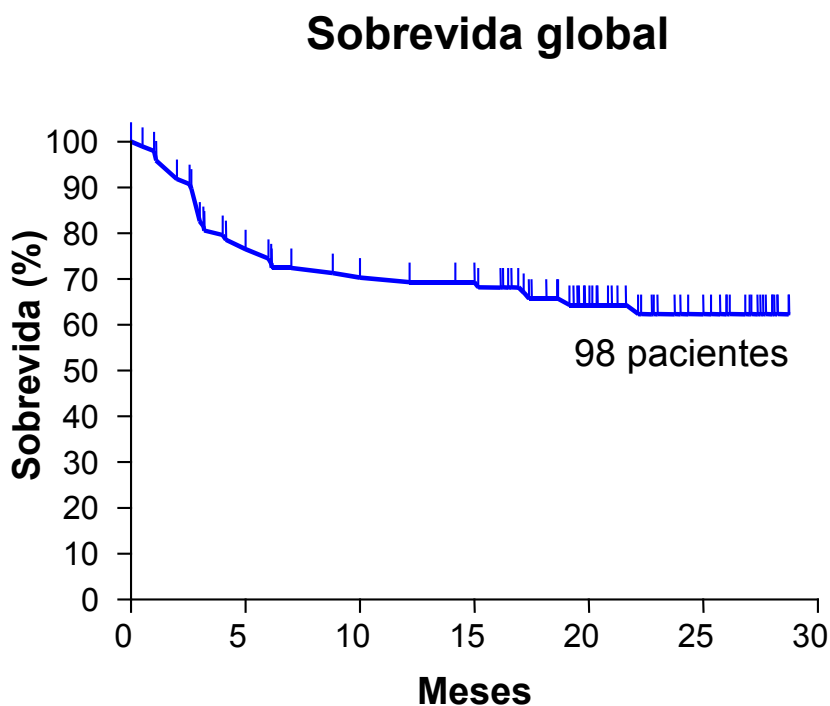
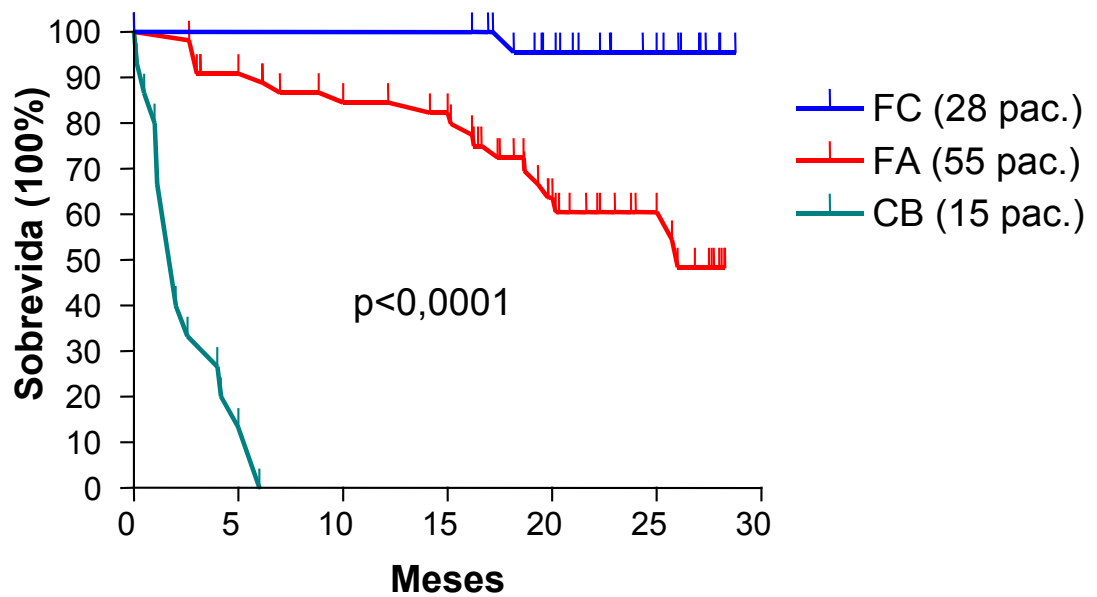


FIGURA 11 -CURVA DE SOBREVIDA DO GRUPO DE PACIENTES COM LMC TRATADOS COM MESILATO DE IMATINIBE, DIVIDIDOS POR FASE DA DOENÇA



5.4 FATORES DE RISCO PARA O DESFECHO CLÍNICO, SOBREVIVÊNCIA E RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR

Na análise univariada, os fatores que influenciaram negativamente a sobrevivência foram: presença de baço palpável, ausência de tratamento prévio com alfa interferon, fase avançada de doença (acelerada ou blástica), presença de alterações adicionais ao cromossomo Ph, detectadas ao início ou durante o curso do tratamento, presença de qualquer grau de citopenia durante o tratamento, presença de toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 durante o tratamento, presença de anemia ao início do tratamento (Hb < 12,0 g/dL), número de leucócitos iniciais maior ou igual a 8.000/ μ L, número de plaquetas iniciais menor que 100.000/ μ L, presença de basófilos em sangue periférico, presença de blastos em sangue periférico, tempo de diagnóstico maior que 18 meses.

Os fatores prognósticos independentes que influenciaram negativamente o desfecho clínico (vivo ou óbito) foram: fase avançada de doença e ausência de resposta citogenética maior. Quando excluímos do modelo a presença de resposta citogenética maior, os fatores prognósticos que influenciaram de forma independente a sobrevida foram: nível de hemoglobina < 9,1 g/dL; fase avançada da doença e grau de toxicidade hematológica maior ou igual a 3. O nível de hemoglobina foi significativamente maior para os pacientes que permaneciam vivos, quando comparado aos óbitos (figura 12).

Na análise dos fatores de risco para sobrevida utilizando o modelo de Cox, foram encontradas as seguintes variáveis independentes: presença de resposta citogenética maior e presença de doença em fases avançadas (figura 13).

Na análise univariada, os fatores de risco que influenciaram a obtenção de resposta citogenética maior foram: raça caucasiana, presença de baço palpável no momento do início do estudo, fase avançada de doença (fase acelerada ou crise blástica), presença de alterações citogenéticas adicionais ao cromossomo Ph único no curso do tratamento, toxicidade hematológica grau 3 ou 4 no decorrer do tratamento, hemoglobina inicial menor que 8,0 g/dL, número de leucócitos iniciais maior 10.000/ μ L, contagem de plaquetas menor que 100.000/ μ L, basófilos em sangue periférico maior que 5% no início do tratamento, presença de blastos em sangue periférico, tempo de diagnóstico maior que 18 meses,

Na análise multivariada utilizando regressão logística, as variáveis independentes que influenciaram negativamente a obtenção de resposta citogenética maior foram: presença de blastos em sangue periférico, desenvolvimento de toxicidade hematológica grau 3 e 4, tempo de diagnóstico maior que 18 meses e presença de idade menor que 30 anos.

As Tabelas 11, 12, 13 e 14 demonstram os resultados da análise estatística.

TABELA 11 - ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR.

FATORES DE RISCO	ANÁLISE UNIVARIADA			ANÁLISE MULTIVARIADA		
	P	RR	IC	P	OR	IC
Hb ≤ 12,0	0,0008	2,70	1.37- 5.32	NS	NS	NS
Leucócitos > 10.000/μL	0,0340	1,80	1.04- 3.10	NS	NS	NS
Plaquetas < 100.000/μL	0,0009	1,81	1.34-2.46	NS	NS	NS
Basófilos ≥ 5%	0,0119	1,88	1.20- 2.95	NS	NS	NS
Presença de blastos	P<0.0001	2,87	1.84- 4.45	0,000	28,80	4,9-168,1
Presença de baço	0,0119	1,88	1.20- 2.95	NS	NS	NS
Raça caucasiana	0,0118	1,92	1.23- 3.01	NS	NS	NS
Tempo de diagnóstico ≥ 18 meses	0,0375	2,53	0.90- 7.09	0,007	29,31	2,5-340,6
Evolução clonal inicial	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Alterações citogenéticas adicionais durante o tratamento	0,0111	1,77	1.20- 2.61	NS	NS	NS
Uso prévio de interferon	0,0306	1,67	1.11- 2.51	NS	NS	NS
Idade > 30 anos	0,1041	0,59	0.37-0.94	0,008	0,05	0,007-0,5
Toxicidade hematológica grau 3 e 4	0,0003	2,63	1.50- 4.61	0,008	3,11	1,3-7,2
Toxicidade não hematológica grau 3 e 4	NS	NS	NS	NS	NS	NS
Fase avançada	0,003	2,67	1.27- 5.58	NS	NS	NS

NOTAS: NS: sem significância estatística; OR: razão de chances; RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança.

TABELA 12 - ANÁLISES UNIVARIADA E MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA O DESFECHO CLÍNICO (VIVO OU ÓBITO).

FATORES DE RISCO	ANÁLISE UNIVARIADA			ANÁLISE MULTIVARIADA		
	P	RR	IC (95%)	P	OR	IC (95%)
Hb ≤ 12,0	0,0244	2,03	1.38-2.97	NS	NS	NS
Leucócitos > 10.000/μL	0,0340	1,81	1.34-2.46	NS	NS	NS
Plaquetas < 100.000/μL	0,0009	1,80	1.04-3.10	NS	NS	NS
Evolução clonal inicial	0,3437	1,24	0.81-1.91	NS	NS	NS
Alterações citogenéticas adicionais durante o tratamento	0,0111	1,77	1.20-2.61	NS	NS	NS
Basófilos (%) em sp ≥ 5%	0,0119	1,88	1.20-2.95	NS	NS	NS
Blastos (%) em sp	<0.0001	2,87	1.84-4.45	NS	NS	NS
Baço inicial (cm)	0,0009	2,29	1.38-3.79	NS	NS	NS
Sexo	0,6442	1,13	0.69-1.84	NS	NS	NS
Raça	0,0118	1,92	1.23-3.01	NS	NS	NS
Tempo de diagnóstico ≥18 meses	0,0375	2,53	0.90-7.09	NS	NS	NS
Uso prévio de interferon	0,0306	1,67	1.11-2.51	0,006	0,065	0,009-0,44
Idade > 30 anos	0,1041	0,59	0.37-0.94	0,005	3,09	1,40-6,82
Toxicidade hematológica grau 3 ou 4	0,0003	2,63	1.50-4.61	NS	NS	NS
Toxicidade não hematológica grau 3 ou 4	0,6004	1,21	0.74-1.99	NS	NS	NS
Fase avançada	0,0030	2,67	1.27-5.58	0,014	12,73	1,65-97,71
Presença de RCM	<0.0001	16,55	2.31-118.2	0,013	14,80	1,74-125,49

NOTAS: NS = sem significância estatística; OR = razão de chances; RR = risco relativo; IC = intervalo de confiança.

TABELA 13 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA O DESFECHO CLÍNICO (VIVO OU ÓBITO), EXCLUINDO RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR

FATORES DE RISCO	ANÁLISE MULTIVARIADA: DESFECHO CLÍNICO		
	P	OR	IC (95%)
Hemoglobina inicial < 9,1 g/Dl	0,002	17,34	2,79-107,84
Fase avançada de doença	0,003	25,43	3,06- 211,07
Grau de toxicidade hematológica ≥ 3	0,047	2,36	1,01- 5,53

NOTAS: OR = razão de chances; IC = intervalo de confiança.

TABELA 14 - ANÁLISE MULTIVARIADA DE FATORES DE RISCO PARA SOBREVIVÊNCIA (MODELO DE COX)

FATORES DE RISCO	ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA (COX)		
	P	HR	IC (95%)
Fase avançada	0,000	11,69	2,26-18,63
Resposta citogenética maior	0,019	6,49	1,50-90,94

ABREVIATURAS: HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança.

FIGURA 12 - COMPARAÇÃO DO VALOR MEDIANO DE HEMOGLOBINA: VIVOS X ÓBITOS.

