

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
COM MESILATO DE IMATINIBE NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE**

Cíntia Cichowski dos Santos

Orientadora: Prof. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2007

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
COM MESILATO DE IMATINIBE NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE**

Cíntia Cichowski dos Santos

Orientadora: Prof. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

2007

S237t Santos, Cíntia Cichowski dos

Tratamento da leucemia mielóide crônica com mesilato de imatinibe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre / Cíntia Cichowski dos Santos; orient. Lúcia Mariano da Rocha Silla. – 2007.

140 f. ; il. color.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2007.

1. Leucemia mielóide crônica 2. Terapia 3. Mesilatos. I. Silla, Lúcia Mariano da Rocha II. Título.

NLM: WH 250

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“Em todas as atividades humanas existem esforços e resultados, e a intensidade do esforço é a medida do resultado.

O acaso não existe. Dons, potencialidades, bens materiais, intelectuais e espirituais são frutos do esforço; são pensamentos concluídos, alvos atingidos, visões realizadas.”

James Allen

DEDICATÓRIAS

Aos meus pais Antônio e Nilza que são os bens mais preciosos que Deus me deu, pela grande dedicação, sustento, apoio nas horas mais difíceis e amor incondicional. Graças a eles eu sempre tive exemplo, força e incentivo para partir em busca de meu crescimento pessoal e profissional;

Ao meu noivo Daniel, pelo apoio, respeito, tolerância, companheirismo e por todas as suas ações que o faz merecedor do meu profundo amor.

À minha madrinha Delcina pela atenção, pelo grande estímulo e paciência, pelo conforto nos momentos incertos e pelos conselhos valiosos.

À minha avó Alfreda pelas orações e energia positiva.

Ao meu irmão Mauro, minha cunhada Ana Cristina pelo exemplo e aos demais membros de minha família que sempre me ofereceram amor, estímulo, apoio, acreditaram na conclusão deste trabalho e que se privaram da minha atenção e companhia muitas vezes ao longo destes anos.

AGRADECIMENTOS

Tão longo e exaustivo foi este caminho até a conclusão do mestrado que as lembranças dos bons momentos e dos contratempos ocorridos se firmam com certa nostalgia...

A força de vontade de realizar um sonho e a capacidade dos meus amigos e familiares de não deixar abandonar meu objetivo foi o combustível que me moveu até esta conquista.

Agradeço:

Primeiramente a Deus, por minha família, por meus amigos e por ter me dado força e saúde para chegar à conclusão de mais uma importante etapa em minha vida.

À minha orientadora, Profa. Dra. Lúcia Mariano da Rocha Silla pelo incentivo, exemplo, pela oportunidade, pelos inestimáveis ensinamentos e pela confiança em mim depositada.

Àqueles preciosos colegas de trabalho do Setor de Hematologia do Laboratório de Análises Clínicas do Hospital Nossa Senhora da Conceição que compreenderam minha dedicação ao mestrado e que torceram por mim. Sou grata especialmente ao meu chefe Dalton Kitller de Mello pelas demonstrações de generosidade e compreensão.

À minha amiga e colega Alice M. Pinheiro Machado do Laboratório de Biologia Molecular do Serviço de Patologia Clínica do HCPA sempre disposta a ajudar quando necessário, pelo carinho e pela força que tantas vezes me passou.

Ao pessoal do SAMIS do HCPA pelo alto astral contagiante e pela ajuda, principalmente à querida Gládis Beatriz Ribeiro.

A Dra. Laura Fogliatto pelo seu empenho na elaboração deste trabalho.

Ao Dr. Marcelo Capra pelas sugestões e paciência.

À energia positiva, colaboração, companheirismo, carinho e amizade que as prezadas amigas Maria Aparecida Lima da Silva e Elvira Cordero me dedicaram, sempre estimulando minha autoconfiança.

Às ex-estagiárias Amanda Piccoli e Allyne Cristina Grando, bem como a estagiária Joice Merzoni do Laboratório de Cultura e Análise Molecular de Células Hematopoéticas do HCPA que muito colaboraram com a coleta e processamento das amostras do meu projeto inicial.

À colega Sandrine Wagner que não imagina o quanto me ajudou.

À Neusa Granja de Laydner e Liane Vanusa Pinto do Serviço de Hematologia Clínica do HCPA sempre atenciosas e receptivas.

À Vania Naomi Hirakata do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação pela grande dedicação nas várias horas de análises estatísticas.

Ao querido prof. Ellis D' Arrigo Busnello pelo exemplo, pela dedicação aos alunos, pela devoção à arte do ensino e à medicina, pela admirável inteligência e principalmente, pelo estímulo.

Aos funcionários do PPG Ciências Médicas pelo suporte.

À Universidade Federal do Rio Grande do Sul pela oportunidade.

E a todos aqueles amigos e colegas que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, dando-me força, incentivo e principalmente, acreditando em mim.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

+Ph - cromossomo *Philadelphia* extra
ABL - proto-oncogene de Abelson
ACA - alteração citogenética adicional
ALT - alanina aminotransferase
Ara-C - citarabina, arabinosil-citosina
AST - aspartato aminotransferase
ATP - adenosina trifosfato
BCR - gene *breakpoint cluster region*
BU - bussulfan
CAN - contagem absoluta de neutrófilos
CIBMTR - *Center for International Blood and Marrow Transplant Research*
DECH - doença do enxerto contra o hospedeiro
DRM - dita doença residual mínima
EBMT - *European Group for Blood and Marrow Transplantation*
EC - evolução clonal
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
ELN - *European Leukemia Network*
FISH - hibridização *in situ* por fluorescência
HCPA - Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HLA - antígeno leucocitário humano
HU - hidroxiuréia
ILD - infusão de linfócitos do doador
IRIS - *International Randomized IFN vs STI571*
LAP - fosfatase alcalina leucocitária
LDH - lactato desidrogenase
LLA - leucemia linfocítica aguda

LMA - leucemia mielóide aguda
LMC - leucemia mielóide crônica
LSN - limite superior normal
M-bcr - ponto de quebra maior, *major breakpoint cluster region*
m-bcr - ponto de quebra menor, *minor breakpoint cluster region*
MDR1 - gene de resistência à drogas-múltiplas
MO - medula óssea
MRNA - RNA mensageiro
OMS - Organização Mundial de Saúde
PCK - proteína quinase C
PDGFR - receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas
Ph - cromossomo *Philadelphia*
QdV - qualidade de vida
Q-RT-PCR - reação em cadeia pela polimerase quantitativa em tempo real
RCG – resposta citogenética
RCGC - resposta citogenética completa
RCGM - resposta citogenética maior
RCGP - resposta citogenética parcial
RT-PCR - reação em cadeia pela polimerase usando a enzima transcriptase reversa
RHC - resposta hematológica completa
RHP - resposta hematológica parcial
RI - radiação ionizante
RM - resposta molecular
RMC - resposta molecular completa
RMM - resposta molecular maior
SCF - fator estimulante das células germinativas pluripotentes, c-kit
SG – sobrevida global
SLP – sobrevida livre de progressão
TCTH - transplante de células tronco hematopoéticas
 α -IFN – alfa-interferon

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Escore de risco para transplante segundo o EBMT	40
Tabela 2. Vantagens e desvantagens do TCTH e do imatinibe na terapêutica para LMC	43
Tabela 3. Respostas ao imatinibe em pacientes com LMC em fase crônica após falha ao tratamento com α -IFN, em 18 meses de seguimento	48
Tabela 4. Doses, interrupções e frequência de respostas em pacientes com LMC que receberam terapia com imatinibe em estudos de fase II	49
Tabela 5. Resultados dos estudos de fase III em pacientes com LMC tratados com imatinibe em comparação com pacientes tratados com IFN+Ara-C	51
Tabela 6. Efeitos adversos experimentados por mais de 10% dos pacientes no estudo IRIS ..	58
Tabela 7. Anormalidades laboratoriais nos estudos clínicos de fase II.	59
Tabela 8. Probabilidade de risco para pacientes com LMC em fase crônica de acordo com os critérios de Sokal e de Hasford.....	64
Tabela 9. Definição de falha da resposta, respostas ótimas, subótimas e respostas “em alerta” para pacientes com LMC em fase crônica em tratamento com imatinibe 400 mg/dia	68
Tabela 10. Níveis de Capacidade Funcional – ECOG.....	71
Tabela 11. Graus de Fadiga 3 e 4 com Base nos Critérios de Graduação do ECOG.....	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Cariótipo 46XY, t(9;22)(q34;q11) de um paciente com LMC Ph(+)	27
Figura 2. A translocação t(9;22)(q34;q11) na LMC	28
Figura 3. Fórmula estrutural do mesilato de imatinibe	44
Figura 4. Mecanismo de ação da proteína tirosino quinase BCR-ABL e de sua inibição pelo mesilato de imatinibe	45
Figura 5. Relação aproximada entre a resposta e o número de células leucêmicas	75

LISTA DE QUADROS

Quadro I. Definições das fases da LMC	24
Quadro II. Critérios de resposta hematológica, de perda da resposta e de resistência ao tratamento	33
Quadro III. Critérios de resposta citogenética, de perda da resposta e da resistência ao tratamento	35
Quadro IV. Definição de resistência ao imatinibe	61

SUMÁRIO

RESUMO	15
INTRODUÇÃO.....	17
1 REVISÃO DA LITERATURA	19
1.1 DEFINIÇÃO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA	19
1.2 EPIDEMIOLOGIA.....	19
1.3 ETIOLOGIA.....	20
1.4 HISTÓRICO	21
1.5 ASPECTOS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS.....	23
1.6 DIAGNÓSTICO DA LMC	25
1.7 O CROMOSSOMO PHILADELPHIA.....	26
1.8 VIAS DE SINALIZAÇÃO BCR-ABL E A PATOGÊNESE DA LMC.....	29
1.9 ASPECTOS MOLECULARES DA TRANSLOCAÇÃO BCR-ABL	30
1.10 EVENTOS CELULARES E MOLECULARES NA EVOLUÇÃO DA LMC	31
1.11 DEFINIÇÃO DE RESPOSTAS AO TRATAMENTO NA LMC.....	32
1.12 TRATAMENTO	35
1.12.1 Hidroxiuréia e Bussulfan.....	36
1.12.2 α -Interferon.....	37
1.12.3 Transplante Alogênico.....	39
1.12.4 Mesilato de Imatinibe	43
1.13 FATORES PROGNÓSTICOS.....	62
1.13.1 Escores de Risco.....	63

1.13.2 Alcance de Respostas Citogenéticas Maiores	63
1.13.3 Alcance de Respostas Moleculares	65
1.13.4 Alterações Citogenéticas Adicionais	65
1.13.5 Mielossupressão	66
1.14 MONITORANDO O TRATAMENTO COM IMATINIBE EM FASE CRÔNICA	67
1.15 TRATAMENTO ATUAL DA LMC	68
1.15.1 Tratamento da LMC no Brasil.....	70
1.16 AJUSTE DE DOSE DE IMATINIBE.....	71
1.16.1 Como consequência de resistência ou perda de respostas.....	72
1.16.2 Como consequência do surgimento de toxicidade	72
1.17 DESCONTINUAÇÃO DO IMATINIBE	74
2 JUSTIFICATIVA	76
3 OBJETIVOS.....	77
4 REFERÊNCIAS	78
5 ARTIGO EM INGLÊS: Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib Mesylate in a Public Hospital in the South of Brazil.....	95
ABSTRACT.....	97
INTRODUCTION.....	98
MATERIAL AND METHODS.....	99
RESULTS.....	101
DISCUSSION AND CONCLUSION.....	105
TABLES AND FIGURES	112
6 ARTIGO EM PORTUGUÊS: Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de Imatinibe em um Hospital Público no Sul do Brasil	117
RESUMO	119

INTRODUÇÃO	120
MATERIAL E MÉTODOS	121
RESULTADOS	123
DISCUSSÃO E CONCLUSÃO	127
TABELAS E FIGURAS	134
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	139

RESUMO

Introdução: A leucemia mielóide crônica (LMC) é resultante da proliferação clonal de uma célula tronco hematopoética, caracterizada por três fases bem definidas: crônica, acelerada e blástica e pela presença de uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo *Philadelphia* (Ph). O cromossomo Ph é produto da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11) que leva ao surgimento de um gene híbrido BCR-ABL cuja oncoproteína homônima, de 210 KD, tem uma atividade tirosino quinase intensa e desregulada, muito superior a da proteína ABL, de 145 KD. Esta atividade desregulada da proteína BCR-ABL confere o fenótipo da doença. Ao longo dos anos, houveram vários marcos terapêuticos no tratamento da LMC, desde bussulfan (BU) e hidroxiuréia (HU), até o advento do transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH), alfa-interferon (α -IFN) e a infusões de linfócitos do doador na recaída pós transplante. O mesilato de imatinibe, aprovado pelas autoridades regulatórias em 2001, cujo alvo é a proteína BCR-ABL, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados, com exceção do TCTH. O TCTH continua sendo o tratamento comprovadamente capaz de promover a cura da doença, apesar da elevada morbi-mortalidade responsável por uma considerável redução em sua indicação terapêutica. Os resultados dos ensaios clínicos internacionais demonstraram a segurança e a eficácia do imatinibe, determinaram suas doses padrão, seus efeitos adversos e a superioridade na indução de respostas hematológicas completas (RHC), resposta citogenética maior (RCGM), melhor tolerabilidade e, principalmente, elevada frequência de

resposta molecular maior (RMM), resultados jamais obtidos com o α -IFN, terapia de escolha até então.

Objetivos e Métodos: O objetivo desta dissertação de mestrado é realizar um estudo de coorte retrospectivo através da análise de prontuários dos pacientes com LMC em tratamento com mesilato de imatinibe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), e descrever sua evolução quanto às respostas hematológicas e citogenéticas, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e advento de efeitos adversos em um seguimento de 18 meses desde o início do tratamento com imatinibe.

Resultados: Foram incluídos 81 pacientes que foram subdivididos em fase crônica inicial ou fase crônica tardia, fase acelerada ou fase blástica, de acordo com a fase da LMC em que estavam no início do tratamento com imatinibe. RHC foi alcançada por 90,9% dos pacientes em fase crônica inicial, 92,8% em fase crônica tardia e em 60,0% dos pacientes em fase acelerada. RGCM foi obtida por 83,3%, 85,7% e 20,0% nas fases crônica inicial, tardia e acelerada, respectivamente, enquanto a SLP foi de 83,3%, 94,7% e 58,8%. A probabilidade de SG foi de 91,7% na fase crônica inicial, 100% na tardia, 86,2% na fase acelerada e 0% na fase blástica. Os pacientes em fase blástica foram incluídos apenas para análise de SG. Na fase crônica inicial ou tardia, 5,3% dos pacientes apresentaram efeitos tóxicos de graus 3 ou 4 enquanto na fase acelerada, 23,5%. Quanto aos efeitos tóxicos hematológicos, pancitopenia ocorreu em 10,9%, principalmente na fase crônica tardia. Apenas 6,8% dos pacientes nas fases crônica ou acelerada suspenderam a terapia devido à toxicidade do tratamento.

Conclusão: Os pacientes tratados com mesilato de imatinibe no HCPA, atendidos a parte de ensaios clínicos, apresentaram elevada frequência de respostas hematológicas e citogenéticas, SLP e SG semelhantes às descritas na literatura mundial, justificando o investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença resultante da proliferação clonal de uma célula tronco hematopoética caracterizada por três fases bem definidas: crônica, acelerada e blástica, e pela presença de uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo *Philadelphia* (Ph) (1, 2). O cromossomo Ph é produto da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11) resultando em um gene híbrido BCR-ABL cuja proteína homônima de 210 KD tem uma atividade tirosino quinase desregulada, muito superior a da proteína ABL, de 145 KD (3, 4). Esta atividade desregulada confere o fenótipo da LMC (5).

Houve vários marcos terapêuticos ao longo dos anos no tratamento da LMC. A irradiação por volta de 1900, o bussulfan (BU) e a hidroxiuréia (HU) (6) nos anos 1950 a 1960, o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) (7, 8), o alfa-interferon (α -IFN) (9-11) nos anos 1980 e a terapêutica com infusões de linfócitos do doador (ILD) na recaída pós transplante (12), nos anos 1990. Em meados de 2001, o mesilato de imatinibe que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR-ABL, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados (13), com exceção do TCTH, que ainda é a única opção curativa.