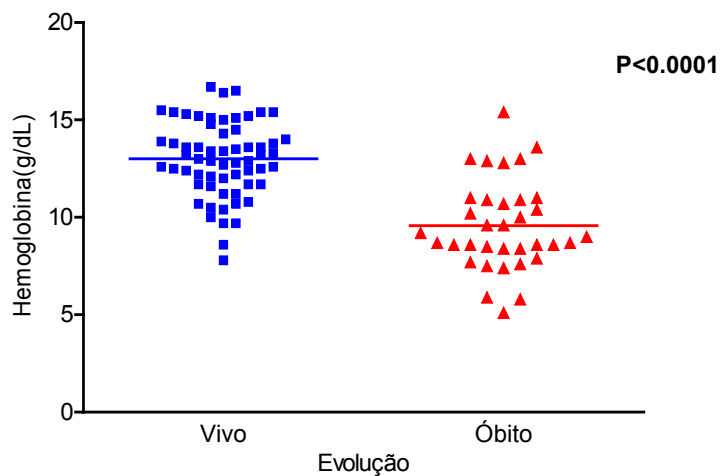
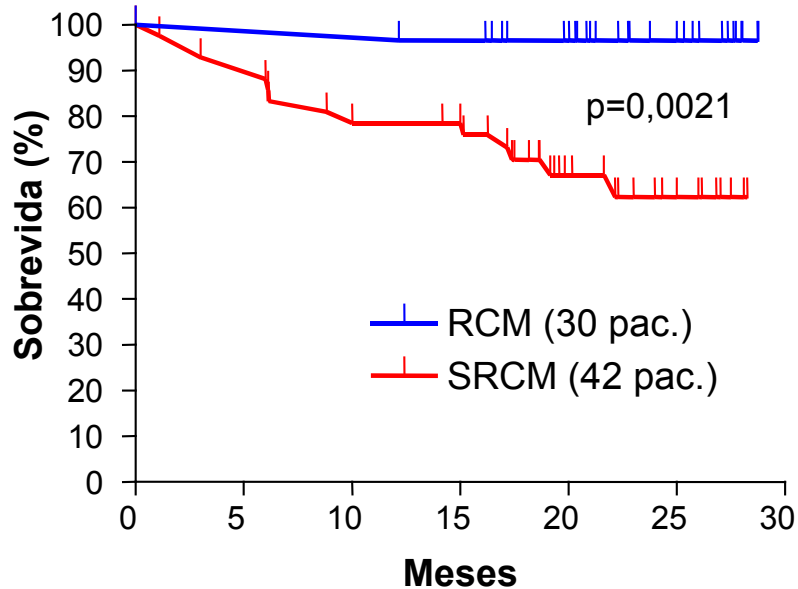


FIGURA 13 - SOBREVIDA DOS PACIENTES SEGUNDO A PRESENÇA (RCM) OU AUSÊNCIA DE RESPOSTA CITOGENÉTICA MAIOR (SRCM).



5.5 ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS ANTES E APÓS USO DO MESILATO DE IMATINIBE

Quarenta (41%), dos 98 pacientes apresentaram na citogenética inicial alteração clonal adicional ao cromossomo Ph. Os pacientes sem esta alteração apresentaram sobrevida estimada de 70% em dois anos enquanto que os com alteração clonal além do cromossomo Ph apresentaram sobrevida de 50% ($p=0.0379$). A mediana de sobrevida do último grupo foi de 522+ dias (30-843), e a do grupo que apresentava apenas Ph não foi alcançada. As alterações mais frequentes foram: cariótipo complexo (30%), duplo cromossomo Ph (25%), trissomia do cromossomo 8 (15%) e isocromossomo 17 (10%) (figura 14).

Citogenética de seguimento estava disponível em 70 dos 98 pacientes (71%). Vinte e um (30%) desenvolveram alterações citogenéticas adicionais no curso do tratamento. A sobrevida deste grupo foi de 54%, enquanto que o grupo que não desenvolveu estas alterações teve sobrevida estimada em 94% ($p = 0,0185$) (figura 15). Ambas as medianas de sobrevida não foram alcançadas. As alterações mais encontradas foram: duplo cromossomo Ph (28%), cariótipo complexo (28%), isocromossomo 17 (14%) e trissomia do cromossomo 8 (14%).

FIGURA 14 - SOBREVIDA SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE EVOLUÇÃO CLONAL NO INÍCIO DO TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE

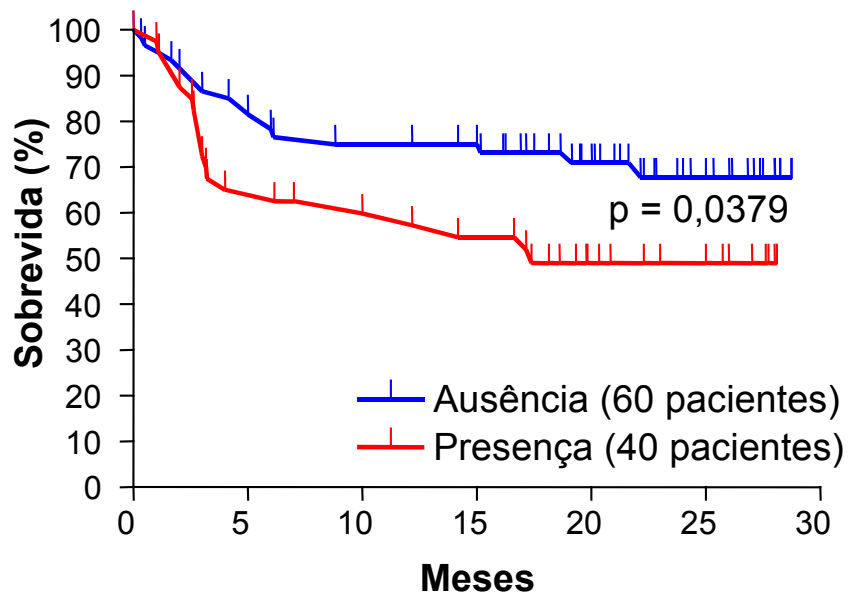
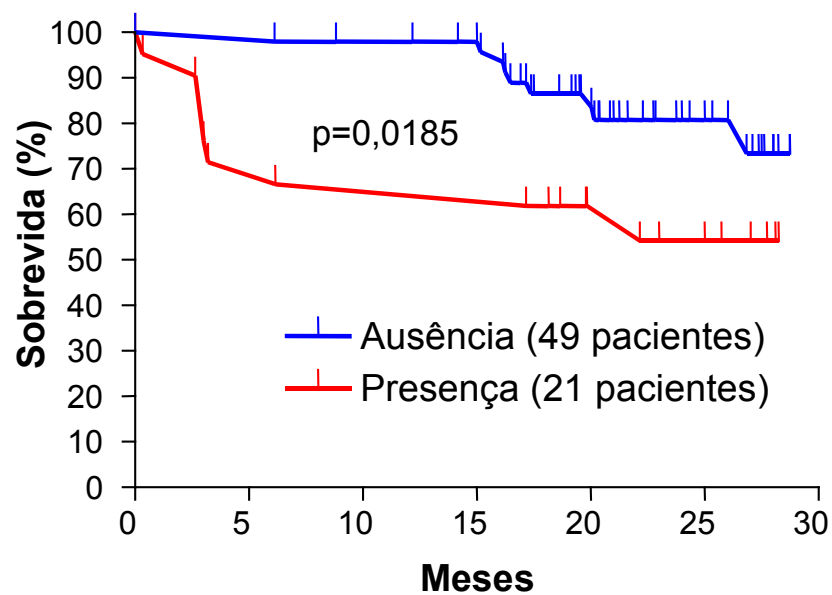


FIGURA 15- SOBREVIDA SEGUNDO A PRESENÇA OU AUSÊNCIA DE ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS ADICIONAIS NO CURSO DO TRATAMENTO COM MESILATO DE IMATINIBE



5.6 USO DE MESILATO DE IMATINIBE COMO TRATAMENTO DA RECAÍDA APÓS TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

Onze pacientes incluídos no estudo haviam recaído após transplante de medula óssea, sendo nove transplantes alogênicos, um singênico e um autólogo. O paciente que realizou transplante singênico permanece até o momento com resposta citogenética completa. O paciente que havia realizado transplante autólogo tinha citogenética negativa para o cromossomo Ph, porém BCR-ABL positivo por RT-PCR. Vem apresentando percentuais decrescentes da razão BCR-ABL/ABL.

Dos nove pacientes que haviam sido submetidos a transplante alogênico previamente, um recaiu em crise blástica, quatro em fase acelerada e os demais em fase crônica. Todos estes receberam previamente e de forma concomitante ao tratamento com imatinibe, infusão de linfócitos do doador em doses escalonadas (iniciando de 1×10^7 CD3/kg, 5×10^7 CD3/kg e 1×10^8 CD3/kg). O paciente em crise blástica apresentou resposta hematológica parcial, mas desenvolveu neutropenia grave e faleceu de complicação infecciosa. Dos pacientes em fase acelerada dois apresentaram resposta hematológica completa, um deles com resposta citogenética completa. Entretanto, ambos recaíram num período de 365 e 425 dias respectivamente. Os dois outros pacientes em fase acelerada apresentaram resposta hematológica parcial, porém sem resposta citogenética. Uma destas pacientes evoluiu com sarcoma granulocítico em região de primeiro arco costal esquerdo. Apenas os pacientes com recaída em fase crônica obtiveram resposta citogenética duradoura. Três destes apresentam resposta citogenética completa com duração mediana de 494+ dias (variação de 485 a 683) e o último apresenta resposta menor. Dois apresentam resposta molecular. Houve reconstituição da medula óssea do doador (VNTR 100%) nos três pacientes que apresentaram resposta citogenética completa. Não houve desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro neste grupo de pacientes. A mediana de duração da resposta hematológica dos nove pacientes após transplante alogênico foi de 344+ dias (variação de 47 a 639 dias) e a mediana de sobrevida foi de 365+ dias (90 a 660 dias). Sete dos nove pacientes (78%) apresentaram mielossupressão grau 3 ou 4 de duração mediana de 21 dias (variação de sete a 120 dias).

5.7 TOXICIDADE DO MESILATO DE IMATINIBE

A intensidade dos efeitos adversos relacionados ao mesilato de imatinibe foi maior quando se tratava de pacientes em fases mais avançadas da leucemia mielóide crônica e pode ser dividida em toxicidade hematológica e não hematológica.

5.7.1 Toxicidade hematológica

A toxicidade hematológica, expressa pela presença de uma ou mais citopenias no hemograma, foi discreta nos pacientes em fase crônica. Neste grupo, apenas seis pacientes (21%) apresentaram toxicidade hematológica grau 3 e 4. Nove pacientes (32%) apresentaram toxicidade hematológica graus 1 e 2 e 13 pacientes (46%) não apresentaram citopenias.

Dos pacientes em fase acelerada, 41 (74%) apresentaram toxicidade hematológica grau 3 e 4. Destes, 28 (51%) apresentaram neutropenia grave, de duração mediana de 14 dias (variação de sete a 150 dias). Quatro pacientes (7%) apresentaram toxicidade hematológica graus 1 e 2 e 10 pacientes (18%) não apresentaram citopenias.

Toxicidade hematológica grau 3 ou 4 estava presente em 12 dos 15 pacientes em crise blástica (80%). Destes, 10 pacientes (67%) apresentaram neutropenia grave, com duração mediana de 22 dias, variando de sete a 120 dias.

O tratamento com mesilato de imatinibe foi descontinuado por efeitos adversos hematológicos em quatro pacientes em fase crônica (14%), 12 pacientes em fase acelerada (22%), e sete pacientes em crise blástica (47%). Houve necessidade de redução de dose em quatro pacientes em fase crônica, 12 pacientes em fase acelerada e em três pacientes em crise blástica.

Seis pacientes foram a óbito por complicações relacionadas à toxicidade hematológica: cinco pacientes por infecção na vigência de neutropenia e um paciente por sangramento em sistema nervoso central, na vigência de plaquetopenia grave. A Tabela 15 resume os dados da toxicidade hematológica nos 98 pacientes do estudo.

TABELA 15 - TOXICIDADE HEMATOLÓGICA DO MESILATO DE IMATINIBE.

TOXICIDADE HEMATOLÓGICA	FASE CRÔNICA (%) N=28	FASE ACELERADA (%) N=55	CRISE BLÁSTICA (%) N=15
Neutropenia %			
Graus 1 e 2	1 (4)	0 (0)	0 (0)
Graus 3 e 4	5 (17)	28 (51)	10(67)
Trombocitopenia %			
Graus 1 e 2	7 (25)	7 (12)	2 (13)
Graus 3 e 4	3 (11)	26 (47)	9 (60)
Anemia (g/dL)			
Graus 1 e 2	7 (24)	21 (38)	3 (20)
Graus 3 e 4	0 (0)	12 (22)	9 (60)

5.7.2 Toxicidade não hematológica

Os mais freqüentes efeitos adversos apresentados estão representados na Tabela 16.

Toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 foi observada em três de 28 pacientes (11%) em fase crônica, 28 de 55 pacientes em fase acelerada (51%), e em oito de 15 (53%) pacientes em crise blástica.

Toxicidade não hematológica graus 1 e 2 foram observadas em 18 pacientes em fase crônica (64%), 23 pacientes em fase acelerada (42%) e em cinco pacientes em crise blástica (33%).

Não foram observados eventos adversos em sete pacientes em fase crônica (25%), quatro pacientes em fase acelerada (7%) e em dois pacientes em crise blástica (13%).

Os efeitos colaterais mais comumente observados neste grupo de pacientes foram edema periorbitário e de membros inferiores. Apenas um paciente em crise

blástica desenvolveu síndrome do edema generalizado (grau 4). Em todos os demais pacientes, esta manifestação foi leve ou moderada (graus 1 e 2).

Ganho de peso foi observado de forma independente da presença de retenção hídrica e foi mais comum em mulheres com obesidade prévia.

Mialgias e artralguas foram observadas nos graus 1 e 2, cediam com uso de analgésico e não motivaram suspensão da droga em estudo (à exceção de uma paciente com fase acelerada, que apresentou mialgia grau 4).

Náuseas e vômitos foram mais freqüentes em fases avançadas, mas houve melhora com a orientação de que a medicação fosse tomada junto com a maior refeição do dia (o almoço, na maioria destes pacientes). Em alguns casos houve necessidade de dividir a medicação em duas tomadas, também com alívio dos sintomas.

Câimbras ocorreram em apenas nove (9%) dos pacientes, e foram de grau leve ou moderado. Houve melhora com administração de quinino.

Diarréia também ocorreu em cerca de 9% dos pacientes e foi motivação de descontinuação do mesilato de imatinibe em apenas dois pacientes, uma das quais retirou o termo de consentimento.

Rash cutâneo foi observado em 10 pacientes (10%). Em dois deles (grau 3), o tratamento foi descontinuado, iniciado corticoesteróides (prednisona na dose de 1 mg/kg) e após regressão completa, o imatinibe foi reiniciado com dose menor. Um destes pacientes apresentou lesões cutâneas eritemato-descamativas difusas e a outra paciente apresentava lesões eritemato-papulares e comprometimento de mucosa oral, com formação de úlceras extensas. Nenhum dos dois pacientes apresentou recaída do quadro após reinício da droga e ambos tiveram sua dose reescalada em fases posteriores do acompanhamento. Os demais pacientes apresentaram lesões eritemato-papulares localizadas em pescoço, tronco e membros inferiores. Estes evoluíram com melhora espontânea ou com uso de antihistamínicos, sem necessidade de descontinuação do tratamento.

Alteração hepática grau 3 foi observada em três pacientes, que necessitaram descontinuação temporária do tratamento e redução da dose. Houve melhora com estas medidas. Um destes pacientes estava em crise blástica e apresentava hepatite crônica por vírus C.

Turvação visual grau 3 ocorreu em quatro pacientes, necessitando descontinuação temporária e redução da dose de imatinibe. Não foram identificadas alterações ao exame oftalmológico.

Três pacientes apresentaram neoplasia maligna no decorrer do tratamento : um paciente com carcinoma espinocelular de pele (tratado com cirurgia), um paciente com carcinoma espinocelular de conjuntiva (tratado com radioterapia) e um paciente com adenocarcinoma de cólon metastático (em uso de quimioterapia).

Uma paciente em fase acelerada apresentou doença de Graves, com grande dificuldade de controle da crise tireotóxica. Esta paciente faleceu pos sangramento em sistema nervoso central e septicemia.

Um paciente em fase acelerada apresentou rápido desenvolvimento (em dias) de calcificação heterotópica no local de uma prótese de quadril recém colocada. Foram tentadas ressecção, troca de prótese e indometacina sem sucesso, havendo novo crescimento ósseo local. Houve controle do quadro com radioterapia. Não suspendemos a medicação e o paciente permanece em remissão citogenética completa.

Duas pacientes, uma em fase crônica e outra em fase acelerada apresentaram sangramento transvaginal de forte intensidade sem plaquetopenia grave concomitante. Em ambos os casos a ecografia mostrou importante hiperplasia endometrial. O quadro foi controlado com terapêutica hormonal .

Houve necessidade de descontinuação do tratamento por toxicidade não hematológica em um paciente em fase crônica, quatro pacientes em fase acelerada e três pacientes em crise blástica. Em todos estes a descontinuação foi seguida de redução de dose.

Não houve óbitos causados por toxicidade não hematológica.

TABELA 16 - TOXICIDADE NÃO HEMATOLÓGICA DOS PACIENTES DESTE ESTUDO: EVENTOS ADVERSOS MAIS FREQUENTES.

TOXICIDADE	FC (%)	FA (%)	CB (%)	TOTAL (%)
Edema periorbitário	10(36)	28(51)	8 (53)	46 (47)
Edema de membros inferiores	9(32)	15 (27)	8 (53)	32 (33)
Ganho de peso	9 (34)	7 (13)	0 (0)	16 (16)
Mialgia	6 (21)	8 (15)	1 (7)	15 (15)
Náusea	3 (11)	8 (15)	3 (20)	14 (14)
Rash cutâneo	2 (7)	8 (15)	0 (0)	10 (10)
Diarréia	2 (7)	3 (5)	4 (27)	9 (9)
Câimbras	6 (21)	3 (5)	0 (0)	9 (9)
Cefaléia	3 (11)	3 (5)	0 (0)	6 (6)
Alterações hepáticas	2 (7)	2 (4)	1 (7)	5 (5)
Turvação visual	1 (4)	3 (5)	0 (0)	4 (4)
Artralgia	3 (11)	0 (0)	0 (0)	3 (3)
Trombose venosa	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Úlceras orais	0 (0)	1 (2)	0 (0)	1 (1)

NOTAS: FC = fase crônica; FA = fase acelerada; CB = crise blástica.

6 DISCUSSÃO

A leucemia mielóide crônica foi o primeiro exemplo de uma neoplasia maligna confirmadamente causada por um evento cromossômico (translocação entre os cromossomos 9 e 22). A identificação do cromossomo Ph, ou de sua expressão molecular (o gene BCR-ABL) na totalidade dos casos desta doença, conduziu inicialmente a um grande esforço internacional de pesquisa dos mecanismos moleculares envolvidos em sua patogênese. Os conhecimentos advindos deste esforço conjunto forneceram suporte ao desenvolvimento do conceito de terapia-alvo.

Um bom alvo molecular deve ter sua estrutura conhecida, estar presente em todas as células doentes e estar implicado preferencialmente de forma direta na patogênese da neoplasia. O gene híbrido BCR-ABL, na leucemia mielóide crônica, preenchia todos estes requisitos.

O desenho de uma droga antineoplásica baseado no conhecimento dos eventos moleculares da doença maligna em questão representou um novo paradigma no tratamento oncológico. O mesilato de imatinibe foi o primeiro exemplo bem sucedido desta experiência em oncologia. A substituição da utilização empírica de medicamentos pela construção científica dos mesmos com base nestes conhecimentos acumulados resultou em maior especificidade, maior eficácia e menor toxicidade.

A realização deste estudo teve como objetivo a avaliação da eficácia e segurança do mesilato de imatinib na nossa população de pacientes. Os resultados apresentados apresentam algumas diferenças quando comparados aos das séries relatadas na literatura.

Na análise da resposta hematológica ao mesilato de imatinibe os índices de resposta global foram semelhantes para os pacientes em fase crônica, e melhores para pacientes em fase acelerada e crise blástica. Os percentuais de resposta hematológica completa, no entanto, foram semelhantes aos dos estudos publicados nos diversos subgrupos. A definição de resposta hematológica completa foi a mesma utilizada nestes estudos.

Quando comparado aos resultados relatados na literatura, nosso percentual de resposta citogenética maior foi discretamente superior para os pacientes em fase crônica (68% X 55%) e para os pacientes em fase acelerada (33% x 27%). Quando avaliamos o percentual de resposta citogenética completa este foi também superior em nossos dados para pacientes em fase crônica (61% x 36%) e pacientes em fase acelerada (24% x 17%). Entretanto, nos pacientes em crise blástica o resultado foi inferior, e nenhum paciente alcançou resposta citogenética (KANTARJIAN et al., 2002 b; TALPAZ et al., 2002; SAWYERS et al., 2002).

Para os pacientes em fase crônica, a mediana do número de leucócitos ao início do estudo é menor (8.050/ μ L x 14.000/ μ L), e a mediana do valor de hemoglobina no início do tratamento é discretamente superior (13,4 g/dL x 12,5 g/dL) aos valores encontrados nos estudos de fase II publicados (KANTARJIAN et al., 2002 b).

No grupo de pacientes em fase acelerada, cerca de 50% dos pacientes do presente estudo apresentavam baço a partir de 10 cm do rebordo costal esquerdo em comparação ao percentual de apenas 26% nos pacientes incluídos no protocolo STI-571 109. A mediana do número de leucócitos foi menor nos nossos pacientes (17.200/ μ L x 21.000/ μ L), enquanto que a mediana do nível de hemoglobina foi discretamente maior (11,6 g/dL x 10,3g/dL). De maior importância, no estudo citado, 50% dos pacientes apresentavam mais de 15% de blastos em sangue periférico, enquanto apenas 7% dos nossos pacientes apresentavam a mesma característica (TALPAZ et al., 2002).

Para os pacientes em crise blástica, 73% dos pacientes do presente estudo apresentavam esplenomegalia maior ou igual a 10 cm do rebordo costal quando comparado a apenas 20% dos pacientes no protocolo STI-571 0102. A mediana do valor percentual de blastos no sangue periférico do presente estudo foi de 52% enquanto a mesma foi de 30% nos pacientes do protocolo citado. A mediana do nível de hemoglobina foi discretamente menor nos nossos pacientes (8,5 g/dL x 9,2 g/dL) (SAWYERS et al., 2002).

A mediana de idade dos pacientes do presente estudo, em qualquer fase de doença, é significativamente inferior a dos pacientes incluídos nas várias séries publicadas (idades medianas: 49, 44 e 42 x 57, 56 e 56 anos para as fases crônica,

acelerada e blástica, respectivamente). Uma possível explicação é a de que no Brasil os estudos com STI-571 foram realizados em centros de referência para transplante de medula óssea, os quais recebem habitualmente pacientes mais jovens. A vida média da população brasileira também é menor do que nos países onde estes estudos de fase II foram desenvolvidos, o que pode justificar o menor número de pacientes em idade avançada. Em algumas regiões menos desenvolvidas do nosso país a referência de pacientes jovens para centros mais avançados é prioritária, e os pacientes com idade avançada são tratados localmente. Estudos epidemiológicos seriam necessários para confirmação destas hipóteses. A mediana do tempo de diagnóstico dos nossos pacientes (36 meses), a despeito desta diferença de idade, é semelhante á relatada na literatura (34 meses).

Assim, o número menor da amostra e diferenças nas características dos pacientes tratados, mais favoráveis nos pacientes em fase crônica e fase acelerada, e piores nos pacientes em crise blástica, podem ter contribuído para estes resultados.

Além disto, em um significativo percentual de pacientes (25%), não foi possível avaliar a resposta citogenética por um número insuficiente de metáfases. A maioria destes pacientes apresentava citopenias, que têm sido associadas a pior resposta citogenética. Desta forma, muitos pacientes sem resposta não puderam ser avaliados (JIANG et al, 2003).

Vários estudos com o objetivo de determinar a resposta molecular com o uso de imatinibe têm sido publicados. Em um estudo recente, os autores avaliaram por FISH e RT-PCR, amostras de sangue periférico e medula óssea de 30 pacientes em remissão citogenética completa após uso de mesilato de imatinibe. Dois pacientes apresentaram resposta molecular completa. Ao tempo da melhor resposta, a mediana da razão BCR-ABL/ABL dos pacientes que recaíram era de 2,1% (0,82-7,8%) em contraposição com a mediana de 0,075% (0-3,9%) em pacientes com remissão sustentada ($p=0,0011$). Todos os pacientes com razão BCR-ABL/ABL < 0,1% persistiram em remissão até o momento da publicação, enquanto que 6 de 13 pacientes com razão maior que 0,1% recaíram ($p=0,0036$) (PASCHKA et al., 2003).