Baseado nos resultados dos ensaios clínicos randomizados de fases I (14, 15) e II (16-18) que demonstraram a segurança, a eficácia e determinaram suas doses padrões, o mesilato de imatinibe, comercialmente Glivec[®] ou Gleevec[®] (Novartis, *Basel*, Suíça) foi aprovado de modo acelerado em maio de 2001 pelas autoridades regulatórias nos EUA e Europa, para o

tratamento de 2ª linha para adultos com LMC na fases crônica após falha ao α -IFN e como 1ª linha para as fases acelerada ou blástica da LMC (13, 19, 20).

Além da superioridade na indução de respostas hematológicas completas (RHC) e de ser melhor tolerado, o imatinibe induz resposta citogenética maior (RCGM) em 60% dos pacientes que reberam imatinibe após falha ao IFN e em 85,2% daqueles tratados com imatinibe como 1ª linha, em comparação com 22,1% daqueles tratados com α -IFN + Ara-C (21). A sobrevida livre de progressão (SLP) também foi significativamente maior no grupo que recebeu imatinibe, 92,1%, em comparação com 73,5% daqueles tratados com α -IFN. Mais importante, cerca de 39% dos pacientes tratados com imatinibe como 1ª linha, apresentam uma resposta molecular maior (RMM), resultado jamais alcançado pelo α -IFN (22).

Há vários fatores prognósticos envolvidos na frequência das respostas ao imatinibe e na durabilidade das mesmas, entre eles, fase da doença no início do tratamento, leucocitose, escores de risco, % de células Ph+, a resistência ao α -IFN, presença de evolução clonal citogenética, de mutações e de mielossupressão (23-26).

O ideal no tratamento com imatinibe é o alcance de uma RHC aos três meses, o alcance de uma RCGM aos seis meses e uma resposta citogenética completa (RCGC) em 1 ano de tratamento (27). Depois de atingida uma RCGC, espera-se que o paciente alcance uma RMM (27, 28).

O objetivo deste estudo de coorte retrospectivo é avaliar a evolução dos pacientes com diagnóstico de LMC do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) que iniciaram o tratamento com mesilato de imatinibe entre junho de 2001 e outubro de 2006, através da frequência de respostas hematológicas e citogenéticas até os 18 meses após o início da terapia com imatinibe e do surgimento de efeitos adversos, bem como acompanhar a progressão da doença e a sobrevida global.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 DEFINIÇÃO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença resultante da proliferação clonal maligna de uma célula tronco hematopoética pluripotente que envolve principalmente a linhagem mielóide e também as linhagens eritróide, megacariocítica, monocítica e linfocítica (2). Caracteristicamente a LMC se apresenta com uma marcante hiperplasia mielóide na medula óssea e granulocitose no sangue periférico. A doença se caracteriza ainda, pelo curso bifásico ou trifásico e pela presença de uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo *Philadelphia* (Ph) resultante da translocação cromossomal t(9;22)(q34;q11) (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A LMC é responsável por 7 - 15% das leucemias em adultos e sua incidência nos EUA é de aproximadamente 1,5 casos em 100.000 pessoas ao ano (29-31). Em 2002, nos EUA, estimou-se que houveram 4.400 novos casos com 2.200 mortes. Comparando-se com os dados de 2005, onde o número estimado de novos casos foi de 4.600 e de apenas 850 mortes observa-se que a sobrevida dos pacientes tem aumentado, provavelmente refletindo os avanços no tratamento da doença (32, 33). Embora a média de idade ao diagnóstico seja de 45

a 55 anos, 12 a 30% dos pacientes têm 60 anos de idade ou mais (34). Há uma frequência maior no sexo masculino, numa proporção de 2,2 homens para 1,2 mulheres (35).

No Rio Grande do Sul, em um estudo retrospectivo, Fassina e colaboradores estimaram uma incidência de 0,6 casos em 100.000 habitantes por ano com uma média de idade de 42 anos ao diagnóstico, e uma maior frequência no sexo masculino, semelhante à descrita na literatura (36).

1.3 ETIOLOGIA

O mecanismo pelo qual o cromossomo Ph é inicialmente formado e o período de tempo até o surgimento dos sinais da doença é desconhecido. Parece não haver predisposição genética ao desenvolvimento da LMC, pois a incidência em filhos de pais leucêmicos ou entre gêmeos monozigóticos não é significativamente diferente da população em geral, sugerindo que a LMC seja uma desordem adquirida através de mutações somáticas ocorridas ao longo da vida (30). A exposição à radiação ionizante (RI) é um fator de risco para LMC. Houve uma alta incidência de LMC em sobreviventes da bomba atômica em Hiroshima e Nagasaki. Em Nagasaki, cerca de 30% das leucemias em um período de latência de 3 - 13 anos após a bomba, eram LMC (37, 38). O risco de desenvolvimento de leucemia nos indivíduos mais próximos ao epicentro da bomba atômica foi significativamente maior. A incidência de LMC também aumentou em pacientes que receberam tratamento com irradiação. Pacientes britânicos que receberam, na década de 50, tratamento com altas doses de radiação espinhal para espondilite anquilosante e mulheres com câncer cervical uterino tratadas com radiação tiveram uma incidência maior de LMC que a população em geral (38). Em 1998, transcritos BCR-ABL foram induzidos *in vitro* em células hematopoéticas pela exposição a RI (39)

comprovando a associação. O desenvolvimento da LMC não está associado a qualquer exposição química.

Uma hipótese para o surgimento da t(9;22) é a proximidade física das regiões cromossômicas envolvidas. A distância física entre os genes BCR (do cromossomo 22) e ABL (do cromossomo 9), principais genes envolvidos na LMC, em células precursoras hematopoéticas, é curta. Tal proximidade física pode facilitar a translocação recíproca e a fusão gênica BCR-ABL, responsável pelo caráter maligno da doença (40). Entretanto, a presença de transcritos BCR-ABL em células hematopoéticas não é suficiente para causar a leucemia, visto que são detectados raramente no sangue de pessoas saudáveis (41, 42). Não está esclarecido porque somente uma minoria destas pessoas desenvolve a doença.

1.4 HISTÓRICO

Em 1845, foram publicadas as primeiras descrições clínicas da LMC combinando detalhes microscópicos precários com as características macroscópicas observadas em pacientes que, após a morte, apresentavam acentuada hepatoesplenomegalia associada com “sangue purulento”. John Hugues Bennet descreveu a LMC como sendo causada por uma infecção, enquanto Rudolf Virchow relatou a doença como não sendo provocada por infecção, apenas 5 semanas depois de Bennet, gerando uma controvérsia sobre o descobrimento da doença (43). O primeiro indício importante sobre a patogênese desta doença veio só muito mais tarde, quando, em 1960, técnicas desenvolvidas para estudar células humanas em mitose permitiram a Nowell e Hungerford detectar uma anormalidade cromossômica específica nas células do sangue de 7 pessoas com LMC (44), posteriormente chamada cromossomo *Philadelphia* (Ph1), a primeira anormalidade cromossômica relacionada a uma neoplasia

humana. Cromossomo *Philadelphia* por que recebeu o nome da cidade em que foi descoberto e número 1 por que acreditaram que esta seria a primeira de uma série de anormalidades cariotípicas que encontrariam. No entanto, por mais de uma década, este foi o único marcador que se correlacionara com uma específica doença neoplásica (43, 44). Na década de 70 descobriu-se que alguns casos de leucemia linfocítica aguda (LLA) apresentavam o cromossomo Ph levantando uma série de suposições que mais tarde foram esclarecidas quando se demonstrou que havia discretas, porém definidas diferenças nos pontos de quebra dos genes (45).

Originalmente, acreditava-se que o cromossomo Ph era uma deleção do cromossomo 21. Em 1973, Janet Rowley observou que o cromossomo Ph não era resultado de uma deleção, mas sim, de uma translocação da parte distal do cromossomo 22 (não do 21) sobre o cromossomo 9, mais especificamente no seu braço longo, caracterizando a $t(9:22)(q34;q11)$ (46). Nos anos 80 foram identificados os dois genes envolvidos na doença. Em 1982, de Klein e colegas demonstraram que o proto-oncogene de Abelson (c-ABL) do cromossomo 9, estava associado à LMC (4). Em 1984, o envolvimento do gene do cromossomo 22, chamado BCR (*breakpoint cluster region*), foi demonstrado por Groffen e colaboradores (3). De suma importância para o entendimento da LMC foi a descoberta feita por Lugo, em 1990, que a proteína derivada do gene quimérico BCR-ABL possuía uma atividade tirosino quinase que era desregulada em comparação com a proteína normal ABL, e esta atividade foi definida como sendo o princípio maligno da LMC (5). No mesmo ano o potencial oncogênico da proteína BCR-ABL foi comprovado inserindo retrovírus contendo o gene BCR-ABL na medula óssea de ratos (47). De lá para cá, o conhecimento sobre a biologia molecular e celular da LMC evoluiu consideravelmente criando, inclusive, base para que terapias moleculares específicas pudessem ser desenvolvidas.

1.5 ASPECTOS CLÍNICOS E ACHADOS LABORATORIAIS

A LMC pode ter um curso bifásico ou trifásico. A progressão da doença torna o tratamento mais difícil a cada fase (1, 34).

A fase crônica (Quadro I) é a fase em que aproximadamente 85% dos diagnósticos são feitos e é caracterizada por sintomas inespecíficos, tais como: fadiga, anorexia, suor, fraqueza, perda de peso e desconforto abdominal esquerdo. É uma fase de fácil controle terapêutico, com uma sobrevida média de 3 a 6 anos sob terapia convencional (34).

A fase acelerada é uma transição gradual da fase crônica para a fase blástica, tem uma duração de 2 a 15 meses e é caracterizada pelo controle clínico e hematológico progressivamente mais difícil. Cerca de 75 a 80% dos pacientes passam por esta fase antes de evoluir à fase blástica. Nesta fase podem surgir febre, dores ósseas, suores noturnos, anemia e trombocitopenia, enquanto a leucocitose e a esplenomegalia se intensificam e surgem novas anormalidades citogenéticas além do cromossomo Ph. Cerca de 20 - 25% dos pacientes morrem devido a complicações da fase acelerada (1, 48, 49).

A caracterização da fase acelerada é importante pois auxilia na determinação do prognóstico individual e indica uma necessidade de intervenções terapêuticas diferentes e doses maiores dos medicamentos para evitar o desenvolvimento da crise blástica (49). Os critérios clínicos e laboratoriais propostos pela Organização Mundial de Saúde (OMS) e por grandes centros de referência em LMC nos EUA e Europa para a definição desta fase são semelhantes e estão descritos no Quadro I (1).

A terceira fase é denominada fase blástica (Quadro I) que adquire características de uma leucemia aguda mieloide (LMA) ou linfóide (LLA), dependendo do tipo de diferenciação celular. O surgimento de numerosos blastos durante a progressão da LMC é devido à gradual perda do potencial de diferenciação das células malignas, que coincide com o surgimento de

novas alterações cromossomais. Os pacientes apresentam-se com anemia progressiva, febre de origem indeterminada, sudorese noturna, dores ósseas, dor no hipocôndrio esquerdo (decorrente da esplenomegalia ou infartos esplênicos), infiltrações extramedulares, infecções, hemorragias e leucoestase (30, 50). Cerca de 20% a 25% dos pacientes evoluem para a fase blástica sem passar pela fase acelerada (1).

Quadro I. Definições das fases da LMC.	
FASE CRÔNICA (16) (todos os critérios devem estar presentes)	
<15% blastos no SP e MO <30% blastos + promielócitos no SP ou MO <20% basófilos no SP $\geq 100 \times 10^9/L$ plaquetas Sem envolvimento extramedular a não ser hepático ou esplênico	
FASE ACELERADA (pelo menos um dos critérios deve estar presente):	
Critério OMS (51) 10%-19% blastos no SP ou MO $\geq 20\%$ basófilos no SP $< 100 \times 10^9/L$ plaquetas (plaquetopenia persistente não relacionada a terapia) $> 1000 \times 10^9/L$ plaquetas (trombocitose persistente não responsiva a terapia) Aumento do tamanho do baço e aumento na contagem de leucócitos não responsivo a terapia Aparecimento de anormalidades genéticas adicionais	Outros critérios (17, 21) 15%-29% blastos no SP ou MO $\geq 20\%$ basófilos no SP $< 100 \times 10^9/L$ plaquetas (plaquetopenia persistente não relacionada a terapia) $\geq 30\%$ blastos + promielócitos no SP ou MO (mas blastos <30% no SP ou MO)
FASE BLÁSTICA (pelo menos um dos critérios deve estar presente) :	
Critério OMS (51) $\geq 20\%$ blastos no SP ou MO Proliferação blástica extramedular Presença de agrupamentos de blastos na biópsia de MO.	Outros critérios (18, 21) $\geq 30\%$ blastos no SP ou MO Proliferação blástica extramedular, mas não hepatoesplenomegalia

A crise blástica geralmente é refratária ao tratamento, independentemente do tipo de diferenciação celular, linfocítica ou mielocítica (52). Pacientes com LMC em fase blástica linfóide tem um melhor curso clínico que outros fenótipos. Cerca de 67% dos pacientes que expressam fenótipo linfoblástico podem alcançar remissão completa com o tratamento quimioterápico para LLA. No entanto, estas remissões são normalmente curtas (52). Devido a excelente resposta ao tratamento para LLA, a sobrevida é significativamente mais longa

nestes pacientes em comparação com os que tiveram crise blástica mielóide ou indiferenciada (9 meses contra 3 meses) (53). Sendo assim, a distinção entre os fenótipos é importante para a escolha do tratamento adequado e análise das implicações prognósticas (53).

Geralmente a causa da morte na LMC é infecção ou hemorragia, relacionados, respectivamente, a neutropenia e trombocitopenia progressivos. Estes achados podem surgir secundariamente à mielofibrose progressiva a qual pode levar ao esgotamento da hemotopoese e, portanto, à morte por insuficiência medular (54).

1.6 DIAGNÓSTICO DA LMC

Conforme dito acima, a doença freqüentemente é diagnosticada em fase crônica e manifesta-se por sintomas não específicos. Ao exame físico, o paciente tem bom estado geral, e os sinais mais freqüentes são de esplenomegalia (30). Cerca de 50% dos casos são assintomáticos, sendo diagnosticados ao acaso através de exames de rotina (34).

Além da suspeita clínica o hemograma mostra leucocitose acima de $25.000/\text{mm}^3$ ($25 \times 10^9/\text{L}$) freqüentemente excedendo $100.000/\text{mm}^3$ ($100 \times 10^9/\text{L}$) com aproximadamente 20% de formas mielóides imaturas, porém menos de 15% de blastos no SP e MO. É característico também o aumento de eosinófilos e basófilos e pode ocorrer trombocitose (30, 48). A medula óssea é hiper celular com hiperplasia granular e megacariocítica (30, 48). Os níveis de ácido úrico e de lactato desidrogenase (LDH) estão geralmente aumentados, refletindo um aumento da lise de células malignas. A fosfatase alcalina leucocitária (LAP) fica próxima a zero e é de grande valor na diferenciação com neutrofilias infecciosas; no entanto, a LAP pode aumentar na presença de infecção concomitante, terapia com corticóides, remissão da doença ou progressão à fase acelerada ou blástica (30, 48).

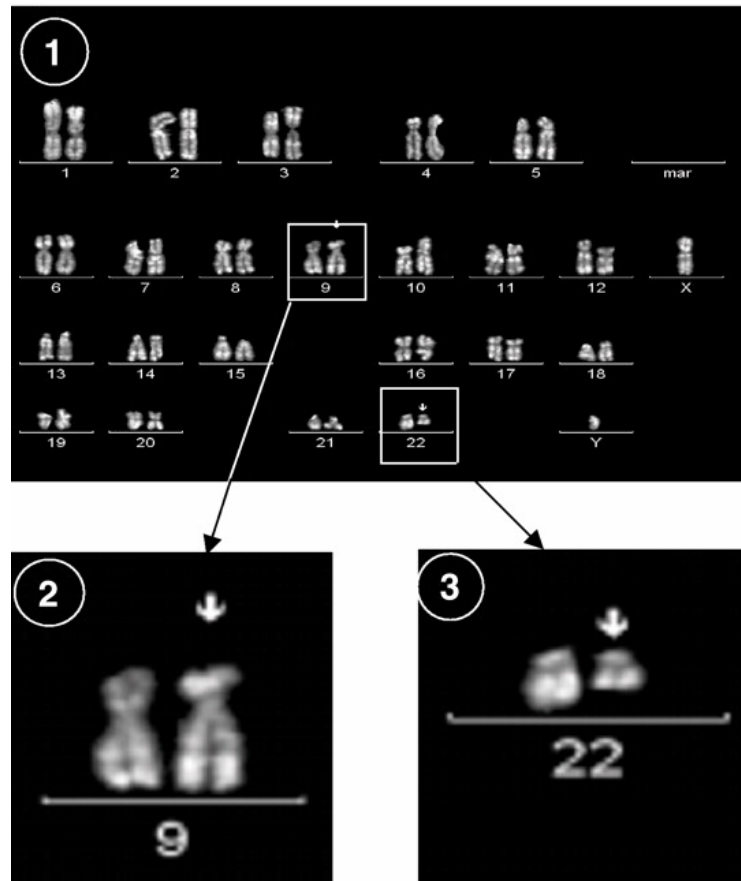
Para todos os novos pacientes onde o hemograma, a contagem de plaquetas, o mielograma, outros testes laboratoriais e os achados físicos sugerirem o diagnóstico de uma desordem mieloproliferativa crônica, a confirmação é feita principalmente pelo cariótipo em amostra de MO que demonstra a presença do cromossomo Ph em células em metáfase (Figura 1). Se a coleta de MO não for possível ou a análise cariotípica for prejudicada, a hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) em amostra de SP pode ser a alternativa. A confirmação do diagnóstico também pode ser feita pela detecção dos transcritos b2a2 ou b3a2 do gene BCR-ABL através da técnica qualitativa de *nested* RT-PCR que pode ser realizada em amostra de SP(55). A RT-PCR em tempo real quantitativa (Q-RT-PCR) ao diagnóstico pode determinar a razão BCR-ABL/ABL inicial para o monitoramento quantitativo da resposta molecular ao tratamento (56).

O cariótipo é menos sensível que a *nested* RT-PCR, mas não se aconselha substituir o cariótipo por este teste, pois a citogenética é essencial para identificar outras anormalidades citogenéticas adicionais. Neste contexto, FISH se torna importante para detectar rearranjos “silenciosos” ao cariótipo, tais como deleções do derivado BCR-ABL 9q+ (55).

1.7 O CROMOSSOMO *PHILADELPHIA*

O cromossomo Ph (Figura 2) é um cromossomo 22 curto, resultante da translocação recíproca, t(9:22) (q34;q11), entre o proto-oncogene c-ABL localizado no braço longo do cromossomo 9 e o gene BCR localizado no braço longo do cromossomo 22. É um marcador característico de LMC e sua descoberta foi de fundamental importância no entendimento da biologia e patogênese desta doença (31).

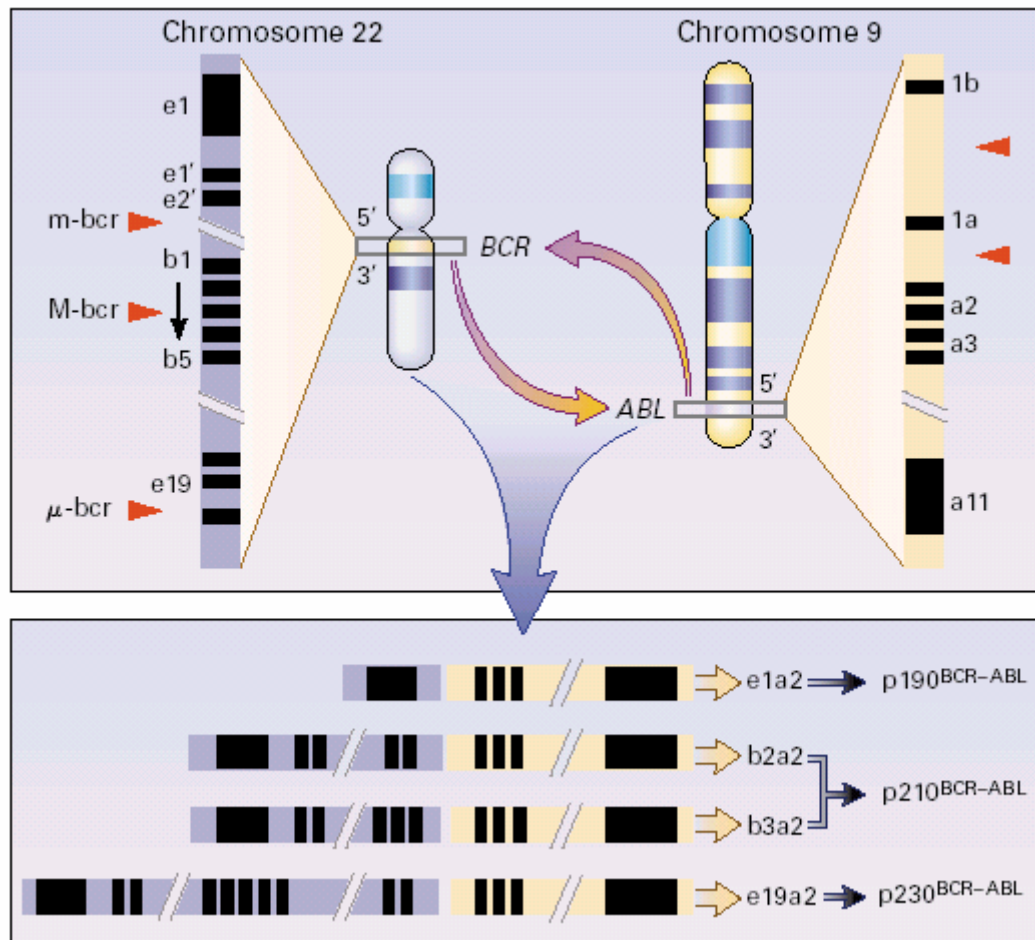
Figura 1. Cariótipo 46XY, t(9;22)(q34;q11) de um paciente com LMC Ph(+) (57).



(1) Cariótipo 46XY, t(9;22)(q34;q11) de um paciente com LMC Ph(+); (2) Cromossomo derivado 9 (seta); (3) O cromossomo Ph (seta), um cromossomo 22 encurtado como consequência da translocação.

O cromossomo Ph pode ser identificado através de análises citogenéticas em aproximadamente 95% dos pacientes com LMC (31, 58). Cerca de um terço dos pacientes Ph(-) é diagnosticado com LMC pela presença do gene BCR-ABL detectado pela técnica de *nested* RT-PCR, e são classificados como Ph(-)BCR-ABL(+) (31, 58). Os pacientes restantes, Ph(-)BCR-ABL(-), têm apresentação clínica e hematológica consistente de LMC, embora o critério diagnóstico seja discutido, e possuem um prognóstico muito pobre pois seu curso clínico é severo (59).

Figura 2. A translocação t(9;22)(q34;q11) na LMC (31).



O cromossomo Ph resulta da translocação recíproca entre o segmento 3' do gene ABL no cromossomo 9 e o segmento 5' do gene BCR no cromossomo 22. O ponto de quebra do gene ABL é localizado a 5' do exon a2 na maioria dos casos. Diferentes pontos de quebra foram identificados no gene BCR. Dependendo do ponto de quebra envolvido, tamanhos variados de fragmentos BCR são fusionados com o gene ABL, resultando em diferentes mRNA (e1a2, b2a2, b3a2, and e19a2) que são traduzidos em diferentes proteínas (p190, p210, and p230) com pesos moleculares e funções diferentes. Abreviações: m-bcr, ponto de quebra menor (*minor breakpoint cluster region*); M-bcr, ponto de quebra maior (*major breakpoint cluster region*).

A sobrevida média dos pacientes Ph(+)BCR-ABL(+), Ph(-)BCR-ABL(+), Ph(-)BCR-ABL(-) é de 73, 60 e 25 meses, respectivamente (58). O curso clínico e terapêutico dos pacientes Ph(+)BCR-ABL(+) e Ph(-)BCR-ABL(+) são parecidos e associados a uma melhor sobrevida.

Todavia, como também pode ser encontrado em 15 – 30% de adultos com LLA, em 5% de crianças com LLA e em 2% dos pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA), o

cromossomo Ph não pode ser considerado patognomônico de LMC (31). Na LLA, a presença do cromossomo Ph em adultos está associada a mau prognóstico (60).

1.8 VIAS DE SINALIZAÇÃO BCR-ABL E A PATOGÊNESE DA LMC

O proto-oncogene ABL normal codifica uma proteína de 145 KD (p145) com atividade tirosino quinase, cuja função está relacionada ao crescimento celular, à indução de apoptose e ao reparo do DNA. Na LMC, a oncoproteína BCR-ABL de 210 KD (p210), produzida pela fusão acidental do ABL com o gene BCR, possui uma atividade tirosino quinase potencializada e desregulada em comparação ao ABL. Esta atividade desencadeia o potencial leucemogênico da p210 que, por si só, é responsável pela diferenciação e a proliferação celular das células malignas, que causarão anomalias genéticas adicionais e, portanto, encaminharão a doença para a fase aguda. (5, 61, 62).

Uma das grandes diferenças entre a proteína normal ABL e a oncoproteína BCR-ABL está em sua localização celular. A proteína ABL é encontrada tanto no núcleo como no citoplasma e pode circular entre estes dois compartimentos, enquanto que a proteína BCR-ABL é exclusivamente citoplasmática (63). A proteína ABL no núcleo é essencialmente pró-apoptótica. A oncoproteína BCR-ABL, ao contrário, é em grande parte anti-apoptótica e parece ser incapaz de entrar no núcleo (63). A principal razão de esta proteína anormal ser retida no citoplasma é a sua grande atividade tirosino quinase (63).

Os mecanismos de ação oncogênica da proteína BCR-ABL são: superexpressão do proto-oncogene RAS que leva a um estímulo mitótico anormal e uma desregulada proliferação celular; redução da adesão celular à matriz estromal da MO que permite células progenitoras hematopoéticas permanecerem em longa fase proliferativa antes de sofrer

diferenciação; através da ação sobre as vias ligadas ao proto-oncogene RAS e ao STAT5, confere ao clone leucêmico uma resposta diminuída da apoptose, o que permite uma maior sobrevivência da célula maligna; e, degradação da proteína inibitória do ABL mediado por proteossoma (62, 64).

1.9 ASPECTOS MOLECULARES DA TRANSLOCAÇÃO BCR-ABL

Ao nível molecular a translocação t(9;22) faz com que o segmento 3' do gene ABL no cromossomo 9 se una ao segmento 5' do gene BCR no cromossomo 22, formando o gene híbrido BCR-ABL que será transcrito em um RNA mensageiro (mRNA) BCR-ABL (Figura 2). Este mRNA por sua vez será traduzido em uma proteína de fusão BCR-ABL que tem uma alta atividade tirosino quinase citoplasmática (31, 65).

Por se tratar de uma translocação recíproca, a sequência do BCR localizada a 3' do ponto de quebra vai para o cromossomo 9q+ gerando um outro gene híbrido ABL-BCR que é transcricionalmente ativo em aproximadamente 70% dos pacientes LMC Ph(+) (66).

O ponto de quebra do gene ABL no 9q34 pode ocorrer entre os exons 1b e 1a ou entre 1a e a2, porém o *splicing* do mRNA primário faz com que seja sempre o exon a2 a se ligar a um dos três pontos de quebra do BCR, formando um fragmento ABL de tamanho constante (Figura 2) (31, 62).

Ao contrário do fragmento ABL, os pontos de quebra do gene BCR podem ocorrer em três regiões de diferentes tamanhos que formarão um dos três tipos diferentes de proteínas de fusão BCR-ABL: p190, p210 ou p230, responsáveis pelo desenvolvimento, respectivamente, da LLA, da LMC e da leucemia neutrofílica crônica (65).

Praticamente todos os pacientes com LMC expressam a proteína BCR-ABL de 210 Kd. Neste caso, o local do ponto de quebra do gene BCR ocorre no ponto de quebra maior (M-bcr, *major breakpoint cluster region*) (31, 62). Geralmente, a quebra do M-bcr ocorre dentro de íntrons localizados entre os exons b2 e b3 ou b3 e b4, que devido ao *splicing* alternativo juntam-se ao exon a2 do ABL, formando os chamados transcritos e13a2 (formalmente b2a2) e e14a2 (formalmente b3a2), cujo mRNA híbrido BCR-ABL tem 8,5 Kb, sendo 75 pares de bases diferentes um do outro (Figura 2) (31, 62).

Os achados clínicos, resposta ao tratamento e prognóstico são similares entre os pacientes independentemente se o transcrito presente é o b2a2 ou o b3a2, pois ambas as moléculas, quando traduzidas, formam uma proteína de 210 KD idêntica (31).

1.10 EVENTOS CELULARES E MOLECULARES NA EVOLUÇÃO DA LMC

Como já mencionado, a fusão genômica BCR-ABL é a anomalia característica da fase crônica da LMC, porém alterações citogéticas e moleculares adicionais nas células Ph(+) acompanham a progressão da doença, ocorrendo em 60% a 80% de pacientes durante a transição para a fase blástica (67).

As alterações citogenéticas adicionais (ACA) mais comuns e por ordem de frequência são trissomia do cromossomo 8 (+8), cromossomo Ph extra (+Ph), isocromossomo 17 i(17q) e trissomia do cromossomo 19 (+19) (67). Menos freqüentemente surgem monossomia do cromossoma Y (-Y), trissomias dos cromossomas 21 e 17 e monossomia do 7. Também podem surgir inversões ou translocações tais como inv(3)(q21q26), t(3;21)(q26;q22), e t(15;17)(q22;q12-21) (67).

Anormalidades moleculares também podem surgir ao longo da transformação da doença e correspondem às alterações citogenéticas. Os genes mais envolvidos são p53 (no cromossoma 17p13); RB1 (13q14); c-MYC (8q24); p16^{INK4} A (9p21); RAS; e AML-EVI-1, uma proteína de fusão resultante da t(3;21) (q26;q22) (31). Suas estruturas são quase sempre normais na fase crônica mas são freqüentemente desordenadas na crise blástica.

1.11 DEFINIÇÃO DE RESPOSTAS AO TRATAMENTO NA LMC

Com o objetivo de facilitar a compreensão dos fatores determinantes do tratamento, a definição de respostas será descrita antes das alternativas terapêuticas.

Os objetivos do tratamento são, em ordem natural de ocorrência, o alcance de resposta hematológica completa, de respostas citogenéticas maiores e, em seguida, de respostas moleculares. O tempo até o alcance destas respostas nem sempre afeta significativamente o prognóstico, porém é importante definir o ponto em que a resposta é mais satisfatória. Assim sendo, se a resposta ao tratamento for satisfatória, mantêm-se as condições, e se não for satisfatória, muda-se a estratégia de tratamento ou modifica-se a dose.

O ideal no tratamento com imatinibe é o alcance de uma resposta hematológica completa (RHC) aos três meses, o alcance de uma resposta citogenética maior (RCGM) aos seis meses e em 1 ano de tratamento, o esperado é uma resposta citogenética completa (RCGC) (27). Depois de atingida uma RCGC, espera-se que o paciente alcance uma resposta molecular maior (RMM) o que confere uma melhor sobrevida em comparação àqueles pacientes que obtiveram somente respostas citogenéticas menores ou nenhuma resposta (27, 28, 68).

Quadro II. Critérios de resposta hematológica, de perda da resposta e de resistência ao tratamento.

1. FASE ACELERADA E CRISE BLÁSTICA

1.1. Resposta hematológica completa (RHC) (17)

<5% blastos na MO

Sem blastos no SP

Contagem de neutrófilos absoluta $\geq 1.5 \times 10^9/L$ e plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$

Sem envolvimento extramedular

1.2. Sem evidência de leucemia

Mesmos critérios da RHC, mas sem recuperação completa do SP

(i.e., $1.0 \leq$ contagem absoluta de neutrófilos $< 1.5 \times 10^9/L$ e $20 \leq$ plaquetas $< 100 \times 10^9/L$)

1.3. Retorno à fase crônica

<15% blastos no SP ou MO

<30% blastos + promielócitos no SP ou MO

<20% basófilos no SP

Sem envolvimento extramedular outra que não baço e fígado

2. FASE CRÔNICA (16, 21)

2.1. Resposta hematológica completa (RHC)

Leucócitos $< 10 \times 10^9/L$

Plaquetas $< 450 \times 10^9/L$

Mielócitos + metamielócitos $< 5\%$ no SP

Sem blastos + promielócitos no SP

<20% basófilos no SP

Sem envolvimento extramedular, baço não palpável

2.2. Perda da completa resposta hematológica (presença de pelo menos um dos critérios em dois hemogramas)

Leucócitos $> 20 \times 10^9/L$

Plaquetas $> 600 \times 10^9/L$

Envolvimento extramedular

$\geq 5\%$ de mielócitos e metamielócitos no SP

Aparecimento de blastos ou promielócitos no SP

2.3. Resistência hematológica

Falha no alcance de uma completa resposta hematológica após no mínimo 6 meses de tratamento com α -IFN

Ausência de resposta hematológica em 3 meses após o início do tratamento com imatinibe no mínimo 300 mg

As respostas hematológicas, citogenéticas e moleculares foram definidas praticamente da mesma maneira nas publicações recentes. Uma RMM é alcançada pela redução de ≥ 3 logaritmos na quantidade dos transcritos BCR-ABL ou pela razão BCR-ABL/ABL $\leq 0,10$,

enquanto o critério para uma resposta molecular completa (RMC), é uma RT-PCR negativa (transcritos não detectáveis ou não quantificáveis) (22, 56). Os critérios de resposta hematológica e citogenética estão demonstrados nos Quadros II e III. A definição dos critérios de perda das respostas ou resistência ao tratamento também constam nos quadros.