Em outra publicação recente, 42 pacientes em remissão citogenética completa foram avaliados por RT-PCR. A mediana da razão BCR-ABL/ABL na

primeira amostra disponível foi de 0,19%. Nas medidas subseqüentes, 17 pacientes (40%) alcançaram razão menor que 0,02% em pelo menos duas ocasiões separadas por um mínimo de quatro semanas. Apenas um paciente recaiu. Sete pacientes tiveram PCR negativo em pelo menos uma ocasião, mas positivo em outras. Apenas dois pacientes tiveram RT-PCR persistentemente negativa (LIN et al., 2003).

Ainda em 2003, Hughes e colaboradores avaliaram a resposta precoce de 32 pacientes em uso de imatinibe, sendo 19 em fase crônica e 13 em fases avançadas. Vinte pacientes atingiram remissão completa em seis meses. A mediana dos valores de BCR-ABL/ABL aos três meses de terapia nestes pacientes foi de 0,53% enquanto que para os pacientes que não atingiram remissão citogenética completa aos seis meses, a mediana foi de 27%, com $p < 0,0001$. Aos seis meses, o grupo de pacientes em remissão citogenética apresentou melhora progressiva, com mediana da razão BCR-ABL/ABL de 0,09% (HUGHES; BRANFORD, 2003).

Dentre 1106 pacientes incluído no estudo IRIS (*International Randomized Imatinib Study*), 370 pacientes em remissão citogenética completa (333 no grupo em uso de imatinibe e 37 no grupo em uso de interferon-alfa) foram monitorizados por meio de Q-PCR em tempo real. Aqueles que atingiram uma redução de pelo menos 3 logs no nível de transcritos BCR-ABL aos 12 meses de tratamento tiveram uma probabilidade de permanecer livre de progressão de 100% em 24 meses, comparada a 95% para aqueles com redução inferior a 3 logs e 85% para os pacientes sem RCC aos 12 meses ($p < 0,001$) (HUGHES et al., 2004).

Os dados referentes às respostas moleculares no presente estudo são ainda preliminares, porém, foi visto um percentual de 9% de resposta molecular completa, resultado superior aos relatados para este subgrupo de pacientes com fase crônica tardia ou fase acelerada. Sabe-se que muitos destes resultados negativos não se mantêm, sendo identificados transcritos em quantidades geralmente pequenas em mensurações posteriores. Como tivemos um número pequeno de exames por paciente, alguns destes resultados poderão se tornar positivos nos exames subseqüentes.

Outra consideração é que o método utilizado na maioria das séries publicadas é o “real-time QPCR”, enquanto que foi utilizada neste estudo a técnica de “competitive nested PCR”. Num artigo que comparou os dois métodos em 435

amostras de sangue e medula óssea de 285 pacientes com LMC, o “competitive nested PCR” foi mais sensível que o “real-time QPCR” para um número baixo de transcritos por microlitro, sendo recomendado o método “competitive nested PCR” quando houver um número baixo de transcritos ou se o “real-time QPCR” for negativo (GUO et al., 2002).

De fato, os resultados da análise molecular no presente estudo se correlacionam bem com o melhor índice de resposta citogenética completa observada em nossos pacientes e só com um número maior de pacientes e um seguimento mais longo poderemos verificar se estes resultados se manterão.

A sobrevida global foi comparável à dos estudos publicados, exceto pela pior resposta apresentada pelos pacientes em crise blástica mielóide. O número pequeno de pacientes avaliados em crise blástica, porém, não permite conclusão definitiva.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes em fase crônica neste estudo foi de apenas 684+ dias, portanto inferior ao tempo médio de transformação e sobrevida relatadas para pacientes com LMC nesta fase. Contudo, a maior parte dos mesmos já se apresentava em fase crônica tardia ao início do estudo, com tempo mediano de diagnóstico de 31 meses. A ausência de resposta prévia ao alfa interferon e mesmo ao transplante de medula óssea também são características que demonstram o maior risco destes pacientes. Poderíamos assim inferir como favoráveis os resultados de sobrevida neste subgrupo, mesmo com o curto tempo de acompanhamento.

Nos pacientes em fase acelerada o benefício de sobrevida com o uso do mesilato de imatinibe ficou mais bem demonstrado, uma vez que a inexistência de tratamentos eficazes limitava a sobrevida destes pacientes a cerca de seis a 12 meses.

Há grande dúvida acerca do algoritmo de tratamento na leucemia mielóide crônica na era do imatinibe. A despeito da considerável mortalidade precoce relacionada ao transplante de medula óssea e seu acesso limitado, é este ainda o único tratamento sabidamente curativo. A importante toxicidade do alfa-interferon e sua eficácia restrita a cerca de 10-30% de pacientes que alcançam respostas citogenéticas maiores ou completas são confrontadas pelo fato de esta droga ser bem conhecida, com longo tempo de acompanhamento dos pacientes tratados. A

grande eficácia e tolerabilidades do mesilato de imatinibe vêm se inserir neste complexo contexto de forma contundente, porém ainda sem o tempo de seguimento adequado para conclusões definitivas.

Tornou-se muito importante na decisão clínica de que modalidade terapêutica utilizar, a identificação dos indivíduos que irão apresentar boa resposta ao mesilato de imatinibe a exemplo do que foi anteriormente proposto para as demais modalidades terapêuticas. Isto é especialmente útil nos países onde a escassez de recursos impede o uso generalizado deste medicamento.

Pouco se sabe ainda sobre a eficácia dos sistemas prognósticos existentes em identificar subgrupos de risco em pacientes que são tratados com mesilato de imatinibe. Um estudo demonstrou que os escores de Sokal e europeu foram capazes, respectivamente, de predizer o grau de resposta citogenética maior: 89 e 90% nos pacientes de baixo risco, 76 e 59% em pacientes de risco intermediário e apenas 23 e 17% em pacientes de alto risco. Contudo, todos os pacientes desta população estudada receberam outros tratamentos prévios, o que pode ter influenciado nos resultados (ROSTI et al., 2003). No estudo IRIS, o escore de Sokal foi capaz de distinguir grupos prognósticos para resposta citogenética maior. Aos 12 meses, 38% dos pacientes com alto risco, 45% dos pacientes com risco intermediário e 66% dos pacientes com baixo risco apresentavam redução de 3 logs na quantificação do BCR-ABL (HUGHES et al., 2004).

Numa publicação recente, foram estudados 145 pacientes com LMC que não responderam ao tratamento com alfa-interferon. Foram realizadas análises univariada e multivariada para desenvolver um índice prognóstico baseado nas características definidas após três meses de tratamento. Foram identificadas duas variáveis independentes: um número baixo de neutrófilos e resposta citogenética menor (<35% de metáfases negativas para cromossomo Ph). Estas variáveis foram incorporadas a um modelo de índice prognóstico que identificou três subgrupos: risco alto, com sobrevida em dois anos de 40%, intermediário, com sobrevida em dois anos de 82% e risco baixo, com sobrevida atuarial em dois anos de 100%, com $p < 0,0001$ (MARIN, 2003 a).

Nos estudos de fase II com mesilato de imatinibe, vários fatores prognósticos foram identificados. Kantarjian e colaboradores identificaram as

seguintes variáveis independentes que quando presentes no início do tratamento, prediziam maior taxa de resposta citogenética maior para pacientes em fase crônica tardia em uso de imatinibe: ausência de blastos em sangue periférico, nível de hemoglobina maior que 12 g/dL, presença de menos que 5% de blastos na medula óssea, tempo de diagnóstico menor que 12 meses e história de recaída citogenética durante o uso de interferon (KANTARJIAN et al., 2002 b).

Talpaz et al. estudaram pacientes em fase acelerada tratados com imatinibe e identificaram na análise multivariada, variáveis independentes que prediziam maior tempo para progressão da doença: hemoglobina maior que 10 g/dL e uso de 600 mg de imatinibe. Para sobrevida, foram identificados os seguintes fatores: dose inicial de 600 mg, leucócitos menores que 30.000/ μ L, plaquetas maiores que 100.000/ μ L e ausência de esplenomegalia (TALPAZ et al., 2002).

Nos pacientes em crise blástica foram identificados pelo modelo de Cox, apenas dois fatores de risco independentes que influenciaram positivamente a sobrevida: contagem de plaquetas maior que 100.000/ μ L e nível de blastos em sangue periférico abaixo de 50%. Análise exploratória adicional levou à inclusão do nível de hemoglobina < 11 g/dl entre os fatores de risco independentes para sobrevida (SAWYERS et al, 2002).

Devido à amostra menor, fizemos a análise considerando todo o grupo de pacientes, sendo a fase da doença incluída como fator de risco. Os desfechos estudados foram resposta citogenética maior e desfecho clínico (vivo ou óbito). Foram ainda avaliados os fatores de risco para sobrevivência utilizando o modelo de Cox.

As variáveis independentes que influenciaram negativamente a obtenção de resposta citogenética maior foram: presença de blastos em sangue periférico, faixa etária (menor que 30 anos), desenvolvimento de toxicidade hematológica grau 3 e 4 e tempo de diagnóstico maior que 18 meses.

Quanto ao desfecho clínico (vivo ou óbito), os fatores prognósticos independentes encontrados foram: fase avançada de doença e ausência de resposta citogenética maior. Na análise de sobrevida os mesmos fatores foram encontrados.

Como desejávamos saber quais as características presentes antes da resposta ao tratamento com imatinibe que iriam influenciar no desfecho clínico,

refizemos a análise multivariada sem incluir como variável a resposta citogenética maior.

No novo modelo resultante, foram encontrados os seguintes fatores de risco independentes para a sobrevivência: hemoglobina < 9,1g/dL; fase avançada da doença e grau de toxicidade hematológica 3 ou 4.

O tempo de diagnóstico e a fase de doença já eram fatores prognósticos conhecidos para pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Os resultados superiores demonstrados pelo uso de imatinibe em pacientes recém diagnosticados fortalecem este fator também para pacientes em uso de mesilato de imatinibe (O' BRIEN et al., 2003).

O desenvolvimento de toxicidade hematológica pelo mesilato de imatinibe é tanto mais freqüente quanto mais avançada a fase da doença. Nesta circunstância, como o medicamento é específico para células BCR-ABL positivas, a inibição do clone leucêmico não é seguida de recuperação do clone normal, e os pacientes persistem pancitopênicos por longos períodos. A grave pancitopenia desenvolvida por alguns pacientes parece indicar um esgotamento do clone normal com o avanço da doença, e pode caracterizar um novo indicador prognóstico. Um estudo chinês recentemente publicado avaliou 54 pacientes tratados com imatinibe e encontrou relação entre a presença de citopenia grave e redução da probabilidade de resposta citogenética (JIANG et al., 2003).

A presença de anemia já havia sido identificada por Sokal e pelo IBMTR como fator adverso, presente em fase acelerada de LMC (SAVAGE et al., 1997). O estudo alemão que avaliou as características da medula óssea capazes de influenciar o prognóstico destes pacientes, também identificou como fator adverso uma redução do número de unidades formadoras de colônia eritróides (KVASNICKA et al., 2001). É significativo que os resultados com um medicamento específico para o clone maligno posicionem novamente o nível de hemoglobina ao diagnóstico como um importante fator preditivo de sobrevida, confirmando as observações prévias.

Estes resultados portanto, coincidem, em sua maioria, com os encontrados pelos estudos citados. Algumas discrepâncias, entretanto, devem ser discutidas.

A idade é um fator prognóstico consistente para pacientes com leucemia mielóide crônica para pacientes submetidos a transplante de medula óssea, sendo

os resultados piores nos pacientes com idade mais avançada. Estes dados se devem provavelmente a uma maior tolerância ao condicionamento, uma menor incidência de doença do enxerto contra hospedeiro, um menor índice de comorbidades e portanto uma menor mortalidade relacionada ao transplante.

Cortes e colaboradores, recentemente, não encontraram relação prognóstica entre a idade e a resposta citogenética ou a sobrevida em pacientes tratados com mesilato de imatinibe (CORTES et al., 2003 b).

Entretanto, é conhecida a maior prevalência de leucocitose pronunciada entre crianças com leucemia mielóide crônica (CHANG et al., 2003). Assim, pacientes mais jovens podem apresentar doença mais agressiva.

Neste estudo uma idade menor que 30 anos foi, na realidade, fator de risco independente para resposta citogenética maior. No entanto, vários pacientes jovens com doença avançada foram incluídos, e portanto este dado necessita de validação em um maior número de pacientes.

A presença de alterações citogenéticas nos pacientes em uso de mesilato de imatinibe foi avaliada em alguns estudos recentes. Em março de 2003, utilizando a inativação do cromossomo X como marcador de clonalidade através da análise por reação de cadeia de polimerase do receptor de androgênio humano (HUMARA), foi demonstrado que o imatinibe é capaz de restaurar o padrão policlonal na maioria dos pacientes em remissão citogenética maior (BUMM et al., 2003).

Em seguida, investigadores avaliaram a relevância prognóstica da presença de evolução clonal em 498 pacientes com LMC Ph positiva tratados com mesilato de imatinibe. Na análise estatística a presença de evolução clonal não foi associada à diferença na obtenção de resposta citogenética maior ou completa, porém foi um fator independente de mau prognóstico para sobrevida, em fase crônica ou fase acelerada ($p=0,03$). A ausência de resposta citogenética aos três meses teve um impacto negativo ainda mais importante para sobrevida do que a presença de evolução clonal (CORTES et al., 2003 a).

Paralelamente a presença de evolução clonal foi avaliada como fator de risco para progressão em 102 pacientes com LMC em fase crônica recebendo imatinibe. Foram identificados 15 pacientes com evolução clonal durante o tratamento, 10 destes em remissão hematológica completa. Em 12 pacientes as

alterações clonais se manifestaram na população de células com Ph, porém em três casos foram observadas alterações adicionais nas células Ph negativas. Os pacientes com evolução clonal apresentaram uma maior incidência de progressão quando comparados aos indivíduos sem evolução clonal: 34,3% x 94,1%, $p < 0,05$ (MARKTEL, 2003).

No presente estudo nós avaliamos dois grupos de pacientes: aqueles com evolução clonal ao início do tratamento e aqueles com desenvolvimento de outras alterações citogenéticas além do Ph único, durante o tratamento com mesilato de imatinibe. A presença de evolução clonal no início do tratamento foi fator de risco para sobrevida na análise univariada, porém não foi associada a um menor índice de resposta citogenética maior. Já o surgimento de alteração citogenética adicional ao cromossomo Ph único no curso do tratamento foi associado a um menor índice de resposta citogenética maior e menor sobrevida na análise univariada. Na análise multivariada, no entanto, as alterações clonais no início ou durante o tratamento não foram identificadas como fatores de risco independentes para a sobrevida ou para a resposta citogenética, demonstrando a necessidade de avaliação de um maior número de pacientes para responder esta questão.

A toxicidade hematológica foi um efeito colateral mais freqüente em pacientes com doença em fases avançadas, de forma semelhante aos dados publicados anteriormente. No estudo aqui apresentado, os pacientes em fase crônica tiveram menor índice de toxicidade hematológica grau 3 e 4, quando comparado aos pacientes do protocolo STI-571-110 (pacientes em fase crônica tratados previamente com interferon): 17% x 34%. Este dado também é coerente com as melhores respostas observadas em nossa série de pacientes. O perfil de toxicidade hematológica nas demais fases da doença não foi diferente dos dados já conhecidos.

A presença de toxicidade não hematológica grau 3 e 4 foi observada em 39,7% dos pacientes do presente estudo, também com freqüência maior em fases avançadas de doença. Os efeitos colaterais se sobrepuseram aos dados da literatura internacional, contudo observamos uma freqüência menor de náusea em todas as fases. Apesar da orientação da ingestão do medicamento no café da manhã, decidimos levar em consideração que no Brasil, o almoço é a principal

refeição. Assim, orientamos os pacientes a tomar a medicação na maior refeição do dia. Houve a partir deste momento uma melhora importante deste sintoma.

Alguns eventos adversos permaneceram inexplicados e não vimos relatos semelhantes reportados. Dentre estes estão um caso de tireotoxicose (doença de Graves), dois casos de hiperplasia endometrial com sangramento e um caso de desenvolvimento rápido e repetido de calcificação heterotópica após colocação de prótese de cabeça de fêmur. No caso das mulheres com sangramento transvaginal, uma explicação possível seria a de que o uso prévio e prolongado de hidroxiuréia poderia ter reduzido a função ovariana e a substituição pelo imatinibe tenha resultado em retomada desta função de forma desregulada.

A presença de três pacientes com neoplasias malignas em uma série de 98 pacientes também é um fato curioso, mas não há até o momento qualquer evidência de implicação do mesilato de imatinibe no desenvolvimento de segunda neoplasia. Como há atualmente um grande número de pacientes tratados, sem desenvolvimento desta complicação, torna-se pouco provável que este medicamento esteja implicado na gênese destes eventos.

Na maioria dos pacientes o medicamento foi bem tolerado, e os pacientes apresentavam freqüentemente uma sensação de bem-estar e melhora na disposição para o trabalho.

É ainda limitada na literatura a experiência de uso do mesilato de imatinibe como terapia na recaída de LMC após transplante de medula óssea. A maior série de pacientes publicada avaliou 28 pacientes com LMC em recaída após transplante de medula óssea, tratados com mesilato de imatinibe. Cinco pacientes estavam em fase crônica, 15 em fase acelerada, e oito em crise blástica. O tempo mediano de transplante era de nove meses. Treze pacientes haviam recebido infusão de linfócitos do doador. Houve resposta hematológica completa em 74% e resposta citogenética em 58% dos pacientes. Nove pacientes (35%) atingiram resposta citogenética completa. Num seguimento mediano de 15 meses, 19 pacientes permaneciam vivos, nove destes sem evidência de doença. A taxa de sobrevida estimada em um ano foi de 74%. Cinco pacientes desenvolveram doença do enxerto contra hospedeiro. Neutropenia grave ocorreu em 43% dos pacientes e plaquetopenia grave em 27% (KANTARJIAN et al., 2002 a).

No presente estudo, 10 pacientes realizaram tratamento com mesilato de imatinibe após transplante de medula óssea alogênico (incluindo um singênico). Destes, apenas os quatro pacientes com recaída em fase crônica apresentaram resposta citogenética duradoura, sendo uma menor e três completas. Nos pacientes com resposta citogenética completa houve reconstituição das células do doador (>90% de células do doador na análise de VNTR). Apesar da associação da infusão de linfócitos do doador em todos os casos, não houve desenvolvimento de doença do enxerto contra hospedeiro. Toxicidade hematológica grau 3 e 4 foram observadas em sete dos nove pacientes avaliados (77%), índice discretamente maior que o observado no estudo descrito acima.

7 CONCLUSÕES

1. O mesilato de imatinibe é capaz de induzir resposta hematológica na maioria dos pacientes com leucemia mielóide crônica nas suas diversas fases de evolução. A taxa de resposta hematológica completa foi de 86%, 47% e 13% para pacientes em fase crônica, fase acelerada e crise blástica, respectivamente.
2. O índice de resposta citogenética maior foi de 68% para pacientes em fase crônica e 33% para pacientes em fase acelerada. Nenhum paciente em crise blástica apresentou resposta citogenética maior.
3. Houve resposta molecular completa (ausência de transcritos identificáveis por “nested PCR”) em 9 de 98 pacientes (9%), sendo 7 de 28 (25%) pacientes em fase crônica e 2 de 55 (9%) pacientes em fase acelerada. A mediana da razão BCR-ABL/ABL para os pacientes em fase crônica no momento da remissão citogenética e após três e seis meses desta foi de 0,38%, 0,58% e 0,06%, respectivamente. Para os pacientes em fase acelerada, a medianas obtidas foram de 2,12%, 0,058% e 0,24%.
4. Dos 98 pacientes, 63 (64%) permanecem vivos até a presente análise, sendo 27 pacientes em fase crônica e 36 pacientes em fase acelerada. A mediana de sobrevida do grupo inteiro foi de 545+ dias (variando de sete a 862 dias). A estimativa de sobrevida em dois anos para pacientes em fase crônica foi de 96 % e a mediana de sobrevida 684+ dias (485-862). A sobrevida estimada em dois anos para pacientes em fase acelerada foi de 36%, com mediana de sobrevida para este subgrupo de 535+ dias (10-848). Todos os pacientes em crise blástica foram a óbito num tempo mediano de 60 dias (15-180).
5. Os fatores de risco que influenciaram de forma independente a resposta citogenética maior pela análise multivariada foram: a presença de blastos no sangue periférico ao início do tratamento e o desenvolvimento de toxicidade hematológica grau 3 e 4 no curso do tratamento, idade menor que 30 anos e tempo decorrido do diagnóstico ao tratamento maior que 18 meses.
6. Os fatores prognósticos independentes para o desfecho clínico encontrados foram: fase avançada de doença e ausência de resposta citogenética maior.

Os mesmos fatores foram identificados na análise de sobrevivência utilizando o modelo de Cox.

7. Quando a resposta citogenética maior foi excluída do modelo de análise multivariada para o desfecho clínico, os fatores de risco independentes identificados foram: nível de hemoglobina menor que 9,1, grau 3 ou 4 de toxicidade hematológica e fase avançada de doença (fase acelerada ou crise blástica).
8. Toxicidade hematológica ocorreu em 54% dos pacientes em fase crônica, porém em apenas 21 % alcançou grau 3 ou 4. Nos pacientes em fase acelerada, foi observada toxicidade hematológica em 81% dos pacientes , sendo grau 3 ou 4 em 74 % destes. No subgrupo em crise blástica, ocorreu toxicidade hematológica em 93 % dos pacientes, sendo grau 3 ou 4 em 87 % destes.
9. Toxicidade não hematológica graus 1 e 2 foram observadas em 18 pacientes em fase crônica (64%), 23 pacientes em fase acelerada (42%) e em cinco pacientes em crise blástica (33%). Toxicidade não hematológica grau 3 ou 4 foi observada em três de 28 pacientes (11%) em fase crônica, 28 de 55 pacientes em fase acelerada (51 %), e em oito de 15 (53 %) pacientes em crise blástica. Os efeitos colaterais observados foram semelhantes aos descritos na literatura, porém foi observado um menor percentual de náuseas (14 % no presente estudo x 58-71% nos estudos de fase II).

8 BIBLIOGRAFIA

AGUIAR, R.C. et al. Further evidence for the lack of correlation between the breakpoint site within M-BCR and CML prognosis and for the occasional involvement of p53 in transformation. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, New York, v. 84, n. 2, p.105-112, 1995.

ALIMENA, G. et al. Clinical and cytological characteristics of blastic phase in Ph-positive chronic myeloid leukemia treated with alpha-interferon. **Leukemia**, Basingstore, v. 10, n. 4, p. 615-618, 1996.

ALLAN, N.C. et al. UK Medical Research Council randomized multicentre trial of interferon-alpha for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. **Lancet**, London, v. 345, n. 8962, p.1392-1397, 1995.

ARCHIMBAUD, E. et al. Influence of cigarette smoking on the presentation and course of chronic myeloid leukemia. **Cancer**, New York, v.63, n. 10, p. 2060-2065, 1989.

BACCARANI, M. et al. Interferon-alfa for chronic myeloid leukemia. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 40, n. 1, p. 22-33, 2003.

BARBER, D. L. et al. Erythropoietin and Interleukin-3 activate tyrosine phosphorylation of CBL and association with CRKL adaptors proteins. **Blood**, Duluth, v. 89, n. 9, p. 3166-3174, 1997.

BARTRAM, C. R. et al. Translocation of the c-abl oncogene adjacent to a translocation break point in chronic myelocytic leukemia. **Nature**, London, v. 306, n. 5940, p. 277-280, 1983

THE BENELUX CML STUDY GROUP. Randomized study on hydroxiurea alone versus hydroxiurea combined with low dose interferon- α 2b for chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 91, n. 8, p. 2713-2721, 1998.

BEN-NERIAH, Y. et al. The chronic myelogenous leukemia-specific p210 protein is the product of BCR-ABL hybrid gene. **Science**, Washington, v. 233, n. 4760, p. 212-214, 1986.

BENNETT, J. H. Case of hypertrophy the spleen and liver, in which death took place from suppuration of the blood. **Edinburgh Medical and Surgical Journal**, Edinburgh, v 64, p. 413-423, 1845.

BIERNAUX, C. et al. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. **Blood**, Duluth, v. 86, n. 8, p. 3118-3122, 1995.

BLACKBURN, E.H. Structure and function of telomeres. **Nature**, London, v. 350, n. 310, p. 569-573, 1991.

BLASCO, M.A. et al. Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA. **Cell**, Cambridge, v. 91, n. 1, p. 25-34, 1997.

BHATIA, R. et al. Interferon- α restores normal adhesion of chronic myelogenous leukemia hematopoietic progenitors to bone marrow stroma by correcting impaired β -1 integrin receptor function. **Journal of Clinical Investigation**, Philadelphia, v. 94, n. 1, p. 384-391, 1994.