Antes do advento da análise molecular, observava-se que vários pacientes com LMC em fase crônica que alcançavam RCGC, recaíam em algum momento. Atualmente se sabe que a fonte da recaída é uma população celular maligna remanescente que está presente em quantidades abaixo do limite da detecção das técnicas citogenéticas. Por esta razão houve um grande esforço na última década para o desenvolvimento de técnicas moleculares muito sensíveis para aumentar a capacidade de detecção destas células residuais cuja presença chama-se doença residual mínima (DRM). A frequência de recaída é significativamente mais baixa e a duração das respostas citogenéticas é mais longa em pacientes que alcançam uma RMM ou uma RMC, ou seja, ausência de DRM (56, 68, 69).

A Q-RT-PCR é a principal técnica usada atualmente para o controle da DRM, e a *nested* RT-PCR qualitativa também é eficiente. O limite de detecção da *nested* RT-PCR é de 1 célula BCR-ABL(+) em 10^6 células normais e a Q-RT-PCR pode detectar 1 célula BCR-ABL(+) em 10^5 células normais (70). Outra vantagem destas técnicas, além da sensibilidade, é que elas podem ser executadas em amostras de SP, facilitando o seguimento do paciente (71).

Quadro III. Critérios de resposta citogenética (16), de perda da resposta e da resistência ao tratamento.

1. Completa (RCGC): 0% células Ph+

2. Parcial (RCGP): >1-35% células Ph+

3. Menor: >36-65% células Ph+

4. Mínima: >66-95% células Ph+

5. Nenhuma: >95% células Ph+

6. Maior (RCGM): combina as respostas completa e parcial (0% a 35% Ph+ células)

Perda de RCGM:

Perda de RCGC: aumento de >0% células Ph+

Perda de RCGP: $\geq 30\%$ células Ph+ comparado com o menor valor antes da avaliação atual ou $\geq 65\%$ células Ph+

Resistência citogenética (61):

Falha no alcance de no mínimo uma RCG menor após 3 meses de tratamento com imatinibe

Falha no alcance de no mínimo uma RCGM após 6 meses de tratamento com imatinibe

Falha no alcance de uma RCGC após 12 meses de tratamento com imatinibe

NOTA: A amostra do MO deve ser considerada como aceitável para a resposta citogenética somente se ≥ 20 metáfases foram avaliadas. A confirmação de uma resposta citogenética é baseada em duas avaliações citogenéticas subsequentes. A resposta citogenética não confirmada é baseada em uma única avaliação citogenética da MO.

1.12 TRATAMENTO

Surgiram vários marcos terapêuticos ao longo dos anos no tratamento da LMC. Desde o uso de irradiação por volta de 1900, o bussulfan (BU) e a hidroxiuréia (HU) entre os anos 1950 a 1960, o transplante de células tronco hematopoéticas e o uso de α -IFN nos anos 1980 até a terapêutica com infusões de linfócitos do doador na recaída pós-transplante nos anos 1990. Em meados de 2001, o mesilato de imatinibe que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR-ABL, revolucionou o tratamento da LMC, produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados (13), com exceção do TCTH. O TCTH continua sendo o

tratamento comprovadamente capaz de promover a cura da doença, apesar da elevada morbimortalidade responsável por uma enorme redução em sua indicação terapêutica.

1.12.1 Hidroxiuréia e Bussulfan

O bussulfan (BU), uma droga alquilante e a hidroxiuréia (HU), um agente inibidor da biossíntese de DNA, descobertos respectivamente em 1953 e 1972, são quimioterápicos citorreduzidores de uso oral para pacientes com LMC recém diagnosticados em fase crônica e foram, até por volta de 1980, a principal opção de tratamento para LMC (6, 65). Leucoaférese e plaquetaférese também podem ser usadas para diminuir rapidamente a contagem celular, embora seja um benefício temporário.

A hidroxiuréia substituiu o bussulfan e tornou-se a droga de escolha para a terapia inicial por ser melhor tolerada e ser capaz de induzir maiores percentuais de remissão hematológica (75%) quando comparado ao BU (42%). A sobrevida média em fase crônica foi significativamente menor com BU comparado com HU (3,8 e 4,7 anos, respectivamente) (6, 9). No entanto estas drogas raramente induzem remissões citogenéticas e não alteram a história natural da doença representada pela evolução para as fases acelerada e blástica sendo por isto empregadas somente como tratamento paliativo para os sintomas causados pela leucocitose (9).

Ambas as drogas são associadas a sérios efeitos adversos. Os efeitos adversos relacionados à HU geralmente são náuseas e outros efeitos gastrointestinais, mielossupressão, efeitos dermatológicos, febre, mal-estar, entre outros. Bussulfan causa maiores complicações tais como, mielossupressão grave e fibrose medular, pulmonar, hepática e cardíaca (6).

1.12.2 α -Interferon

O α -IFN, como qualquer outro interferon, pertence à família das citocinas e é produzido e secretado por células mamíferas em resposta a vários estímulos. A ação antitumoral do IFN está relacionada com sua atividade reguladora negativa da proliferação celular e com sua ação no ciclo celular e indução da apoptose (72). O α -IFN foi a primeira citocina a ser produzida pela tecnologia de DNA recombinante. Entretanto, o mecanismo pelo qual controla o crescimento celular na LMC permanece parcialmente desconhecido (72).

O α -IFN tornou-se o tratamento de escolha para a LMC por que foi a primeira droga capaz de induzir maiores e mais prolongadas respostas hematológicas e citogenéticas, bem como prolongar a sobrevida dos pacientes com esta doença e sua superioridade tanto como droga isolada como quando em associação foi comprovada por inúmeros estudos.

A eficácia do α -IFN sobre a quimioterapia convencional (HU e BU) em pacientes em fase crônica foi comprovada por seis estudos prospectivos randomizados (9, 73-77).

IFN em combinação com HU permite um significativo aumento na sobrevida quando comparado ao HU em monoterapia (78). Hehlmann e colaboradores avaliaram pacientes recebendo a associação α -IFN + HU e pacientes recebendo apenas α -IFN. RHC foram alcançadas mais frequentemente com a terapia combinada (59 contra 32%) e 62% dos pacientes tratados com a associação alcançaram respostas citogenéticas (12% respostas completas, 14% maiores, 35% menores). A média de sobrevida foi de 64 meses para α -IFN + HU e 53 meses para pacientes tratados somente com HU.

Para avaliar a eficácia da combinação α -IFN + citarabina (Ara-C), pacientes não tratados previamente receberam α -IFN ou α -IFN + Ara-C em baixas doses (10). Após 3 anos, a sobrevida foi maior no grupo α -IFN + Ara-C (85,7%) contra 79,1% com α -IFN. O alcance de respostas hematológicas foi maior no grupo α -IFN + Ara-C (66% contra 55%) e RCGM

foram observadas em 41% no grupo α -IFN + Ara-C e em somente 24% dos pacientes do grupo tratado com α -IFN (10). No entanto a sobrevida global (SG) em 5 anos foi de 68% contra 65%, sem diferença estatisticamente significativa (79). Foi demonstrado que a adição de Ara-C aumenta a toxicidade do tratamento e os benefícios devem ser pesados contra os efeitos adversos da droga antes da opção pela politerapia.

Kantarjian e colaboradores confirmaram a sobrevida em longo prazo fora do contexto TCTH. Avaliaram durante 10 anos 512 pacientes na fase crônica inicial (tratamento iniciado em até 1 ano após o diagnóstico) em tratamento com IFN e demonstraram que 27% deles alcançaram RCGC e, destes pacientes, 59% alcançaram uma resposta molecular completa. A sobrevida em 10 anos dos pacientes com RCGC foi de 78% (11).

A terapia com α -IFN causa mais efeitos tóxicos que HU ou BU e apresenta a desvantagem de precisar ser administrado via subcutânea. Mais de 90% dos pacientes em tratamento com α -IFN experimentam algum dos efeitos adversos e a descontinuação do tratamento é bastante comum devido à intolerância: cerca de 4 a 18% dos pacientes necessitam descontinuar α -IFN por toxicidade comparada a 1% dos pacientes tratados com HU (80). Muitos pacientes precisam reduzir a dose para tolerar o tratamento. Os efeitos adversos agudos, de intensidade leve a moderada, são semelhantes aos sintomas da gripe (febre, astenia ou fadiga, mialgia, dores ósseas, suores noturnos, dor de cabeça e calafrios) (80).

Praticamente todos os pacientes tratados com α -IFN, incluindo aqueles em completa remissão citogenética, são persistentemente RT-PCR(+), ou seja, têm DRM. Os níveis de doença residual caem com o tempo em pacientes que mantêm suas respostas citogenéticas ao α -IFN, mas a evidência molecular de doença é raramente eliminada (68, 69).

1.12.3 Transplante Alogênico

O TCTH alogênico é considerado a única modalidade de tratamento capaz de curar pacientes com LMC e tem como objetivo erradicar o clone maligno com altas doses de quimioterápicos com ou sem radioterapia, e reestabelecer a hematopoese normal através da infusão de medula óssea ou de células-tronco hematopoéticas normais de doadores sadios, geralmente aparentados e HLA (antígeno leucocitário humano) compatíveis.

A DECH representa a maior causa de morbi-mortalidade do TCTH alogênico e é tanto maior quanto mais co-morbididades existirem no receptor. De uma forma geral, a DECH aguda ocorre em 20 a 30% dos pacientes pós-TCTH e a DECH crônica acomete 40 a 60% dos pacientes. Neste contexto, no final dos anos 80 e início dos 90, foram realizados ensaios clínicos utilizando MO ou células tronco do sangue periférico depletadas de linfócitos T objetivando a diminuição da prevalência de DECH. Embora o objetivo tenha sido alcançado, observou-se uma elevada taxa de recidiva de leucemia ficando definido que, embora indesejável, a DECH se acompanha de um efeito enxerto contra leucemia que é, em última análise, o mecanismo de cura do TCTH alogênico quando utilizado no tratamento de doenças malignas da MO (12).

O TCTH induz rápidas e prolongadas RCGC e proporciona RMC duradoura ou cura em cerca de 50% dos pacientes com LMC que são eleitos para este procedimento, embora as respostas ao transplante variem de acordo com os grupos de risco ao procedimento (81). A sobrevida em 5 anos dos pacientes com LMC submetidos ao TCTH alogênico foi estudada pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT). Os pacientes foram classificados de acordo com escores de risco ao transplante, que vão de zero a sete, propostos por aquele grupo (Tabela 1). A SG média em 5 anos foi de 72%, 70%, 62%, 48%, 40%, 18% e 22% para os pacientes com os escores 0, 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. O risco de

mortalidade relacionada ao transplante foi de 20%, 23%, 31%, 46%, 51%, 71% e 73%, respectivamente (82).

Tabela 1. Escore de risco para transplante segundo o EBMT (28).

Fatores Prognósticos	Escore de risco
Idade	
Menos que 20 anos	0
Entre 20 - 40	1
Mais que 40 anos	2
Intervalo do diagnóstico até TCTH	
1 ano ou menos	0
Mais que 1 ano	1
Fase da doença	
Crônica	0
Acelerada	1
Blástica	2
Combinação de sexos entre paciente e doador	
Doador feminino e receptor masculino	1
Outra combinação	0
Tipo de doador	
Irmão HLA-idêntico	0
Qualquer outro	1

Esta tabela lista os fatores prognósticos e o escore de risco de acordo com o artigo original do EBMT (82) e subsequentemente comprovado pelo estudo do Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) (83).

Em nosso país, recentemente, foi desenvolvido um estudo retrospectivo de validação do escore de risco EBMT por De Souza e colaboradores, envolvendo 1084 pacientes com LMC que foram submetidos ao TCTH alogênico. Quando analisaram os pacientes de acordo com os escores de risco, verificaram que a SG foi semelhante nos pacientes com escores de risco 0, 1 e 2 (58% e 55%, respectivamente), porém com diferença significativa dos pacientes com escore 3 ou mais (escore 3:44%; escore 4: 36%; escores 5 ou 6: 27%) ($p<0,001$). A sobrevida livre de progressão (SLP) e a mortalidade relacionada ao transplante para pacientes com graus

3 ou mais foram estimadas em 46% e 49%, respectivamente. A sobrevida global, na fase crônica, acelerada e blástica foi de 54,7%, 27,7% e 14%, respectivamente ($p < 0,001$). Os resultados indicam que o potencial de cura global dos pacientes submetidos ao transplante é de aproximadamente 50%, e o escore de risco do EBMT, tal como foi delineado, é uma ferramenta de decisão clínica para indicação do transplante, e que os dois critérios isolados mais importantes são a fase da doença no momento do procedimento e a combinação de sexos entre doador e receptor (84).

Um estudo desenvolvido pelo EBMT, avaliou 2628 pacientes transplantados entre 1980 e 1989. A probabilidade de sobrevida em 20 anos foi de 41% para pacientes que receberam transplante HLA-idêntico na primeira fase crônica e de 49% para os que tiveram um grau de risco de 0 a 1 segundo o escore proposto pelo EBMT (Tabela 1) (7).

Um longo estudo que analisou pacientes com LMC de 1984 a 1997 desenvolvido pelo *Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia* e pelo *Italian Group for Bone Marrow Transplantation*, estabeleceu que os resultados do TCTH aparentado e do α -IFN não diferem em 10 dez anos, nos casos de baixo risco. Os pacientes de baixo risco segundo Sokal apresentaram uma sobrevida em 10 anos pós-transplante alogênico de 57% comparando com resultados de 49% no grupo que se tratou com terapia com α -IFN e 25% com quimioterapia convencional (HU ou BU); e, para pacientes com alto grau de risco, a sobrevida em 10 anos foi, respectivamente, 54%, 17% e 12%. Não houve diferença significativa na sobrevida entre IFN e transplante alogênico nos pacientes de baixo risco (85).

Vários estudos descrevem piores resultados em pacientes transplantados alogenicamente em fase acelerada. Em pacientes com doadores HLA idênticos transplantados durante a fase acelerada, a sobrevida se reduz a 49% em quatro anos, com uma taxa de recidiva de 12%. Quando os pacientes foram subdivididos de acordo com critérios que caracterizam a fase acelerada, foi observada uma melhor sobrevida, em quatro anos, de 66% nos pacientes que

apresentavam apenas outras anomalias citogenéticas além do cromossomo Ph (86). Pacientes em fase blástica demonstraram resultados inferiores, com uma sobrevida livre de doença de 11% em três anos, e uma taxa de recidiva superior a 80% (53). Pacientes transplantados na fase blástica em remissão (segunda fase crônica) têm uma sobrevida similar aos pacientes transplantados em fase acelerada (20, 82).

A maioria dos pacientes em RCGC pós-transplante não apresenta doença residual, ou seja, estão em RMC, predizendo um curso favorável e prolongada sobrevida. Um estudo desenvolvido por Radich e colegas determinou o risco de recaída associado à presença do mRNA BCR-ABL, aos 18 meses ou mais depois do TCTH em 379 pacientes com LMC que fizeram transplante em fase crônica tardia (TCTH realizado em mais de 1 ano após diagnóstico). Quatorze por cento dos pacientes apresentaram RT-PCR(+) e apenas 1% dos que tiveram BCR-ABL (-) recaíram (87). Se a probabilidade de recaída for detectada, uma terapia adicional como a infusão de linfócitos do doador (ILD) pode ser adotada.

Geralmente o TCTH é indicado aos pacientes no primeiro ano do diagnóstico, ≤ 55 anos, incluindo crianças (≤ 18 anos), que possuam doadores HLA idênticos. Somente cerca de 40% dos pacientes com LMC obedecem aos critérios e são eleitos para o TCTH alogênico (88).

Aos pacientes recém-diagnosticados com LMC em fase crônica e eleitos para o transplante alogênico, o risco-benefício deve ser analisado, pois apesar de poder curar, o TCTH confere uma alta mortalidade em pacientes que podem ter uma expectativa de sobrevida com imatinibe no mínimo tão boa quanto com o TCTH. Não há dados em longo prazo, porém imatinibe tem mostrado vantagem sob vários aspectos (Tabela 2) (61).

Tabela 2. Vantagens e desvantagens do TCTH e do imatinibe na terapêutica para LMC (61).

Técnica	Vantagens	Desvantagens
TCTH alogênico	<p>Pode curar</p> <p>Risco baixo de progressão da doença</p> <p>Pode combinar imatinibe, ILD e o condicionamento para o transplante de intensidade reduzida</p> <p>Efeito psicológico (alguns pacientes)</p>	<p>Mortalidade relacionada ao transplante</p> <p>Morbidade relacionada ao transplante</p> <p>DECH crônica</p> <p>Efeitos tardios (ex., malignidade secundária, desequilíbrio endócrino, formação de catarata)</p>
Imatinibe	<p>Evita mortalidade e morbidade associados ao transplante</p> <p>Efeito psicológico (alguns pacientes)</p>	<p>Não há dados de sobrevida a longo prazo</p> <p>Habilidade curativa desconhecida</p> <p>Surgimento de resistência</p> <p>Atraso do transplante</p> <p>Risco de progressão</p>

Abreviações: TCTH, transplante de células tronco hematopoéticas; ILD, infusão de linfócitos do doador; DECH, doença do enxerto contra o hospedeiro.

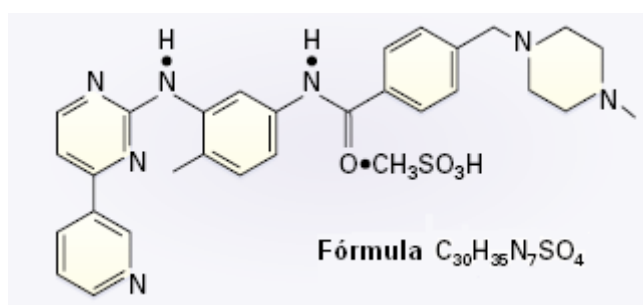
1.12.4 Mesilato de Imatinibe

Entre 1980 e 1990 a empresa Ciba Geigy (agora Novartis) sob direção de N. Lydon e A. Matter em associação com alguns pesquisadores, entre eles B. Druker, iniciaram projetos de identificação e desenho de uma pequena molécula que pudesse inibir especificamente a atividade tirosino quinase de proteínas quinases. Em meados de 1990, uma pequena molécula chamada 2-fenilaminopirimidina foi descrita inicialmente como inibidora seletiva da atividade quinase da proteína quinase C (PCK). A atividade desta molécula foi subsequentemente otimizada através de modificações em sua estrutura química para a inibição seletiva do ABL e

do receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e sua eficácia foi comprovada por estudos *in vitro* e *in vivo* (89, 90). Posteriormente foi demonstrado que outra tirosina quinase poderia ser inibida por esta pequena molécula agora chamada STI571 (de *signal transduction inibidor*), o fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), o c-kit (91). Em 1996, Druker e colaboradores demonstraram que STI571 inibia seletivamente a atividade quinase não só da proteína ABL, mas também das proteínas BCR-ABL (de 190, 210 e 230KD), afetando minimamente células normais tanto *in vitro* como *in vivo* (91, 92).

O STI571, posteriormente mesilato de imatinibe (Figura 3), é uma molécula de baixo peso molecular (PM 589,7) que ocupa o sítio quinase da proteína BCR-ABL e bloqueia o acesso do ATP, inibindo a capacidade da proteína BCR-ABL fosforilar resíduos de tirosina na proteína substrato (Figura 4), resultando na modulação de vários genes envolvidos no controle do ciclo celular, na adesão celular à matriz estromal da MO e na apoptose (19).

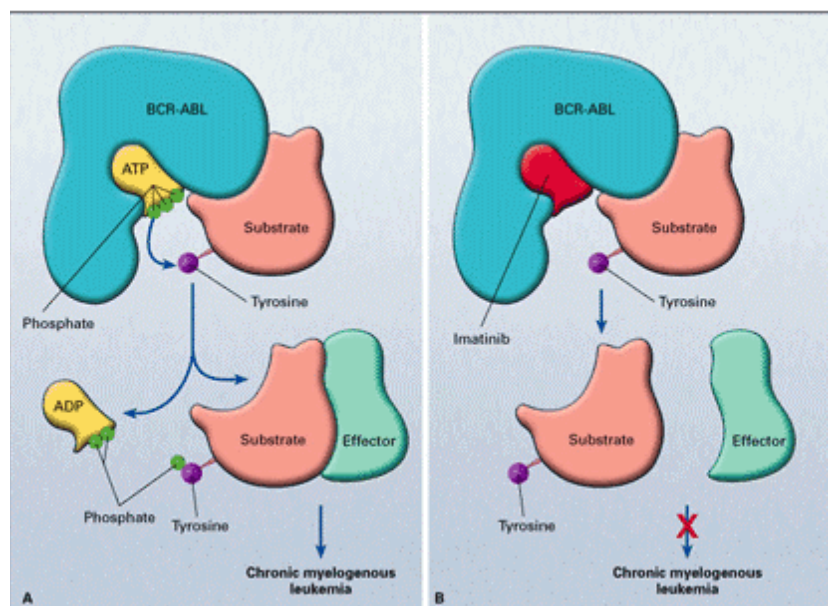
Figura 3. Fórmula estrutural do mesilato de imatinibe (19).



Baseado nos resultados dos ensaios clínicos randomizados de fases I (14, 15) e II (16-18) que demonstraram um poderoso efeito terapêutico e sua segurança e eficácia, o mesilato de imatinibe, comercialmente Glivec® ou Gleevec® (Novartis, Basel, Suíça) foi aprovado de

modo acelerado em maio de 2001 pelas autoridades regulatórias nos EUA e na Europa, para o tratamento de 2ª linha de adultos com LMC na fases crônica após falha ao α -IFN e como 1ª linha para os pacientes nas fases acelerada ou blástica da LMC. Em dezembro de 2002, foi aprovado, novamente de forma acelerada, como tratamento de 1ª linha para pacientes recentemente diagnosticados com LMC. Além disto, como também bloqueia o c-kit, foi aprovado, em 2001, para o tratamento de tumores de estroma gastrointestinal, tipo de câncer em que há uma mutação oncogênica no proto-oncogene c-kit (93). Em 2003 foi aprovado para o tratamento de crianças com recaída pós-transplante ou que se mostraram resistentes ao α -IFN (94).

Figura 4. Mecanismo de ação da proteína tirosino quinase BCR-ABL e de sua inibição pelo mesilato de imatinibe (19).



(A) mostra a oncoproteína com uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) no sítio quinase. O substrato é ativado pela fosforilação de um resíduo de tirosina pelo ATP. Fosforilada, esta proteína substrato pode interagir com sua molécula efetora e desencadear o fenótipo maligno da LMC. Quando o imatinibe ocupa o sítio quinase (B), a ação BCR-ABL é inibida, evitando a fosforilação do substrato. ADP, adenosina difosfato.

O mesilato de imatinibe se mostrou superior em relação à hidroxiuréia e ao α -IFN. Quando comparado ao α -IFN, droga de 1ª linha até então, o imatinibe apresentou a vantagem

de poder ser administrado via oral enquanto o α -IFN deve ser injetado, as respostas hematológicas são alcançadas mais rapidamente e mais freqüentemente e a frequência de respostas citogenéticas é claramente maior com imatinibe. Os efeitos adversos são experimentados pela maioria dos pacientes, mas geralmente são de intensidade leve a moderada, menores que os efeitos do α -IFN (15, 19).

1.12.4.1 Estudos de Fase I

Com base nos resultados dos estudos pré-clínicos, em junho de 1998, Druker e colaboradores iniciaram os estudos clínicos de fase I em três centros nos EUA para avaliar as doses bem como a eficácia clínica do imatinibe (16-18). A população estudada foi de 83 pacientes em fase crônica sem resposta ou intolerantes à terapia baseada em α -IFN, que receberam doses entre 25 e 1000 mg/dia (15). Mais tarde foram incluídos 38 pacientes em crise blástica mielóide e 20 pacientes com LLA Ph⁺ ou crise blástica linfóide, que receberam doses de 300 a 1000 mg/dia (14).

Benefícios clínicos significantes foram observados com doses acima de 300 mg. Nos pacientes em fase crônica, 98% dos pacientes tratados com mais de 300 mg por dia alcançaram uma RHC, o que ocorreu em média dentro de quatro semanas após o início da terapia, sendo que 96% destas respostas duraram cerca de 1 ano. Nos 54 pacientes tratados com doses mínimas de 300 mg, respostas citogenéticas ocorreram em 29 deles. Destes últimos, 17 (31%) tiveram RCGM e 7 (13%) apresentaram RCGC (15). Os efeitos adversos foram de intensidade leve a moderada e geralmente reversíveis após a dose ser reduzida ou haver interrupção do tratamento. Os efeitos adversos mais comuns foram náuseas, mialgias, edema e diarreia. As respostas citogenéticas aconteceram entre 2 a 10 meses após o início do

uso do imatinibe. A dose de 400 mg foi recomendada como dose padrão para os estudos futuros (15).

Nos pacientes com crise blástica, as respostas hematológicas ocorreram em 21 dos 38 pacientes (55%) com crise blástica de fenótipo mielóide; 4 destes 21 pacientes alcançaram RHC e 17 tiveram uma resposta hematológica parcial (RHP). Dos 20 pacientes com LLA Ph(+) ou crise blástica de origem linfóide, 14 (70%) tiveram respostas hematológicas; 4 deles, RHC. Dos 14 pacientes com crise blástica de origem linfóide que obtiveram respostas hematológicas, 12 recaíram em média 58 dias após o início do tratamento. RCGM foram observadas em 7 dos 58 pacientes (12%). Destas respostas, 5 foram RCGC (2 pacientes com fenótipo linfóide e 3 com fenótipo mielóide) e 2 foram RCGP (1 com fenótipo linfóide e 1 com fenótipo mielóide). Embora as respostas hematológicas fossem alcançadas pela maioria dos pacientes com crise blástica linfóide, estas são transitórias, e a sobrevida maior foi observada nos pacientes com crise blástica mielóide. Os efeitos adversos mais frequentes foram náuseas, vômitos, edema, câimbras, trombocitopenia e neutropenia e similares aos dos pacientes em fase crônica. Os piores efeitos adversos ocorreram em 13 pacientes que estavam recebendo doses de 800 a 1000 mg por dia (14).

1.12.4.2 Estudos de Fase II

Iniciando por volta do segundo semestre de 1999, três principais estudos de fase II em adultos foram desenvolvidos em 30 centros de 6 países e envolveram mais de 1000 pacientes com LMC em fase crônica, em fase acelerada e fase blástica e confirmaram os dados da eficácia e segurança do imatinibe reportados nos estudos de fase I. Cerca de 45% dos

pacientes eram mulheres e 6% eram negros. Nos estudos clínicos 38 a 40% dos pacientes tinham 60 anos ou mais e 10 a 12% dos pacientes tinham 70 anos ou mais.

O estudo que avaliou os pacientes em fase crônica após falha ao α -IFN foi conduzido por Kantarjian e colaboradores, iniciou-se em dezembro de 1999, envolveu 28 centros dos Estados Unidos e Europa e um total de 532 pacientes (16). Os pacientes receberam uma dose inicial de 400 mg de imatinibe ao dia e foram agrupados de acordo com o tipo de falha ao tratamento prévio com o α -IFN: os que apresentaram resistência hematológica ou perderam RHC, os que tiveram resistência citogenética ou perderam RCGM, e os que apresentaram intolerância ao α -IFN. Após 18 meses de seguimento, 95% dos pacientes apresentaram RHC, 60% alcançaram RCGM (RCGC em 41%) e a SLP (definida como perda de RHC ou RCGM, evolução para as fases acelerada ou blástica ou morte por qualquer causa) foi de 89%. Os melhores resultados foram encontrados naqueles pacientes que apresentaram perda de respostas citogenéticas ao IFN (Tabela 3). Cerca de 90% dos pacientes não progrediram para as fases acelerada ou blástica (16).

Tabela 3. Respostas ao imatinibe em pacientes com LMC em fase crônica após falha ao tratamento com α -IFN, em 18 meses de seguimento (16).

	RHC	RCGM	RCGC
Tipo de falha ao α-IFN	%	%	%
Perda de respostas hematológicas ($n = 63$)	89	41	25
Resistência hematológica ($n = 70$)	69	57	41
Perda de respostas citogenéticas ($n = 119$)	97	55	31
Resistência citogenética ($n = 41$)	98	83	76
Intolerância ($n = 161$)	93	66	75
Total ($n = 454$)	95	60	41

RHC, resposta hematológica completa; RCGM, resposta citogenética maior; RCGC, resposta citogenética completa.

O estudo de fase II que avaliou os efeitos do imatinibe na fase acelerada da LMC, registrou um total de 235 pacientes em fase acelerada e foi conduzido por Talpaz e colaboradores (17). Imatinibe induziu RHC em 34% dos pacientes e RCGM em 24% deles (RCGC em 17%). Foram estimados 59% de SLP e 74% de SG em 12 meses. Na comparação entre as doses, a dose de 600 mg/dia proporcionou, significativamente, menor progressão da doença e maior SG em 12 meses com nenhum aumento clínico relevante na toxicidade (17). A dose de 600 mg foi considerada dose padrão para tratar os indivíduos em fase acelerada.

A eficácia e a segurança do imatinibe na fase blástica foi comprovada por um estudo desenvolvido por Sawyers, envolvendo 260 pacientes tratados com imatinibe nas doses de 400 ou 600 mg/dia (18). Imatinibe induziu respostas hematológicas em 52% dos pacientes (RHC em 8%), RCGM em 16% dos pacientes, com 7% de RCGC. A sobrevida média foi de 6,9 meses, em comparação a uma sobrevida de 3 a 6 meses observada anteriormente.

Um resumo dos três estudos de fase II está apresentado na Tabela 4.

Tabela 4. Doses, interrupções e frequência de respostas em pacientes com LMC que receberam terapia com imatinibe em estudos de fase II (16-18).

Variáveis	Fase crônica, falha ao IFN (n = 532) %	Fase acelerada (n = 235) %	Fase blástica (n = 260) %
400 mg/dia	100	33	14
600 mg/dia	0	67	86
Interrupção do tratamento devido aos efeitos adversos	2	2	5
RHC	95	34	8
RCGC	41	17	7
RCGP	19	7	9

NA, não aplicável; RHC, resposta hematológica completa; RCGC, resposta citogenética completa; RCGP, resposta citogenética parcial.

1.12.4.3 Estudos de Fase III

O ensaio internacional, multicêntrico e randomizado que comparou 553 pacientes recém diagnosticados em fase crônica recebendo 400 mg de imatinibe com 553 pacientes recebendo o tratamento de escolha até então (α -IFN + baixas doses de citarabina), foi chamado estudo IRIS (*International Randomized IFN vs STI571*) e iniciou-se em junho de 2000 envolvendo 177 centros de 16 países. Este estudo demonstrou que o imatinibe é significativamente superior no alcance de RHC, RCGM, RCGC, bem como na SLP em 18 meses (Tabela 5) (21). Foi permitido que pacientes trocassem de grupo devido à intolerância da droga ou falha do tratamento. Dos pacientes tratados com a combinação α -IFN+Ara-C, 57,5% mudaram-se para o grupo tratado com imatinibe, principalmente devido à intolerância. Em contraste, somente 2% saíram do grupo tratado com imatinibe devido à intolerância. Imatinibe foi significativamente melhor tolerado que a combinação de drogas e os efeitos adversos foram os mesmos demonstrados nos estudos prévios (21).

Além da eficácia superior, o imatinibe proporcionou aos pacientes uma melhor qualidade de vida (QdV) quando comparados com o grupo tratado com IFN+Ara-C até mesmo nos pacientes que recebiam IFN+Ara-C e que trocaram para o grupo que recebia imatinibe (95).

A monoterapia com imatinibe confere maior probabilidade de respostas moleculares aos 12 meses de tratamento que a combinação IFN+Ara-C. As RMM ocorreram em 39% do grupo tratado com imatinibe contrastando com apenas 2% do grupo tratado com IFN+Ara-C após 12 meses de tratamento (Tabela 5) (22).

Tabela 5. Resultados dos estudos de fase III em pacientes com LMC tratados com imatinibe em comparação com pacientes tratados com IFN+Ara-C (21, 22).

	Imatinibe 400 mg %	Interferon + Ara-C %
Respostas hematológicas completas*	95,3	55,5
Respostas citogenéticas:		
Completas*	73,8	8,5
Parciais	11,4	13,6
Respostas moleculares maiores* , 12 meses	39,0	2,0
Sobrevida livre de progressão*, 12 meses	98,5	93,1

*Diferenças significativas com $P < 0.001$.