BHATIA, R.; MCCARTHY, J.B.; VERFAILLIE, C.M. Interferon- α restores normal β -1 integrin-mediated inhibition of hematopoietic progenitor proliferation by the marrow microenvironment in chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 87, n. 9, p. 3883-3891, 1996.

BRINCKER, H. Population-based age and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukemia. **Scandinavian Journal of Haematology**, v. 29, n. 3, p. 241-249, 1982.

BRUMMENDORF, T. H. et al. Prognostic implications of differences in telomere length between normal and malignant cells from patients with chronic myeloid leukemia measured by flow cytometry. **Blood**, Duluth, v. 95, n. 6, p.1883-1890, 2000.

BONIFAZI, F. et al. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders. **Blood**, Duluth, v. 98, n. 10, p. 3074-3081, 2001.

BORKHARDT, A. et al. BCR-ABL rearrangement in a child with acute myelogenous leukaemia without a Philadelphia chromosome. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 84, n. 2, p. 341-342, 1993.

BOSE, S. et al. The presence of typical and atypical BCR-ABL fusion genes in leukocytes of normal individuals: biologic significance and implications for the assessment of minimal residual disease. **Blood**, Duluth, v. 92, n. 9, p. 3362-3367, 1998.

BUMM, T. et al. Emergence of clonal cytogenetic abnormalities in Ph⁻ cells in some CML patients in cytogenetic remission to imatinib but restoration of polyclonal hematopoiesis in the majority. **Blood**, Duluth v. 101, n. 5, p. 1941-1949, 2003.

CARAPETI, M.; GOLDMAN, J.; CROSS, N.C. Overexpression of EV-1 in blast crisis of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, Basingstore, v. 10, n. 9, p. 1561, 1996.

CHANG, Y. H. et al. Forty-seven children suffering from chronic myeloid leukemia in a center over a 25-year period. **Pediatric Hematology Oncology**, London, v. 20, n. 7, p. 505-515, 2003.

CLIFT, R. A.; STORB, R. Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstore, v. 17, n. 3, p. 1-3, 1996. Suplemento.

CORTES, J.E. et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. **Blood**, Duluth, v. 101, n. 10, p. 3794-3800, 2003a.

CORTES, J. E. et al. Effects of age on prognosis with imatinib mesylate therapy for patients with Philadelphia chromosome – positive chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, New York, v. 98, n. 6, p. 1105-1113, 2003b.

CORTES, J.E. et al. High rates of major cytogenetic response in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib at 400 mg or 800 mg daily. **Blood**, Duluth, v. 103, p. 2873-2878, 2004.

CORTEZ, D.; KADLEC, L.; PENDERGAST, A. M. Structural and signaling requirements for BCR-ABL mediated transformation and inhibition of apoptosis. **Molecular Cell Biology**, Bethesda, v. 15, n. 10, p. 5531-5541, 1995.

COURT BROWN, W.; ABBATT, J. Mortality from Cancer and other causes after radiotherapy for ankylosing spondylitis. **British Medical Journal**, London, v. 2, n. 5474, p. 1327-1332, 1965.

CRAIGIE, D. Case of disease of the spleen, in which death took place in consequence of the presence of purulent matter in the blood. **Edinburgh Medical and Surgical Journal**, Edinburgh, v. 64, p. 400-413, 1845.

DALEY, G. Q., VAN ETHEN, R. A., BALTIMORE, D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by p 210^{BCR-ABL} gene of the Philadelphia chromosome. **Science**, Washington, v. 247, n. 4944, p. 824-830, 1990.

DEKMEZIAN, R. et al. The relevance of reticulin stain-measured fibrosis at diagnosis in chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, New York, v. 59, n. 10, p. 1739-1743, 1987.

DEININGER, M. W. N. et al. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 21, n. 8, p. 1-11, 2003.

DERDERIAN, P.M. et al. Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment responses, and prognosis. **American Journal of Medicine**, New York, v. 94, n. 1, p. 69-74, 1993.

DOBROVIC A., TRAINOR K.J., MORLEY A. A. Detection of the molecular abnormality in chronic myeloid leukemia by use of the polimerase chain reaction. **Blood**, Duluth, v. 72, n. 6, p. 2063-2065, 1998.

DOSIK, H.; ROSNER, F.; SAWITSKY, A. Acquired lipodosis: Gaucher-like cells and "blue cells" in chronic granulocytic leukemia. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 9, n. 3, p. 309-316, 1972.

DRUKER, B. J. et al. Effects of a selective inhibitor of the ABL tyrosine kinase on the growth of bcr-abl positive cells. **Nature Medicine**, New York, v. 2, n. 5, p. 561-566, 1996.

DRUKER, B. J. et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 14, p. 1038-1042, 2001a.

DRUKER, B. J. et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 344, n. 14, p. 1031-1037, 2001b.

DRUKER, B. J.; FORD, J. M. Practical aspects of STI-571 administration. **The American Society of Hematology Educational Book**, p. 91-98, 2001c.

EAVES, A. C. et al. Unregulated proliferation of primitive chronic myeloid leukemia progenitors in the presence of normal marrow adherent cells. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 83, p. 5306-5310, 1986.

EBNOETHER, M. et al. Cerebral oedema as a possible complication of treatment with imatinib. **Lancet**, London, v. 359, n. 9319, p. 1751-1752, 2002.

EPSTEIN, F. H. The biology of chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, v. 341, p. 164-172, 1999.

ETIENNE, G.; CONY-MAKHOUL, P.; MAHON, F. X. Imatinib mesylate and grey hair. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 347, n. 6, p. 446, 2002.

FADERL, S. et al. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 131, n. 3, p. 207-219, 1999a.

FADERL, S. et al. The biology of chronic myelogenous leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 341, n. 3, p. 164-172, 1999b.

FADERL, S. et al. Should polymerase chain reaction analysis to detect minimal residual disease in patients with chronic myelogenous leukemia be used in clinical decision making? **Blood**, Duluth, v. 93, n. 9, p. 2755-2759, 1999c.

FEFER, A.; CHEEVER, M. A.; THOMAS, E. D. Disappearance of Ph-pos cells in four patients with chronic myelogenous leukemia following chemotherapy, irradiation and marrow transplantation for an identical twin. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 300, n. 7, p. 333-337, 1979.

FIALKOW, P. J., JACOBSON, R. J., PAPAYANNOPOULOU, T. H. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. **American Journal of Medicine**, New York, v. 63, n. 1, p. 125-130, 1977.

FUJII, H. et al. Ph chromosome in a patient with non-leukemic non- Hodgkin B-cell lymphoma. **American Journal of Hematology**, New York, v. 35, n. 3, p. 213-215, 1990.

FUGIMIYA, Y. et al. Natural Killer (NK) cell immunodeficiency in patients with chronic myelogenous leukemia. **Cancer Immunology and Immunotherapy**, Berlin, v. 24, n. 3, p. 213-220, 1987.

GALE, R. P.; BUTTURINI, A. Ph-chromosome positive acute leukemia and acute phase CML: one or two diseases? **Leukemia Research**, Oxford, v. 14, n. 4, p. 295-297, 1990.

GALE R. P. et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxiurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 91, n. 5, p. 1810-1819, 1998.

GALTON, D. Myleran in chronic myeloid leukemia. **Lancet**, London, v. 264, n. 6753, p. 208-213, 1953.

GANDERBAS, B. et al. Results of a prospective phase II study combining imatinib mesylate and cytarabine for the treatment of Philadelphia positive chronic myelogenous leukaemia patients in chronic phase. **Blood**, Duluth DOI 10.1182/blood-2003-04-1010. Disponível em: < <http://www.bloodonline.com> > Acesso em: 25 ago.2003

GHAFFARI, S. et al. Differentiation-associated changes in CD44 isoform expression during normal hematopoiesis and their alteration in chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 86, n. 8, p. 2976-2985, 1995.

GIRALT, S. A. et al. Effect of prior interferon alpha therapy on the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 1055-1061, 1993.

GIRALT, S.; KANTARJIAN, H.; TALPAZ, M. Treatment of chronic myelogenous leukemia. **Seminars of Oncology**, Philadelphia, v. 22, n. 4, p. 396-404, 1995.
GOLDMAN, J. M. Management of chronic myeloid leukaemia. **Blood Reviews**, Edinburgh, v. 8, n. 1, p. 21-29, 1994.

GOLDMAN, J. M. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. **The Lancet**, London, v. 355, n. 9209, p. 1031-1032, 2000.

GOLDMAN, J. M.; DRUKER, B. J. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. **Blood**, Duluth, v. 98, n. 7, p. 2039-2042, 2001.

GOLDMAN, J. M.; MELO, J. V. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 15, p.1451-1464, 2003

GORDON, M. Y. et al. Altered adhesive interactions with marrow stroma of haematopoietic progenitor cells in chronic myeloid leukemia. **Nature**, London, v. 328, n. 6102, p. 342-344, 1987.

GRATWOHL A.; HERMANS, J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstore, v. 17, n. 3, p. 7-9, 1996. Suplemento.

GRATWOHL, A. et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. **The Lancet**, London, v. 352, n. 9134, p. 1087-1092, 1998.

GRIFFIN, J. D. et al. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 61, n. 1, p. 85-91, 1983.

GUILHOT, F. et al. Interferon alpha-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 337, n. 4, p. 223-229, 1997.

GUINN, B. A.; MILLS, K. I. p53 mutations, methylation and genomic instability in the progression of chronic myeloid leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 26, n. 3-4, p. 211-226, 1997.

GUNZ F. W. The epidemiology and genetics of chronic leukaemias. **Clinical Haematology**, London, v. 6, n. 1, p. 3, 1977.

GUO, J. Q. et al. Comparison of competitive-nested PCR and real-time PCR in detecting BCR-ABL fusion transcripts in chronic myeloid leukemia patients. **Leukemia**, Basingstore, v. 16, n. 12, p. 2447-2453, 2002.

HANSEN, J. A. et al. Bone marrow transplantation from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 338, n. 14, p. 962-968, 1998.

HASFORD, M. J. et al. Interferon- α and hydroxiurea in early chronic myeloid leukemia: a comparative analysis of the italian and german chronic myeloid leukemia trials with interferon- α . **Blood**, Duluth, v. 87, n. 12, p. 5384-5391, 1996a.

HASFORD, M. J. et al. Analysis and validation of prognostic factors for CML. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstore, v. 17, n. 3, p. 49-54, 1996b. Suplemento.

HASFORD, M. J. et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 90, n. 11, p. 850-858, 1998.

HEHLMANN, R. et al. Randomized comparison of interferon- α with bussulfan and hydroxiurea in chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 84, n. 12, p. 4064-4077, 1994.

HEHLMANN R. et al. Interferon- α before allogeneic bone marrow transplantation in chronic myelogenous leukemia does not affect outcome adversely, provided it is discontinued at least 90 days before the procedure. **Blood**, Duluth, v. 94, n. 11, p. 3668-3677, 1999.

HEYSSEL, R.; BRILL, B.; WOODBURY, L. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. **Blood**, Duluth, v. 15, p. 313, 1960.

HSIAO, L. et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with STI-571: a case report. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 117, n. 3, p. 620-622, 2002.

HOCHHAUS, A. et al. A novel bcr-abl fusion gene (e6a2) in a patient with Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 88, n. 6, p. 2236-2240, 1996.

HOCHHAUS, A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 40, n. 2, p. 69-79, 2003. Suplemento.

HOLYOAKE, T. L. et al. Isolation of a highly quiescent subpopulation of primitive leukemic cells in chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 94, n. 6, p. 2056-2064, 1999.

HOLYOAKE, T. L. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 113, n. 1, p. 11-23, 2001.

HOOVER, R. et al. Overcoming STI-571 resistance with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. **Blood**, Duluth, v. 100, n. 3, p. 1068-1071, 2002.

HOROWITZ, M. M.; ROWLINGS, P. A.; PASSWEG, J. R. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstore, v. 17, n. 3, p. 5-6, 1996. Suplemento.

HUGHES, T. P.; KAEDA, J.; BRANFORD, S. et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 349, n. 15, p. 1423-1432, 2004.

INOKUCHI, K.; NOMURA, T. The relationship between the type of bcr-abl hybrid messenger RNA and thrombopoiesis in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 10, n. 1-2, p. 9-15, 1993.

INOKUCHI, K. et al. Possible correlation of b3a2-type bcr-abl messenger RNA defined by semiquantitative RT-PCR to platelet and megacariocyte counts in Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. **Internal Medicine**, Tokyo, v. 33, n. 4, p. 189-192, 1994.

INOUE, T. et al. Possible correlation between fusion pattern of BCR/ABL mRNA and clinical response to alpha-interferon in chronic myelogenous leukemia. **Leukemia**, Basingstore, v. 6, n. 9, p. 948-951, 1992.

ISHIKURA, H. et al. Biphenotypic blast crisis of chronic myelogenous leukemia: abnormalities of p53 and retinoblastoma genes. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 25, n. 5-6, p. 573-578, 1997.

THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. Interferon alpha-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 330, n. 12, p. 820-825, 1994.

THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOID LEUKEMIA. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 111, n. 2, p. 587-595, 2000.

THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 99, n. 5, p. 1527-1535, 2002.

THE ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CML AND ITALIAN GROUP FOR BMT. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 1858-1868, 1999.

JACKNOW, G. et al. Extramedullary presentation of the blast crisis of chronic myelogenous leukemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 61, n. 2, p. 225-236, 1985.

JIANG, X. et al. Autocrine production and action of IL-3 and granulocyte colony-stimulating factor in chronic myeloid leukaemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, Washington, v. 96, p. 12804-12809, 1999.

JIANG, Q. et al. relationship between cytopenia and cytogenetic response in imatinib mesylate treated Ph-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase patients. **Beijing Da Xue Xue Bao**, v. 35, n. 2, p. 136-140, 2003.

KANO, Y. et al. In vitro cytotoxic effects of a tyrosine kinase inhibitor STI-571 in combination with commonly used antileukemic agents. **Blood**, Duluth, v. 97, n. 7, p. 1999-2007, 2001.

KANTARJIAN, H. et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, New York, v. 61, n. 7, p. 1441-1446, 1988.

KANTARJIAN, H. et al. Proposal of a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. **American Journal of Medicine**, New York, v. 88, n. 1, p. 1-8, 1990.

KANTARJIAN, H. et al. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. **Blood**, Duluth, v. 82, n. 3, p. 691-703, 1993.

KANTARJIAN, H. M. et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon- α therapy. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 122, n. 4, p. 254-261, 1995.

KANTARJIAN, H. et al. Treatment of chronic myelogenous leukemia: current status and investigational options. **Blood**, Duluth v. 87, n. 8, p. 3069-3081, 1996.

KANTARJIAN, H. et al. Clinical course and therapy of chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and chemotherapy. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 12, n. 1, p. 31-80, 1998.

KANTARJIAN, H. M. et al. Imatinib mesylate therapy for relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth v. 100, n. 5, p. 1590-1595, 2002a.

KANTARJIAN, H. M. et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 346, n. 9, p. 645-652, 2002b.

KVASNICKA H. M. et al. Bone marrow features improve prognostic efficiency in multivariate risk classification of chronic phase Ph+ chronic myeloid leukemia: a multicenter trial. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 19, p. 2994-2999, 2001.

KENNEDY, B. J. Hydroxiurea therapy in chronic myelogenous leukemia. **Cancer**, New York, v. 29, n. 4, p. 1052-1056, 1972.

KNOX, W. et al. Histological classification of chronic granulocytic leukaemia. **Clinical and Laboratory Haematology**, Oxford, v. 6, n. 2, p. 171-175, 1984.

LAMMIE, A. et al. Expression of c-kit and kit ligand in normal human tissues. **Journal of Histochemistry and Cytochemistry**, New York, v. 42, n. 11, p. 1417-1425, 1994.

LANEUVILLE, P. Abl tyrosine protein kinase. **Seminars in Immunology**, Philadelphia, v. 7, n. 4, p. 255-266, 1995.

LANGE, R.; MOLONEY, W.; YAMAWAKI, T. Leukemia in atomic bomb survivors: general observations. **Blood**, Duluth, v. 9, p. 574, 1954.

LEE, S. J. et al. Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 16, n. 9, p. 2897-2903, 1998.

LEE, S. J. Chronic myelogenous leukemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 111, n. 4, p. 993-1009, 2000.

LESESVE, L. F. et al. P190 bcr/abl rearrangement in myelodysplastic syndromes: two reports of literature. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 96, n. 2, p. 372-375, 1996.

LICHTY, D. et al. Expression of p210 and p190 BCR-ABL due to alternative splicing in chronic myelogenous leukaemia. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 103, n. 3, p. 711-715, 1998.

LIN, F. et al. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia patients who achieve a complete cytogenetic remission on imatinib. **Blood**, Duluth, v. 102, n. 3, p. 1143, 2003.

LINDAUER M.; FISCHER, T. H. Interferon- α combined with cytarabine in chronic myelogenous leukemia – clinical benefits. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 41, n. 5-6, p. 523-533, 2001.

LISSAUER, H. Zwei Fälle von leucaemie. **Klin Wochenschr**, v. 2, p. 403-405, 1865.

LITZ, C. E.; VOS, J. A.; COPENHAVER, C. M. Aberrant methylation of the major breakpoint cluster region in chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 88, n. 6, p. 2241-2249, 1996.

LUNDELL, B. I. et al. Activation of β -1 integrins on CML progenitors reveals cooperation between β -1 integrins and CD44 in the regulation of adhesion and proliferation. **Leukemia**, Basingstore, v. 11, n. 6, p. 822-829, 1997.

MAHLMANN, S. et al. Dissection of signaling pathways and cloning of new signal transducers in tyrosine kinase- induced pathways by genetic selection. **Leukemia**, Basingstore, v. 13, n. 1, p. 29-36, 1999. Suplemento.

MALINEN, T. et al. Acceleration of chronic myeloid leukemia correlates with calcitonin gene hypermethylation. **Blood**, Duluth, v. 77, n. 11, p. 2435-2440, 1991.

MARASCA, R. et al. p53 gene mutations in chronic myelogenous leukemia medullary and extra-medullary blast crisis. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 24, n. 1-2, p. 175-182, 1996.

MARKTEL, S. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. **Haematologica**, Roma, v. 88, n. 3, p. 260-267, 2003.

MARIN, D. et al. Prognostic factors for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate after failure of interferon alpha. **Leukemia**, Basingstore, v. 17, n. 8, p. 1448-1453, 2003a.

MARIN, D et al. Survival of patients with chronic-phase chronic myeloid leukaemia on imatinib after failure on interferon alpha. **Lancet**, London, v. 362, n. 9384, p. 617-619, 2003b.

MARLEY, S. B. et al. The tyrosine kinase inhibitor STI-571, like interferon- α , preferentially reduces the capacity for amplification of granulocyte-macrophage progenitors from patients with chronic myeloid leukemia. **Experimental Hematology**, Charlottesville, v. 28, n. 5, p. 551-557, 2000.

MARTIAT, P. et al. P190 BCR/ABL transcript in a case of Philadelphia-positive multiple myeloma. **Leukemia**, Basingstore, v. 4, n. 11, p. 751-754, 1990.

MAURO, M. J. et al. STI-571: A paradigm of new agents for cancer therapeutics. **Journal of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 20, n. 1, p. 325-334, 2002.

MASON, J.; DE VITA, V.; CANNELOS, G. Thrombocytosis in chronic granulocytic leukemia. Incidence and clinical significance. **Blood**, Duluth, v. 44, p. 483-487, 1974.

MCWHIRTER, J. R. et al. A coiled-coil oligomerization domain of BCR is essential for the transforming function of BCR-ABL oncoproteins. **Molecular Cell Biology**, Washington, v. 13, p. 7587-7595, 1993.

MELO, J. V. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. **Blood**, Duluth, v. 88, n. 7, p. 2375-2384, 1996a.

MELO, J. V. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. **Leukemia**, Basingstore, v. 10, n. 5, p. 751-756, 1996b.

MITELMAN, F. The cytogenetic scenario of chronic myeloid leukemia. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 11, n. 1, p. 11-15, 1993. Suplemento.

MOREIRA, V. A. et al. Risk factor analysis of survival and graft versus host disease in patients with chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood**, Duluth, v. 94, n. 1, p. 10, 1999. Resumo 4950a.

NEUMANN, E. Uber myelogene leukamie. **Berliner Klinische Wochenscheibe**, Berlin, v. 15, p. 69-72, 1878.

NICHOLS, G. L. et al. Identification of CRKL as the constitutively phosphorylated 39-KD tyrosin phosphoprotein in chronic myelogenous leukemia cells. **Blood**, Duluth, v. 84, n. 9, p. 2912-2918, 1994.

NOWELL, P. C., HUNGERFORD, D. A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. **Science**, Washington, v. 132, p. 1947, 1960.

O'BRIEN, S. G. et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 11, p. 994-1004, 2003.

OHNISHI, K. et al. A randomized trial comparing interferon-alpha and bussulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. **Blood**, Duluth, v. 86, n. 3, p. 906-916, 1995.

OPALKA, B. et al. Breakpoint localization within the M-bcr and clinical course do not correlate in patients with chronic myelogenous leukemia undergoing alfa-interferon therapy. **Leukemia**, Basingstore, v. 5, n. 6, p. 452-456, 1991.

OPALKA, B. et al. No correlation between the type of bcr-abl hybrid messenger RNA and platelet counts in chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 80, n. 7, p. 1854-1855, 1992.

OR, R. et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. **Blood**, Duluth, v. 101, n. 3, p. 441-445, 2003.

OZER, H. et al. Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 82, n. 10, p. 2975-2984, 1993.

PASCHKA, P. et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec^R) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. **Leukemia**, Basingstore, v. 17, n. 9, p. 1687-1694, 2003.

PEGGS, K.; MACKINNON, S. Imatinib mesylate – the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 348, n. 11. p. 1048-1050, 2003.

PENG, B. et al. Clinical investigation of the pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship for Glivec (STI-571): A novel inhibitor of signal transduction. **Proceedings of American Society of Clinical Oncology**, Philadelphia, v. 20, n. 280, p. 71a, 2001. Resumo.

PETZER, A. L. et al. Selective expansion of primitive normal hematopoietic cells in cytokin-supplemented cultures of purified cells from patients with chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 90, n. 1, p. 64-69, 1997.

PREUDHOMME, C. et al. Cytogenetic and molecular remission in a case of acute myeloid leukemia (AML) with inversion of chromosome 16 (inv 16) and Philadelphia chromosome (Ph). **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 82, n. 3, p. 623-626, 1992.

PUSEY W. Report of cases treated with roentgen rays. **JAMA**, Chicago, v. 38, p. 911-919, 1902.

RAITANO, A. B. et al. The BCR-ABL leukemia oncogene activates Jun kinase and requires Jun for transformation. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington, v. 92, p. 11746-11750, 1995.

REILLY, J. T. Chronic neutrophilic leukaemia: a distinct clinical entity? **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 116, n. 1, p. 10-18, 2002.

ROSNER, F.; SCHREIBER, Z.; PARISE, F. Leukocyte alkaline phosphatase. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 130, n. 6, p. 892-894, 1972.

ROSTI, G. et al. Risk and early cytogenetic response to imatinib and interferon in chronic myelogenous leukemia. **Haematologica**, Roma, v. 88, n. 3, p. 256-259, 2003.

ROWLEY, J. D. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. **Nature**, London, v. 243, n. 5405, p. 290-291, 1973.

ROZMAN, C. et al. Analysis of the clinical relevance of the breakpoints within the bcr gene and their correlation with clinical course of Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia. **Leukemia**, Basingstore, v. 9, n. 6, p. 1104-1107, 1995.

SALGIA, R. et al. CRKL links p210^{bcr/abl} with paxicilin in chronic myelogenous leukemia cells. **The Journal of Biological Chemistry**, Baltimore, v. 270, n. 49, p. 29145-29150, 1995.

SALGIA, R. et al. BCR-ABL induces multiple abnormalities of cytoeskeletal function. **Journal of Clinical Investigation**, Philadelphia, v. 100, n. 1, p. 46-57, 1997.

SANCHEZ-GARCIA, I.; GRUTZ, G. Tumorigenicity activity of the BCR-ABL oncogenes is mediated by BCL2. **Proceedings of the National Academy of Sciences of United States of America**, Washington, v. 92, p. 5287-5291, 1995.

SANCHEZ-GARCIA, I.; ZANCA, D. M. Regulation of Bcl-2 gene expression by BCR-ABL is mediated by Ras. **Journal of Molecular Biology**, London, v. 267, n. 2, p. 225-228, 1997.