1.12.4.4 Acompanhamento em longo prazo das respostas ao imatinibe

1.12.4.4.1 Estudos de Fase II

Kantarjian e colaboradores avaliaram ao longo de 45 meses os 261 pacientes com LMC em fase crônica tardia (tratamento iniciado após 1 ano de diagnóstico) tratados com 400 mg de imatinibe por dia após falha com o α -IFN. A SG estimada em 4 anos foi de 86%, as RCGM foram 73% (RCGC em 63%). As RMM cumulativas aos 4 anos foram estimadas em 43% e as RMC em 26% (96). Comparado a um controle histórico de 251 pacientes similares tratados sem imatinibe, houve uma vantagem na sobrevida em 4 anos de 86% contra 43% ($p < 0,0001$) (96).

Na fase acelerada, a sobrevida aos 3 anos para pacientes que tiveram RCGM aos 3 meses foi de 85% em comparação com 52% para os pacientes sem resposta citogenética. Em pacientes com seguimento médio de 40 meses, 65% alcançaram RCGM (52% de RCGC). A SLP e a SG aos 3 anos foram estimadas em 80% e 88%. Os pacientes que tiveram no mínimo

uma resposta citogenética menor aos 6 meses tiveram uma estimativa de sobrevida em 3 anos de 96% comparando com 86% para os pacientes com resposta citogenética mínima e 81% para os sem qualquer resposta citogenética. Na fase blástica, somente 14% permaneceram vivos em 3 anos (97).

1.12.4.4.2 Estudos de Fase III

Aos 60 meses de seguimento do estudo IRIS (98) as respostas continuam duráveis e os eventos tóxicos de graus 3 ou 4 diminuíram ao longo do tempo. A sobrevida livre de progressão às fases acelerada e blástica em 60 meses foi de 97% no grupo que obteve RCGC aos 12 meses (350 pacientes) e 93% no grupo que alcançou RCGP (86 pacientes) contra 81% naqueles que não tiveram RCGM (73 pacientes). A estimativa da SG aos 60 meses nos pacientes em fase crônica que receberam imatinibe como 1ª linha foi de 89%. Quando comparamos estes dados com a SG de 72% a 62% para os pacientes submetidos ao TCTH alogênico de baixo risco (escores de 0 a 2) pelos critérios do EBMT (82) e de 68% para os que receberam IFN + Ara-C em baixas dosagens no mesmo período de tempo (79), parece que, embora não curados, o uso do imatinibe de forma continuada oferece uma SG maior do que as outras modalidades terapêuticas.

O grande problema na comparação da eficácia das drogas do estudo IRIS foi que se permitiu a troca entre os dois grupos e, atualmente, 60 meses depois, apenas 16 pacientes seguem recebendo α -IFN+Ara-C, enquanto 359 migraram para o grupo que recebeu imatinibe, 174 deles por resistência ao α -IFN (98). Kaeda e colaboradores (99) apresentaram uma análise sobre o impacto da utilização do imatinibe como 1ª ou 2ª linha nas respostas citogenéticas e moleculares dos pacientes do estudo IRIS. Os pacientes que passaram a

receber imatinibe em 2ª linha após intolerância ao IFN, têm a chance de obter RCGC e RMM semelhante a dos pacientes que o utilizaram como 1ª linha (99).

Druker e colaboradores demonstraram ainda que a obtenção de uma RCGC, independentemente se alcançou ou não RMM, se acompanha de uma sobrevida livre de progressão à fase acelerada ou à fase blástica acima de 98% aos 60 meses de seguimento (98). A diferença naquele estudo foi significativa apenas entre os grupos que obtiveram e os que não obtiveram RCGC ($p < 0,001$).

1.12.4.6 Uso de altas doses de imatinibe na fase crônica

Alguns estudos demonstraram que maiores doses de imatinibe, entre 600 e 800 mg/dia induzem uma maior frequência de respostas citogenéticas e moleculares que a dose padrão de 400mg. Em um estudo de fase II envolvendo 36 pacientes com LMC em fase crônica após a falha ao α -IFN que receberam 600 a 800 mg/dia de imatinibe, Cortes e colaboradores demonstraram que 89% alcançaram RCGC e 41% dos pacientes alcançaram RMC em um período médio de 15 meses de seguimento. A toxicidade foi similar à dose padrão de 400 mg (100).

Kantarjian e colaboradores avaliaram 114 pacientes com LMC recebendo imatinibe como 1ª linha e demonstraram que a dose de 400 mg duas vezes por dia proporciona 90% de RCGC, 63% de RMM e 28% de RMC após um período de seguimento de 15 meses (comparativamente, o estudo que avaliou pacientes nas mesmas condições em uso de doses de 400 mg/dia demonstrou 74% de RCGC e 56% de RMM). As altas doses foram bem toleradas, mas induziram mielossupressão com maior frequência. A sobrevida estimada em 2 anos foi de 94% (101).

1.12.4.7 Efeitos Adversos

Imatinibe geralmente é bem tolerado. Embora os efeitos adversos sejam comuns, eles são geralmente leves ou moderados e raramente levam a descontinuação do tratamento. Os efeitos adversos são mais comuns à medida que a doença vai progredindo, refletindo o pior curso clínico destes pacientes. A toxicidade causada pelo imatinibe pode ser dividida em duas categorias: efeitos adversos hematológicos e não hematológicos. Nos ensaios clínicos de fase II, a interrupção do tratamento devido a efeitos adversos relacionados com o medicamento foi observada em 2% dos pacientes em fase crônica, cerca de 2% dos pacientes em fase acelerada em 5% dos pacientes em fase blástica (Tabela 4).

1.12.4.7.1 Toxicidade Não Hematológica

Os efeitos não hematológicos mais freqüentes são edema, náuseas, câimbras, dor músculoesquelética, rash cutâneo, diarreia, vômitos e mialgia (Tabela 6).

a. Edema e retenção de líquidos. Cerca de 50% dos pacientes tratados com o imatinibe apresentam edema superficial, geralmente edema periorbital ou dos membros inferiores (102). Alguns casos mais severos de retenção hídrica tais como, efusão pleural e pericárdica, edema pulmonar, ascite e edema cerebral, foram descritos em < 5% dos pacientes nos estudos de fase II e em aproximadamente 1 a 3% nos estudos de fase III (16, 21).

A evidência de edema periférico ou de ganho rápido de peso (retenção hídrica) deve ser tratada com diuréticos para evitar agravos, principalmente em pacientes com problemas cardíacos e renais. Os episódios de edema mais graves ocorrem com maior prevalência nas

fases avançadas da doença e necessitam de interrupção da terapia, redução da dose e/ou uso de diuréticos. Há uma correlação entre edema e a idade do paciente (>65 anos) e o sexo (feminino) (57, 102).

b. Efeitos Gastrointestinais. Aproximadamente 40 a 60% dos pacientes em fase crônica apresentam náuseas, sobretudo se o imatinibe for ingerido com o estômago vazio. No entanto, são geralmente de intensidade leve (grau 1) e associadas à dose. Para aliviar as náuseas, o recomendado é ingerir o medicamento junto com a maior refeição do dia, visto que a ingestão de alimento não afeta a farmacocinética da droga. A divisão da dosagem diária de imatinibe em duas administrações junto com as refeições também pode ser útil no controle deste efeito adverso. Se o enauseamento retornar apesar destas medidas, uma medicação específica pode ser eficaz. As náuseas e as dores abdominais relatadas por alguns pacientes provavelmente são provocadas pelos efeitos irritativos locais do imatinibe. A diarreia leve, também um relato comum, é causada pela irritação local e também está associada à dose (57, 102).

c. Reações dermatológicas. Entre 31 a 44% dos pacientes manifestam reações cutâneas durante a administração do imatinibe. A maioria destas reações são rashes generalizados de intensidade leve a moderada (graus 1 e 2), autolimitados, e respondem aos anti-histamínicos ou aos corticóides. As lesões de pele são a razão mais freqüente para a descontinuação permanente da terapia com imatinibe, embora os pacientes que estejam respondendo bem devam tentar manter o tratamento o máximo possível (57, 102). As reações cutâneas também são associadas à dose e ao sexo feminino. Em alguns casos, mudanças na pigmentação da pele e escurecimento do cabelo foram relatados, provavelmente refletindo a ação do imatinibe nos melanócitos que expressam o c-kit (103).

d. Artralgias, mialgias e dores ósseas. As queixas de dor musculoesquelética, câimbras, mialgias e artralgias são reações freqüentes, afetando aproximadamente um terço dos

pacientes e raramente podem ser graves a ponto de levar a descontinuação do tratamento. As câimbras musculares respondem bem aos suplementos de cálcio, magnésio ou quinina (57, 102).

e. Toxicidade hepática. A toxicidade hepática é relativamente incomum, porém é fundamental o acompanhamento periódico através dos exames laboratoriais de função hepática. A leve elevação das transaminases é uma manifestação freqüente em pacientes tratados com imatinibe, embora níveis elevados de bilirrubina também possam ser observados (Tabela 7). A causa da elevação das transaminases não é conhecida até o momento, embora pareça ser devido à hipersensibilidade mediada pela ação tóxica da droga nos hepatócitos, visto que o imatinibe é metabolizado principalmente por via hepática através de isoenzimas do citocromo P-450. Estes níveis aumentados das transaminases aparecem geralmente durante os primeiros 2 a 3 meses de terapia e se resolvem pela interrupção do tratamento em aproximadamente 14 a 21 dias após a retirada, em alguns pacientes (57, 102). Pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave devem receber uma dose máxima de 400 mg/dia.

1.12.4.7.2 Toxicidade Hematológica

A mielossupressão pode significar toxicidade às células hematopoéticas normais ou refletir a evolução da doença. Durante a fase crônica, é mais comum em pacientes em tratamento com imatinibe após falha ao α -IFN do que em pacientes que o receberam como tratamento de 1ª linha assim que diagnosticados. Entretanto, a frequência de mielossupressão é maior em pacientes nas fases avançadas da doença, provavelmente devido à menor quantidade de células Ph(-) disponíveis para reestabelecer a hematopoese normal (104).

Na fase crônica, a neutropenia de graus 3 (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$) ou 4 (contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$) ocorreu em 36% dos pacientes e a trombocitopenia de graus 3 (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$) ou 4 (plaquetas $< 10.000/\text{mm}^3$), em 21%; na fase acelerada, 59% e 44%, respectivamente, e na fase blástica, 64% e cerca de 63% (Tabela 7). A anemia em graus 3 ou 4 não é freqüente em pacientes tratados com imatinibe e pode ser tratada com eritropoetina (105). A neutropenia e a trombocitopenia em graus 3 ou 4 são associadas à dificuldade na obtenção de RCGM em pacientes em fase crônica (106).

Embora a neutropenia de graus 3 ou 4 seja freqüente principalmente nas fases avançadas da LMC, as complicações por infecções são raras. Hemorragia gastrointestinal e no sistema nervoso central podem ocorrer, principalmente em pacientes com leucemia não controlada e plaquetas $< 20.000/\text{mm}^3$. Os fatores de risco para mielossupressão nos pacientes tratados com imatinibe incluem fase da doença, hemoglobina baixa, história de citopenia pelo IFN e terapia prévia com bussulfan (102, 107). Os tratamentos de suporte que podem ser fornecidos incluem os fatores de crescimento mielóide (para tratar neutropenia) ou eritropoetina (para controlar a anemia) (28). Pode ser necessário interromper a terapia e/ou reduzir a dose.

Tabela 6. Efeitos adversos experimentados por mais de 10% dos pacientes no estudo IRIS
(21, 108).

Evento (% de pacientes)	Todos graus		Graus 3 ou 4	
	Imatinibe (n = 551)	IFN + Ara-C (n = 533)	Imatinibe (n = 551)	IFN + Ara-C (n = 533)
Edema superficial	55.5	9.2	0.9	0.6
Náuseas	43.7	61.4	0.7	5.1
Cãimbras musculares	38.3	11.1	1.3	0.2
Dor musculoesquelética	36.5	42.0	2.7	8.3
Rash	33.9	25.0	2.0	2.3
Fadiga	34.5	65.5	1.1	24.4
Diarréia	32.8	41.7	1.8	3.2
Enxaqueca	31.2	42.6	0.4	3.2
Dor articular	28.3	39.6	2.4	7.3
Dor abdominal	27.0	24.6	2.4	3.9
Nasofaringite	22.0	8.3	0	0.2
Mialgia	21.4	38.8	1.5	8.1
Hemorragia	20.9	20.6	0.7	1.5
Vômitos	16.9	27.4	1.5	3.4
Dispepsia	16.2	9.2	0	0.8
Dor faringolaríngea	16.0	13.3	0.2	0.2
Tosse	14.5	22.3	0.2	0.6
Vertigem	14.5	23.8	0.9	3.4
Infecção no trato respiratório superior	14.5	8.3	0.2	0.4
Ganho de peso	13.4	1.7	0.9	0.2
Hipertermia	13.1	39.2	0.7	2.8
Insônia	12.2	18.8	0	2.3
Depressão	10.2	35.5	0.4	12.8
Constipação	8.5	14.3	0.7	0.2
Ansiedade	7.3	11.4	0.2	2.6
Dispnéia	7.3	14.3	1.5	1.5
Prurido	7.3	11.6	0.2	0.2
Calafrios	7.3	33.8	0	0.8
Sintomas semelhantes à influenza	7.1	18.6	0	1.1
Suores noturnos	7.1	15.6	0.2	0.4
Astenia	5.6	18.6	0.2	3.9
Anorexia	5.3	31.7	0	2.4
Alopécia	4.4	22.3	0	0.6
Aumento de suor	3.6	14.8	0	0.4
Perda de peso	3.1	17.1	0.2	1.3
Estomatite	2.9	12.0	0	0.2
Boca seca	2.2	10.3	0	0.2
Inflamação de mucosa	0.7	10.3	0	3.2

Período médio de acompanhamento de 19 meses.

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais nos estudos clínicos de fase II.

	Crise blástica mielóide (n = 260) %		Fase acelerada (n = 235) %		Fase crônica, falha ao IFN (n = 532) %	
Graus de toxicidade	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4	Grau 3	Grau 4
Variáveis hematológicas						
Neutropenia	16	48	23	36	27	9
Trombocitopenia	30	33	31	13	21	<1
Anemia	42	11	34	7	6	1
Variáveis bioquímicas						
Elevação da creatinina	1.5	0	1.3	0	0.2	0
Elevação das bilirrubinas	3.8	0	2.1	0	0.6	0
Elevação da fosfatase alcalina	4.6	0	5.5	0.4	0.2	0
Elevação da aspartato aminotransferase (AST)	1.9	0	3.0	0	2.3	0
Elevação da alanina aminotransferase (ALT)	2.3	0.4	4.3	0	2.1	0

NOTA: Critérios Comuns de Toxicidade propostos pelo NCI/EUA (109): neutropenia (grau 3 $\geq 0.5-1.0 \times 10^9/L$, grau 4 $< 0.5 \times 10^9/L$), trombocitopenia (grau 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, grau 4 $< 10 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina $\geq 65-80$ g/L, grau 4 < 65 g/L), elevação da creatinina (grau 3 $> 3-6 \times$ LSN, grau 4 $> 6 \times$ LSN), elevação das bilirrubinas (grau 3 $> 3-10 \times$ LSN, grau 4 > 10 LSN), elevação da fosfatase alcalina (grau 3 > 5 a $20 \times$ LSN, grau 4 $> 20 \times$ LSN), elevação da AST ou ALT (grau 3 > 5 a $20 \times$ LSN, grau 4 $> 20 \times$ LSN). LSN, limite superior de normalidade.

1.12.4.8 Imatinibe e o Transplante de Células Tronco Alogênico

Nos países desenvolvidos, quase todos os pacientes recebem imatinibe como terapia de 1ª linha, o que tornou relevante a preocupação se o tratamento prévio com imatinibe pode aumentar o risco de morbidade e mortalidade associada a um transplante subsequente. Shimone e colegas demonstraram em pacientes em fase blástica ou LLA Ph(+), a indução de uma segunda fase crônica pelo imatinibe permite o transplante em um *status* mais favorável,

parece seguro, não está associado a adicionais complicações relacionadas ao transplante e pode ser associado com ILD (110).

Ao longo dos últimos anos, a ILD transformou-se na terapia padrão para os pacientes com LMC que recaíram após o TCTH. Estudos indicam que o imatinibe também pode ser empregado para controlar a LMC nos pacientes que recaíram em fase crônica após o TCTH alogênico sendo capaz de induzir nestes pacientes respostas citogenéticas rápidas e duráveis e além disto prevenir contra o surgimento de DECH. Sendo assim, aconselha-se que o imatinibe seja avaliado como uma alternativa ou administrado em conjunto com a ILD (111).

Em um estudo envolvendo 128 pacientes tratados com imatinibe após a recaída ao TCTH, as taxas de RCGC foram de 58% na fase crônica, 48% na fase acelerada, e 22% na crise blástica, com resposta molecular completa em 26% do total dos pacientes (112).

1.12.4.9 Resistência ao Imatinibe

A resistência ao imatinibe pode ser definida como primária (ausência de resposta) ou secundária (perda de resposta) (Quadro IV) e ocorre devido à fatores BCR-ABL independentes ou fatores BCR-ABL dependentes (20).

Cerca de 5% e 15% dos pacientes apresentam, respectivamente, resistência primária hematológica e citogenética ao imatinibe (21). A resistência primária geralmente deve-se aos mecanismos BCR-ABL independentes e é dependente da dose, ou seja, geralmente é revertida pelo aumento da dosagem para 600 ou 800 mg. No entanto, cerca de 10% dos pacientes ainda apresentam resistência primária apesar da dose mais elevada (101, 113).

Quadro IV. Definição de resistência ao imatinibe (61).

Primária	Adquirida
Ausência de resposta hematológica completa em 3 meses após o início do tratamento com no mínimo 300 mg/dia	Perda da resposta hematológica completa Perda da resposta citogenética completa Aumento de 30% ou mais no número de células Ph(+) ao cariótipo em um intervalo de 3 meses ou mais
Ausência de no mínimo uma resposta citogenética menor após 3 meses de tratamento com no mínimo 400 mg/dia	Aquisição de novas anormalidades citogenéticas no clone Ph(+)
Ausência de uma resposta citogenética maior após 6 meses de tratamento com no mínimo 400 mg/dia	Aumento na razão BCR-ABL/gene controle de um log ou mais em análises seriadas de pacientes em RCGC
Ausência de uma resposta citogenética completa após 12 meses de tratamento com no mínimo 400 mg/dia	

Os fatores BCR-ABL independentes incluem a evolução clonal e a superexpressão da proteína codificada pelo gene de resistência à drogas-múltiplas (MDR1). Também pode ocorrer modificação enzimática do imatinibe pela enzima P450 no fígado ou uma maior produção de albumina e a alfa-1 glicoproteína ácida às quais o imatinibe se liga em aproximadamente 95%, podendo neutralizar a atividade ou diminuir a biodisponibilidade da droga (113, 114).

Os fatores BCR-ABL dependentes geralmente causam resistência secundária e os mais comuns são: (1) mutações de ponto do domínio quinase da BCR-ABL intervindo na ligação do imatinibe ao seu alvo na proteína, (2) amplificação da proteína BCR-ABL e (3) superexpressão do gene BCR-ABL.

A frequência dos pacientes com resistência ao imatinibe devido a alguma mutação de ponto no domínio quinase do BCR-ABL é de 42% a 90%. Inúmeras mutações diferentes já foram descritas e há uma variação entre elas no grau de resistência (113, 115, 116).

Para tentar contornar a resistência ao imatinibe, Kantarjian e colaboradores aumentaram a dosagem diária de imatinibe nos pacientes em fase crônica com resistência primária ou secundária, para 600 ou 800 mg diários. Cerca de 65% dos 20 pacientes com resistência hematológica alcançaram RHC ou RHP. Dentre os 34 pacientes com resistência citogenética, 56% alcançaram RCGM. Apesar de alguns pacientes não suportarem os fortes efeitos adversos e terem de reduzir a dose para 600 ou 400 mg, o estudo demonstrou que altas doses de imatinibe pode melhorar ou reinduzir respostas hematológicas ou citogenéticas em pacientes com LMC resistentes ao imatinibe em doses de 400 mg diárias (117).

Atualmente as pesquisas têm se voltado ao desenvolvimento de novas drogas capazes de combater os clones BCR-ABL resistentes ao imatinibe que têm o objetivo de eliminar todas as evidências de resistência. Os inibidores de tirosino quinases de segunda geração BMS-354825 (dasatinibe) e AMN107 (nilotinibe), são potentes inibidores alternativos da proteína BCR-ABL com excelente atividade contra vários tipos de mutação no domínio quinase BCR-ABL de pacientes resistentes, exceto da mutação T315I que foi associada a pior prognóstico (118, 119). Por sua vez, a NSC-680410 (adafostina) também tem atividade *in vitro* sobre várias mutações, incluindo a mutação T315I (120, 121).

1.13 FATORES PROGNÓSTICOS

Há vários fatores prognósticos envolvidos na frequência das respostas ao imatinibe e na durabilidade das mesmas, entre eles, fase da doença no início do tratamento, leucocitose, escores de risco (critérios de Sokal e de Hasford), % de células Ph+, a resistência hematológica ou citogenética ao α -IFN, surgimento de evolução clonal citogenética ao longo do tratamento, mutações e mielossupressão. Abaixo detalharemos alguns dos principais fatores prognósticos.

1.13.1 Escores de Risco

O grau de risco pode ser calculado pelo método Sokal (23) ou pelo método de Hasford (24) (Tabela 8) e prediz a resposta citogenética ao imatinibe na dose de 400 mg. O estudo IRIS demonstrou que o método de Sokal está bem correlacionado com a probabilidade de pacientes em tratamento com imatinibe alcançarem RCGC. Houveram 76% de RCGC em pacientes com baixo grau de risco, 67% em risco intermediário e 49% de RCGC em pacientes de alto risco após 12 meses de tratamento com 400mg/dia ($p < 0,001$) (22). Além disto, o escore de risco de Sokal também pode predizer a remissão molecular e a sobrevida. Aos 12 meses, RMM ocorreram em 66% e 45% nos pacientes de risco baixo e intermediário, em comparação com 38% nos de alto risco ($p = 0,007$) (22). Um estudo posterior do grupo IRIS demonstrou que a sobrevida aos 42 meses foi de 94% e 91% para pacientes com risco baixo e intermediário, em comparação com 84% para os pacientes com alto risco ($p < 0,001$) (122).

1.13.2 Alcance de Respostas Citogenéticas Maiores

Este é o mais importante fator associado à resposta. Quanto mais rápido o alcance de respostas citogenéticas após o início do tratamento com imatinibe, melhor é o prognóstico em longo prazo, maior a SLP e a SG (102, 122-124). Se o paciente não alcança nenhuma resposta citogenética aos 3 meses, ele ainda tem 50% de chance de alcançar uma resposta citogenética completa mais tarde. Se o paciente permanecer com 100% de células Ph(+) aos 6 meses de tratamento ou mais, há 9 a 13% de chance de conseguir RCGM mais tarde, e somente 0 a 4% de chance de conseguir uma RCGC (124). Entretanto, RCG menor aos 3 a 12 meses de

tratamento foi associada com altas frequências de RCGM (68 a 83%) e de RCGC (35 a 54%) (124).

Tabela 8. Probabilidade de risco para pacientes com LMC em fase crônica de acordo com os critérios de Sokal e de Hasford.

	Critério de Sokal (23)	Critério de Hasford (24)
Idade	$0.116 \times (\text{idade} - 43.4)$	0.666 quando ≥ 50 anos
Baço, em cm abaixo do rebordo costal, distância máxima	$0.0345 \times (\text{baço} - 7.51)$	$0.042 \times \text{baço}$
Contagem de plaquetas, $\times 10^9/\text{L}$	$0.188 \times [(\text{contagem de plaquetas} \div 700)^2 - 0.563]$	1.0956 quando contagem de plaquetas $\geq 1500 \times 10^9/\text{L}$
Blastos no sangue, %	$0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	$0.0584 \times \text{blastos}$
Basófilos no sangue, %	NA	0.20399 quando basófilos $> 3\%$
Eosinófilos no sangue, %	NA	$0.0413 \times \text{eosinófilos}$
Escore de Risco		
Baixo	< 0.8	≤ 780
Intermediário	0.8-1.2	781-1480
Alto	> 1.2	> 1480

O critério de Sokal foi estabelecido baseado em pacientes tratados com quimioterapia convencional. O risco segundo Hasford e colaboradores foi definido com base no estudo de pacientes tratados com terapias baseadas em α -IFN. Os critérios acima devem ser considerados ao diagnóstico, antes de qualquer tratamento. O cálculo de Hasford é expresso como o total $\times 1000$.

Aos 60 meses de seguimento do estudo IRIS, o grupo de pacientes que recebeu imatinibe e que alcançou RCGC ou RCGP aos 12 meses obteve uma sobrevida livre de progressão a fases acelerada ou blástica estimada em 93% e 97% ($p = 0,20$), respectivamente, com diferença significativa dos pacientes que não alcançaram RCGM que obtiveram 81% de sobrevida livre de progressão às fases acelerada ou blástica ($p < 0,001$) (98).

1.13.3 Alcance de Respostas Moleculares

O alcance de respostas moleculares durante o tratamento com imatinibe também é um importante fator prognóstico. Uma diminuição nos níveis de transcritos BCR-ABL aos dois meses é preditivo de resposta citogenética maior aos 6 meses (125).

Os pacientes que alcançaram RCGC e RMM em 12 meses de tratamento tiveram 100% de sobrevida livre de progressão às fases acelerada e blástica aos 42 meses, comparado com os pacientes que alcançaram RCGC mas não RMM, que tiveram somente 95% de SLP, e 91% para os pacientes que não alcançaram RCGC ($p=0,0013$) (122). Aos 60 meses de tratamento, estima-se que 85% dos pacientes alcancem RMM em comparação com 59% aos 2 anos (99).

1.13.4 Alterações Citogenéticas Adicionais

A evolução clonal (EC) é definida pela aquisição de anormalidades citogenéticas adicionais além do cromossomo Ph, vistas pelo menos em duas metáfases e é uma variável associada ao prognóstico adverso durante a terapia. O surgimento de EC ao longo do tratamento é considerado por muitos como característica da fase acelerada, mas não está definido se sua presença ao diagnóstico é uma característica de prognóstico adverso.

Nos pacientes em fase blástica, a EC é associada com uma pior SG e nos pacientes em fase acelerada, é associada com uma pior SLP, enquanto não há correlação entre a EC e RCGM nos pacientes em fase crônica tardia, tratados previamente com o α -IFN (26, 81).

Foi analisado o impacto da presença de evolução clonal em 71 pacientes em fase acelerada tratados com 600 mg de imatinibe. Dos pacientes classificados como estando em fase acelerada, 15 pacientes apresentaram somente a evolução clonal como critério, 32

tiveram outras características porém sem evolução clonal e 24 demonstraram outras características de fase acelerada além da evolução clonal. Respectivamente, as RCGM em cada subgrupo foram de 73%, 31% e 12.5% e as respostas citogenéticas completas, 60%, 31% e 8%. A frequência estimada de falha do tratamento em 1 ano foi vista em 0% nos pacientes somente com evolução clonal comparado com 31% nos que tiveram outras características da fase acelerada e 69% dos que tiveram os 2 casos. Após 1 ano, a SG foi respectivamente de 100%, 85% e 67.5% (26). Para pacientes em fase crônica inicial que apresentam EC recomenda-se o tratamento com 600 mg de imatinibe diariamente (81). A deleção do cromossomo 9q+ (del9q+) durante o tratamento para LMC é uma EC freqüente e foi associada com menos RHC, menos RCGC, e uma SLP mais curta em pacientes em fase crônica tardia e em pacientes nas fases acelerada e blástica, mas isto não foi confirmado (126).

É provável que EC seja um marcador de instabilidade genômica que predispõe ao surgimento de mutações. Há uma associação significativa entre EC e detecção de mutações no domínio quinase BCR-ABL (127).

1.13.5 Mielossupressão

A mielossupressão, recentemente, foi considerada um fator prognóstico adverso para o alcance de resposta citogenética e ocorre devido à evolução da doença ou à toxicidade do tratamento. A mielossupressão de graus 3 ou 4 foi associada com menos RCGM (58% no grupo que teve mielossupressão de graus 3 ou 4, comparado com 75% nos que tiveram graus menores) e RCGC (36% e 63%, respectivamente), principalmente se durou mais que 2 semanas. Análises multivariadas demonstraram que a contagem de plaquetas antes do

tratamento e as reduções de dose ou interrupções no tratamento decorrentes da toxicidade também são fatores adversos associados com a resposta (106).

1.14 MONITORANDO O TRATAMENTO COM IMATINIBE EM FASE CRÔNICA

A recomendação proposta em setembro de 2006 pelo grupo *European Leukemia Network* (ELN), composto por 237 cientistas de 22 países, para avaliação da resposta hematológica é a realização de hemogramas com contagem de plaquetas a cada 2 semanas até que seja alcançada e confirmada uma RHC e após, a cada 3 meses no mínimo para acompanhar a evolução. Para análise das respostas citogenéticas, o grupo ELN recomenda a avaliação pelo cariótipo convencional de células da MO antes do início do tratamento e pelo menos a cada 6 meses até que uma RCGC seja alcançada e confirmada. Depois disto, realizar análise citogenética a cada 12 meses. Para acompanhar a evolução da resposta molecular, o grupo aconselha realizar RT-PCR quantitativa a cada 3 meses e investigar mutações através de análises mutacionais em caso de falha, resposta subótima ou quando há aumento dos níveis de transcritos BCR-ABL. Uma vez que uma RMM seja atingida e confirmada, a análise citogenética pode ser executada menos freqüentemente, dependendo dos achados clínicos, hematológicos e moleculares (28).

A resposta ótima é definida como: alcance de uma RCGM aos 6 meses; uma RCGC aos 12 meses; e, uma RMM aos 18 meses (27). O grupo ELN subclassificou a resposta ao tratamento em tempos diferentes do ideal como “falha ao tratamento”, “resposta subótima” e “em alerta” (Tabela 9). Falha significa que o tratamento com imatinibe na dose atual já não é satisfatório, e beneficiar-se-iam com outros tratamentos. Resposta subótima indica que o

paciente pode continuar o tratamento com imatinibe mas que o resultado em longo prazo provavelmente não será ótimo. “Em alerta” significa que o paciente deve ser monitorado com muito cuidado e poderá se tornar elegível para outros tratamentos (28).

Tabela 9. Definição de falha da resposta, respostas ótimas, subótimas e respostas “em alerta” para pacientes com LMC em fase crônica em tratamento com imatinibe 400mg/dia (27, 28).

Momento	Falha	Resposta Subótima	“Em alerta”
Diagnóstico	NA	NA	del9q+, EC em células Ph+
3 meses após o diagnóstico	Nenhuma resposta hematológica (doença estável ou em progressão)	Nenhuma RHC	NA
6 meses após o diagnóstico	RHP, nenhuma RCG (Ph+ > 95%)	RCG menor ou mínima (Ph+ 35–95%)	NA
12 meses após o diagnóstico	Menos que RCGP (Ph+ > 35%)	RCGP (1–35% Ph+) ou menos	Menos que RMM
18 meses após o diagnóstico	Menos que uma RCGC	RCGC sem RMM (< 3 log ↓ em transcritos BCR-ABL)	NA
A qualquer momento	Perda de RHC [*] ; perda de RCGC [†] ; mutação	EC em células Ph+; perda de RMM; mutação	Qualquer ↑ no n° de transcritos; EC em células Ph+

NA, não aplicado; ^{*}A ser confirmada em duas ocasiões, exceto se associada a progressão à fase acelerada ou blástica; [†]A ser confirmada em duas ocasiões, exceto se associada a perda de RHC ou progressão à fase acelerada ou blástica.

1.15 TRATAMENTO ATUAL DA LMC

Nos EUA e na Europa, imatinibe 400 mg/dia é o tratamento de 1ª linha para pacientes recém diagnosticados em fase crônica. Imatinibe 600 mg é o tratamento de escolha para os pacientes em fase acelerada e blástica da LMC.

Sugeriu-se que os pacientes classificados como baixo risco por Sokal ou Hasford e de baixo risco para o transplante segundo os critérios EBMT devam ser transplantados sem tratamento prévio com imatinibe. O mesmo foi sugerido para crianças não obstante seu escore de Sokal. Sendo assim, aos pacientes de baixo risco para o transplante, por exemplo pacientes jovens com doador relacionado HLA-compatível, devem ser informados das vantagens e desvantagens de cada um dos tratamentos (Tabela 2) e assim fazer a opção de escolha (28).

Para pacientes de alto grau de risco Sokal ou Hasford e um baixo risco para o procedimento de acordo com os critérios EBMT (Tabela 1) a escolha entre imatinibe e o transplante alogênico deve ser discutida. Provavelmente o transplante seja a melhor opção, pois é a única opção curativa, mas não há sentido em negar ao paciente a terapia com imatinibe visto que as respostas ao imatinibe podem reforçar ou contradizer a indicação para o transplante alogênico.