SATTLER, M. et al. BCR-Abl directly inhibits expression of SHIP, an SH2-containing poly-inositol-5-phosphatase involved in the regulation of hematopoiesis. **Molecular Cell Biology**, Washington, v. 19, n. 11, p. 7473-7480, 1999.

SATTLER, M.; SALGIA, R. Activation of hematopoietic growth factor signal transduction pathways by the human oncogene BCR-ABL. **Cytokine Growth Factor Review**, Oxford, v. 8, n. 1, p. 63-79, 1997.

SATTLER, M.; SALGIA, R. Role of the adapter protein CRKL in signal transduction of normal hematopoietic and BCR/ABL-transformed cells. **Leukemia**, Basingstore, v. 12, n. 5, p. 637-644, 1998.

SAVAGE, D. G. et al. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 99, n. 1, p. 30-35, 1997.

SAVAGE, D. G.; ANTMAN, K. H. Imatinib mesylate – a new oral targeted therapy. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 346, n. 9, p. 683-691, 2002.

SAWYERS, C. L.; CALLAHAN W.; WITTE O. N. Dominant negative MYC blocks transformation by ABL oncogenes. **Cell**, Cambridge, v. 70, n. 6, p. 901-910, 1992.

SAWYERS, C. L.; MCLAUGHLIN J; WITTE O. N. Genetic requirement for Ras in the transformation of fibroblasts and hematopoietic cells by the BCR-ABL oncogene. **Journal of Experimental Medicine**, New York, v. 181, n. 1, p. 307-313, 1995.

SAWYERS, C. L. Chronic myeloid leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 340, n. 17, p. 1330-1340, 1999.

SAWYERS, C. L.; CAPDEVILLE, R. Clinical Development on STI-571 in chronic myelogenous leukemia. **The American Society of Hematology Educational Book**, p. 87-91, 2001.

SAWYERS, C. L. et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. **Blood**, Duluth, v. 99, n. 10, p. 3530-3539, 2002.

SCHINDLER, T. et al. Structural mechanism for STI-571 inhibition of Abelson tyrosine kinase. **Science**, Washington, v. 289, n. 5486, p. 1938-1942, 2000.

SECKER-WALKER, L. M. et al. Inversion of chromosome 16 with Philadelphia chromosome in acute myelomonocytic leukemia with eosinophilia. Report of two cases. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, New York, v. 58, n. 1, p. 29-34, 1992.

SERRA, A. et al. Molecular defects associated with acute phase CML. **Leukemia and Lymphoma**, Chur, v. 11, n. 1, p. 25-28, 1993. Suplemento.

SHI, C. et al. GCKR links the BCR-ABL oncogene and RAS to the stress-activated protein kinase pathway. **Blood**, Duluth, v. 93, n. 4, p. 1338-1345, 1999.

SHIMAMOTO, T. et al. Late appearance of a Philadelphia translocation with minor-bcr/abl transcript in t (7-11) (p15-p15) acute myeloid leukemia. **Leukemia**, Basingstore, v. 9, n. 4, p. 640-642, 1995.

SILL, H.; GOLDMAN, J.; CROSS, N. C. P. Homozygous deletions of the p16 tumor-suppressor gene are associated with lymphoid transformation of chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 85, n. 8, p. 2013-2016, 1995.

SILVER, R. T. et al. An evidence-based analysis of the effect of bussulfan, hydroxiurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for American Society of Hematology. **Blood**, Duluth, v. 94, n. 5, p. 1517-1536, 1999.

SKORSKI, T. et al. Phosphatidylinositol-3 kinase activity is regulated by BCR-ABL and is required for the growth of Philadelphia chromosome-positive cells. **Blood**, Duluth, v. 86, n. 2, p. 726-736, 1995.

SKORSKI, T. et al. Transformation of hematopoietic cells by BCR-ABL requires activation of a PI-3/Akt- dependent pathway. **The EMBO Journal**, Oxford, v. 16, n. 20, p. 6151-6161, 1997.

SOKAL, J. E. et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. **Blood**, Duluth, v. 63, n. 4, p. 789-799, 1984.

SOKAL, J. E. et al. Prognostic discrimination among younger patients with chronic granulocytic leukemia: relevance to bone marrow transplantation. **Blood**, Duluth, v. 66, n. 6, p. 1352-1357, 1985.

SOKAL, J. E. et al. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. **Seminars in Hematology**, Philadelphia, v. 25, n. 1, p. 49-61, 1988.

STUPPIA, L. et al. p53 loss and point mutations are associated with suppression of apoptosis and progression of CML into myeloid blast crisis. **Cancer Genetics and Cytogenetics**, New York, v. 98, n. 1, p. 28-35, 1997.

SPIERS, A.; BAIN, B.; TURNER, I. The peripheral blood in chronic granulocytic leukaemia: study of 50 untreated Philadelphia positive cases. **Scandinavian Journal of Haematology**, v. 18, n. 1, p. 25-38, 1977.

TALPAZ, M. et al. Leukocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 62, n. 3, p. 689-692, 1983.

TALPAZ, M. et al. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 314, n. 17, p. 1065-1069, 1986.

TALPAZ M. et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. **Blood**, Duluth, v. 99, n. 6, p. 1928-1937, 2002.

TERJANIAN, T. et al. Clinical and prognostic features of patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia and extramedullary disease. **Cancer**, New York, v. 59, n. 2, p. 297, 1987.

THIESING, J. T. et al. Efficacy of STI-571, an abl tyrosine kinase inhibitor, in conjunction with other antileukemic agents against bcr-abl-positive cells. **Blood**, Duluth, v. 96, n. 9, p. 3195-3199, 2000.

THIJSSEN, S. F. T. et al. Chronic myeloid leukemia from basics to bedside. **Leukemia**, Basingstore, v. 13, n. 11, p. 1646-1674, 1999.

THOMAS, E. D. Successful marrow homograft in the dog after radiation. **Surgery**, v.43, n.3, p. 516-520, 1958.

THOMAS, D. et al. Sudden blastic phase (SBP) transformation in the first 2 years (YRS) of interferon- α (IFN) therapy (RX) for chronic phase (CP) chronic myelogenous leukemia (CML) **Blood**, Duluth, v. 92, n. 1, p. 251a, 1998. Suplemento.

TOPALY, J. et al. Synergistic activity of the new ABL-specific tyrosine kinase inhibitor STI-571 and chemotherapeutic drugs on BCR-ABL-positive chronic myelogenous leukemia cells. **Leukemia**, Basingstore, v. 15, n. 3, p. 342-347, 2001.

TURA, S. et al. Evaluating survival after allogeneic bone marrow transplant for chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a comparison of transplant versus no-transplant in a cohort of 258 patients first seen in Italy between 1984 and 1986. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 85, n. 2, p. 292-299, 1993.

UZUNEL, M. et al. Kinetics of minimal residual disease and chimerism in patients with chronic myeloid leukemia after nonmyeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. **Blood**, Duluth, v. 101, n. 2, p. 469-472, 2003.

VAN DER PLAS, D. C. et al. A bcr-abl mRNA lacking abl exon a2 detected by polymerase chain reaction in a chronic myelogenous leukemia patient. **Leukemia**, Basingstore, v. 5, n. 6, p. 457-461, 1991.

VAN RHEE, F. et al. p190 BCR-ABL mRNA is expressed at low levels in p210-positive chronic myeloid and acute lymphoblastic leukemias. **Blood**, Duluth, v. 87, n. 12, p. 5213-5217, 1996.

VAN RHEE, F. et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplantation**, Basingstore, v. 20, n. 7, p. 553-560, 1997.

VERFAILLIE, C. M.; MCCARTHY, J. B.; MCGLAVE P. B. Mechanisms underlying abnormal trafficking of malignant progenitors in chronic myelogenous leukemia. Decreased adhesion to stroma fibronectin but increased adhesion to basement

membrane components, laminin and collagen type IV. **Journal of Clinical Investigation**, Philadelphia, v. 90, n. 4, p. 1232-1241, 1992.

VERFAILLIE, C. M. Stem cells in chronic myelogenous leukemia. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, Philadelphia, v. 11, n. 6, p. 1079-1114, 1997.

VIRCHOW, R. Weisses Blut. **Froriep's Notizen**, v. 36, p. 151-156, 1845.

VIRCHOW, R. Die Leukämie. **Gesammelte Abhandlungen zur Wissenschaftlichen Medizin**, p. 190, 1865.

WADHWA, J. et al. Factors affecting duration of survival after onset of blastic transformation of chronic myeloid leukemia. **Blood**, Duluth, v. 99, n. 7, p. 2304-2309, 2002.

WARMUTH, M.; RIEDL, S. D.; HALLEK, M. Molecular pathogenesis of chronic myeloid leukemia and implications for new therapeutic strategies. **Annals of Hematology**, Berlin, v. 78, n. 2, p. 49-64, 1999.

WINFIELD, D.; POLACARZ, S. Bone marrow histology. Value of bone marrow core biopsy in acute leukemia, myelodysplastic syndromes and chronic myeloid leukaemia. **Journal of Clinical Pathology**, London, v. 45, n. 10, p. 855, 1992.

ZHANG, X.; REN, R. BCR-ABL efficiently induces a myeloproliferative disease and production of excess interleukin-3 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in mice: a novel model for chronic myelogenous leukemia. **Blood**, Duluth, v. 92, n. 10, p. 3829-3840, 1998.

9 GLOSSÁRIO

- C-KIT: CD 117, proteína codificada pelo gene C-KIT, pertencente à família dos receptores de tirosino-quinase.
- CRKL: Molécula adaptadora SH2/SH3 relacionada ao oncogene CRK do vírus do sarcoma das aves CT10. É a principal proteína fosforilada nos neutrófilos de pacientes com leucemia mielóide crônica.
- ERK: *Extracellular signal-regulated kinases* (quinases extracelulares reguladas por sinal, também conhecidas por quinases ativadas por mitógeno ou MAP quinases).
- FAK: *Focal adhesion kinase*. Quinase de adesão focal, sofre redução de sua fosforilação na leucemia mielóide crônica.
- FISH: *Fluorescence in situ hybridization*. Método molecular que identifica alterações cromossômicas utilizando sondas específicas marcadas por substâncias fluorescentes, permitindo sua identificação.
- GRB2 : *Growth factor receptor-bound protein 2*. Proteína de adaptação que ativa o gene RAS.
- JAK : Janus quinase-1. Moléculas responsáveis pela transferência para o núcleo de sinais de receptores de citocinas sem função de tirosino-quinase.
- MSOS1: *Mouse son-of-sevenless 1 CDC25 homology domain*. Fator liberador de nucleotídeo guanina, ativa o gene ras e outras vias de transdução do sinal.
- MYC: Proto-oncogene com papel importante na regulação do ciclo celular, metabolismo e apoptose, diferenciação, adesão e tumorigênese. Participa na regulação da homeostase da hematopoese.
- PAXICILINA: Proteína de adesão. Junto com a FAK, sofre atenuação da fosforilação na LMC. Há redução da polimerização da actina levando a profundas alterações na adesão celular.
- RAC-GAP: Domínio c- terminal do BCR, tem função de ativação de GTPase para o gene RAS.

- RAF: Gene que codifica uma quinase serina/treonina envolvida na transdução do sinal. Pode ativar as MAP quinases.
- RAS: Proto-oncogene, codifica uma pequena proteína ligadora de GTP iniciando várias vias de transdução do sinal.
- SCID: imunodeficiência combinada grave.
- SH : Domínio homólogo ao src.
- SHC: Gene que codifica uma proteína de 55 kDa (shc) que é fosforilada por tirosino-quinase ao se associar ao receptor do fator de crescimento epidérmico (EGF).
- SHIP: Inosinol-5'-fosfatase, importante regulador dos níveis intracelulares de fosfatidilinositol 3,4,5-trifosfato.
- STAT: Transdutor de sinal e ativador da transcrição
- TYK: Tirosino quinase. Enzima responsável pela fosforilação de substratos.
- T2AG3: Seqüências de aminoácidos do telômero humano.
- VNTR: *Variable number of tandem repeats*. Método de análise molecular que identifica regiões de seqüências de aminoácidos que se repetem ao longo do genoma humano. A distribuição destas seqüências é individual, permitindo identificação. É um dos métodos utilizados para avaliação do quimerismo em transplante de medula óssea
- RT-PCR: *Reverse Transcriptase Polimerase Chain reaction*. Reação de cadeia de polimerase utilizando transcriptase reversa. Método de análise molecular onde há síntese e amplificação do DNA complementar a partir do RNA extraído das células analisadas.