Nos casos graves de toxicidade, o tratamento com imatinibe deve ser suspenso e as opções passam a ser o transplante alogênico, α -IFN ou α -IFN+Ara-C ou os novos agentes. Em caso de falha (Tabela 9) a escolha deve ser o transplante alogênico ou o escalonamento de doses para 600 ou 800 mg/dia, contando que o paciente não tenha tido problemas em tolerar imatinibe e que a resistência ao imatinibe não tenha sido devido a mutações BCR-ABL que induzem insensibilidade ao imatinibe.

No caso de haver resposta subótima (Tabela 9) a primeira escolha deve ser o escalonamento da doses para 600 ou 800 mg/dia, que será eficaz em 30 a 50% dos pacientes, desde que o paciente tolere o imatinibe (28, 81). Outras possibilidades são o tratamento com um inibidor alternativo da quinase BCR-ABL ou a adição de α -IFN, Ara-C ou HU. Finalmente, a opção TCTH pode ser considerada em pacientes elegíveis. É óbvio que o julgamento clínico é crítico para a tomada destas decisões (128).

Para os pacientes que se enquadram segundo a Tabela 9 no grupo dos “em alerta” o tratamento padrão ainda é imatinibe 400 mg, mas devem ser continuamente monitorados pois a qualquer momento podem se tornar eleitos para o escalonamento de doses de imatinibe, transplante ou para o uso de novos agentes (28).

O controle periódico do paciente se dá pelo exame físico, hemograma com contagem de plaquetas, mielograma e citogenética com contagem de cerca de 20 células em metáfase em aspirado de medula óssea. O hemograma completo é o exame mais importante para o acompanhamento do paciente sendo que permite avaliar uma possível progressão da doença e também serve para o monitoramento da toxicidade hematológica (mielossupressão). As análises bioquímicas mais frequentemente solicitadas são bilirrubinas e transaminases, para o controle de toxicidade hepática, e creatinina, para o controle da toxicidade renal (81).

1.15.1 Tratamento da LMC no Brasil

No Brasil, o Ministério da Saúde é quem instituiu através da Portaria nº. 431, de 3 de outubro de 2001, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica, onde constam as normas terapêuticas a serem adotadas pelos Serviços de Saúde Pública do país (129).

O tratamento com HU deve ser iniciado assim que diagnosticada a LMC, para o imediato controle hematológico e proceder tipagem HLA-DR nos pacientes com esta indicação (129).

O tratamento de 1ª linha para a LMC em fase crônica no Brasil é o α -IFN em monoterapia ou em associação (129). O imatinibe está indicado como tratamento de 2ª linha aos pacientes que interromperam o IFN pelos motivos descritos a seguir: ausência de RHC

dentro de 3 meses; ausência de RCGM após um ano de uso α -IFN; perda de RHC ou RCGM; progressão da doença; falta de aderência ao tratamento; graus de toxicidade 3 ou 4 de acordo com Critérios Comuns de Toxicidade (109) e, capacidade funcional do doente em graus de fadiga 3 ou 4 pelo *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (Tabela 11) .

O imatinibe deve ser considerado o tratamento de 1ª linha se a apresentação inicial da LMC for a fase acelerada ou blástica, em doses diárias de 600 mg (129).

Tabela 10. Níveis de Capacidade Funcional – ECOG.

NÍVEL	DESCRIÇÃO
0	Completamente ativo e capaz de realizar sem restrições todas as atividades que realizava antes da doença.
1	Realiza atividades fisicamente extenuantes com restrições; porém deambulante e capaz de realizar tarefas leves ou de natureza sedentária (por exemplo, tarefas domésticas leves, trabalho de escritório, etc.).
2	Deambulante por mais de 50% das horas em vigília e capaz de cuidar de si mesmo; porém incapaz de realizar atividades profissionais.
3	Capacidade limitada a apenas cuidar de si mesmo; acamado ou sentado por mais de 50% das horas em vigília.
4	Completamente incapaz. Não consegue cuidar de si mesmo. Acamado ou sentado todo o tempo.

Tabela 11. Graus de Fadiga 3 e 4 com Base nos Critérios de Graduação do ECOG.

GRAU	DESCRIÇÃO
3	Perda de dois ou mais níveis do ECOG ou Perda da capacidade de realização de algumas atividades.
4	Acamado ou Incapacitado.

1.16 AJUSTE DE DOSE DE IMATINIBE

A dose apropriada de imatinibe varia conforme a fase. Na LMC em fase crônica a dose padrão tanto para pacientes que falharam ao α -IFN quanto para pacientes recém

diagnosticados é de 400 mg ao dia. Na fase acelerada e na crise blástica, a dose recomendada é de 600 mg ao dia, em dose única, ou 400 mg após o café da manhã + 200 mg durante o jantar (129). As doses habituais podem ser aumentadas ou diminuídas de acordo com a necessidade e com a fase da doença.

1.16.1 Como consequência de resistência ou perda de respostas

O aumento da dose de imatinibe em pacientes em fase crônica de 400 mg para 600 mg pode ser indicado para os pacientes que não alcançaram RHC aos 3 meses, para aqueles que não alcançaram uma RCGM aos 12 meses de tratamento, para aqueles que perderam resposta hematológica ou citogenética que havia sido alcançada (*vide* critérios de resistência e perda das respostas no quadro I) e no advento da progressão da doença às fases aceleradas. Vale ressaltar que a dose só pode ser aumentada na ausência de qualquer reação adversa grave relacionada à dose de imatinibe (16).

A dose para a fase acelerada e blástica pode ser aumentada de 600 mg/dia para 800 mg/dia, se não houver evidência de resposta hematológica após 4 semanas de tratamento; se não houver uma RHC em 2 meses ou se foi observado recaída após uma RHC. A ausência de resposta citogenética não interfere na dosagem da fase blástica (129).

1.16.2 Como consequência do surgimento de toxicidade

1.16.2.1 Toxicidade Não Hematológica

Se ocorrerem efeitos tóxicos não hematológicos de grau 2 de acordo com Critérios Comuns de Toxicidade propostos pelo *National Cancer Institute*/EUA (109) e não se resolverem espontaneamente durante o tratamento, deve-se proceder a interrupção do imatinibe até os efeitos se encontrem dentro dos graus 1 ou 0 e recomeçar, então, na dose original. Se os efeitos tóxicos de grau 2 recorrerem, o tratamento deve ser interrompido novamente até melhorarem e, após, recomeçar com dose reduzida (16).

Se ocorrerem efeitos tóxicos não hematológicos de grau 3 ou 4 (reações adversas graves), a terapia deve ser interrompida até que os efeitos regredam para os graus 1 ou 0 e então, recomeçar com dose diária menor que a habitual (16, 129).

Caso ocorra aumento dos níveis de bilirrubina $> 3 \times$ o limite superior normal (LSN) ou dos níveis de transaminases hepáticas $> 5 \times$ LSN (graus de toxicidade 3 ou 4), o tratamento com imatinibe deve ser descontinuado até que os valores retornem ao grau 1, ou seja, bilirrubina $< 1,5 \times$ LSN e transaminases $< 2,5 \times$ LSN. O tratamento com imatinibe poderá então continuar numa dose diária menor, reduzindo-se a dose de 400 mg para 300 mg ou a dose de 600 mg para 400 mg. Se não houver recorrência em 6 a 12 semanas, considerar o retorno para a dose inicial, sempre monitorando qualquer alteração. Se houver recorrência durante este período, descontinuar a terapia (102, 128).

1.16.2.2 Toxicidade Hematológica

Imatinibe deve ser interrompido se ocorrer neutropenia em graus 3 (contagem absoluta de neutrófilos $< 1.000/\text{mm}^3$) ou 4 (contagem absoluta de neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$) e/ou trombocitopenia em graus 3 (plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$) ou 4 (plaquetas $< 10.000/\text{mm}^3$). Quando a citopenia se recuperar até os graus 1 ou 2 (neutrófilos $\geq 1.500/\text{mm}^3$ e as plaquetas \geq

75.000/mm³), imatinibe pode ser recommençado na mesma dose (se o tratamento não foi interrompido por mais que 2 semanas) ou proceder a redução da dose para 300 mg/dia (se a interrupção foi maior que 2 semanas) (16). Se houver recorrência, repetir a interrupção e reiniciar imatinibe em dose de 300 mg. Doses menores que 300 mg não devem ser empregadas (16).

Nas fases acelerada e blástica a citopenia de grau 4 geralmente está relacionada à própria leucemia, nestes casos recomenda-se continuar a terapia na mesma dose apesar da citopenia (128). Se a citopenia ocorrer após pelo menos 1 mês de tratamento e não estiver relacionada à leucemia, reduzir a dose de imatinibe para 400 mg. Se persistir por 2 semanas, reduzir para 300 mg e se persistir por 4 semanas e ainda assim não estiver relacionada à leucemia, suspender o imatinibe até os neutrófilos estarem $\geq 1.000/\text{mm}^3$ e as plaquetas estiverem $\geq 20.000/\text{mm}^3$, depois, reiniciar o tratamento com dose de 300 mg.

1.17 DESCONTINUAÇÃO DO IMATINIBE

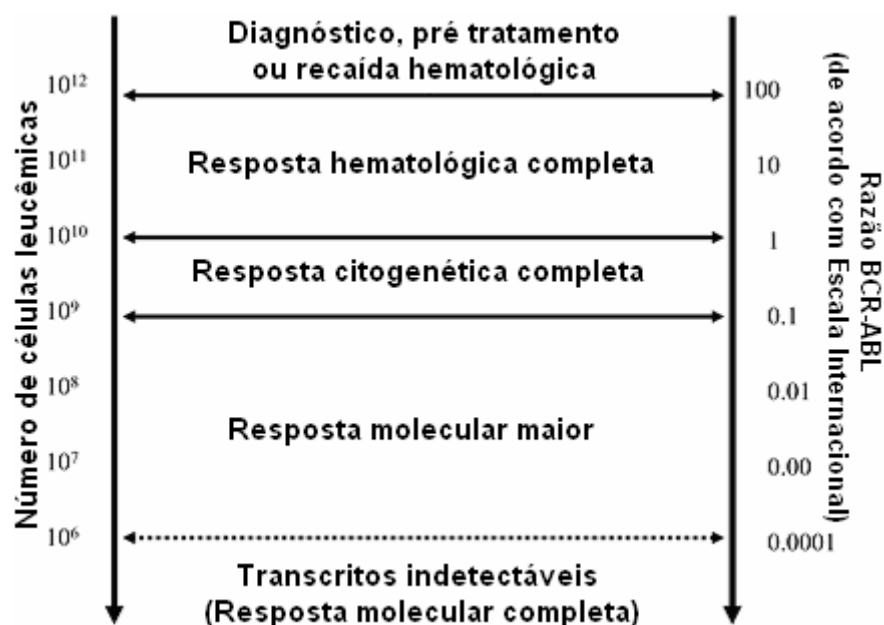
Um paciente em RMC pode ter em torno de 1 milhão de células leucêmicas em sua MO sem que estes sejam detectáveis pelos ensaios mais sensíveis atualmente disponíveis (Figura 5). Na descontinuação do tratamento, estas células leucêmicas residuais podem sofrer expansão na ausência de imatinibe (28, 130).

Há poucos estudos sobre a descontinuação do imatinibe em pacientes em RMC. Um deles, envolveu 23 pacientes que descontinuaram o tratamento, 12 deles tratados com imatinibe depois da recaída ao TCTH alogênico. Todos tiveram aumento na quantidade de transcritos BCR-ABL, com exceção de 3 pacientes (dos que se submeteram a TCTH) e 53%

dos pacientes apresentaram recaída citogenética. O reinício do tratamento reinduziu respostas moleculares em todos os pacientes (130).

O estudo mais recente até o momento foi realizado por um grupo francês que avaliou a descontinuação do tratamento com imatinibe durante 2 anos em 12 pacientes que alcançaram RMC. Seis pacientes perderam a resposta molecular em até 6 meses de descontinuação. Os outros 6 pacientes continuavam em RMC com níveis indetectáveis de transcritos BCR-ABL após um período médio de 18 meses. As recaídas aos 6 meses de descontinuação possivelmente refletem a cinética das células leucêmicas residuais não detectadas pela técnica molecular (131). Sendo assim, as recomendações são que o imatinibe não deva ser descontinuado, até se saber mais sobre a estabilidade da RMC na ausência de tratamento.

Figura 5. Relação aproximada entre a resposta e o número de células leucêmicas (28).



Quando o paciente alcança uma RCGC o número de células leucêmicas residuais pode ser detectado somente por técnicas moleculares, que são capazes de quantificar os transcritos BCR-ABL. No entanto, apesar da elevada sensibilidade das técnicas moleculares atuais que podem detectar 1 célula leucêmica em mais de 1 milhão de células normais, nenhum método é capaz de assegurar que não restaram transcritos residuais a níveis extremamente baixos. Por esta razão, o termo “resposta molecular completa” pode ser interpretado erroneamente como cura completa da doença. O termo “transcritos BCR-ABL indetectáveis” pode ser mais apropriado para descrever esta situação.

2 JUSTIFICATIVA

Este estudo de coorte retrospectivo avaliará o perfil do tratamento com mesilato de imatinibe em uma população extremamente heterogênea de pacientes de um Hospital Público do Sul do Brasil atendidos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), à parte de qualquer ensaio clínico, e verificará através das respostas encontradas e análises de sobrevida, se o tratamento com imatinibe justifica o alto investimento feito pelo SUS.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo geral deste estudo de coorte retrospectivo é acompanhar a evolução dos pacientes em tratamento com imatinibe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) em um seguimento de 18 meses desde o início da terapia com este fármaco, através de consultas aos prontuários dos pacientes.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Definir as características, ao diagnóstico, dos pacientes submetidos ao tratamento com imatinibe;
2. Avaliar a incidência das respostas hematológicas e citogenéticas e a sobrevida livre de progressão nas fases crônica e acelerada da LMC aos 18 meses de tratamento com imatinibe;
3. Avaliar a sobrevida global dos pacientes que iniciaram o tratamento com imatinibe nas fases crônica, acelerada e blástica da LMC, aos 18 meses de tratamento.
3. Avaliar a frequência dos efeitos adversos causados pelo imatinibe;
4. Verificar se os resultados justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

4 REFERÊNCIAS

1. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*; 1993;82(3):691-703.
2. Fialkow PJ JR, Papayannopoulou T. . Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977; 63:125-30.
3. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-9.
4. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300(5894):765-7.
5. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82.
6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398-407.
7. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia

Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.

8. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1986;314(4):202-7.

9. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994;84(12):4064-77.

10. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med*. 1997;337(4):223-9.

11. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer*. 2003;97(4):1033-41.

12. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood*. 1995;86(5):2041-50.

13. Lydon NB, Druker BJ. Lessons learned from the development of imatinib. *Leuk Res*. 2004;S29-38.

14. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, 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. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1038-42.

15. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7.
16. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002;346(9):645-52.
17. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-37.
18. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, 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*. 2002;99(10):3530-9.
19. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate--a new oral targeted therapy. *N Engl J Med*. 2002;346(9):683-93.
20. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2002:111-35.
21. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
22. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.

23. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789-99.
24. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(11):850-8.
25. Kantarjian HM, Keating MJ, Smith TL, Talpaz M, McCredie KB. Proposal for a simple synthesis prognostic staging system in chronic myelogenous leukemia. *Am J Med*. 1990;88(1):1-8.
26. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, Mori M, Balleisen S, Olson S, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002;100(5):1628-33.
27. Mauro MJ. Defining and managing imatinib resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:219-25.
28. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
29. Ries LAG, Harkins D, Krapcho M, Mariotto A. Cancer Statistics Review, 1975-2003 National Cancer Institute Bethesda, MD. 2004. Available online January 2007 in http://seer.cancer.gov/csr/1975_2003/.
30. Cortes JE, Talpaz M, Kantarjian H. Chronic myelogenous leukemia: a review. *Am J Med*. 1996;100(5):555-70.
31. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.

32. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):23-47.
33. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005;55(1):10-30.
34. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(3):207-19.
35. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, Hankey BF, Miller BA. Cancer Statistics Review, 1975-2001. National Cancer Institute Bethesda, MD. 2004. Available online in January 2007 in (http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/).
36. Fassina K. Estimativa do número de afetados e manejo da leucemia mielóide crônica no Rio Grande do Sul, Brasil. Orient. Lúcia Mariano da Rocha Silla. Porto Alegre: UFRGS, 2003. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Curso de Mestrado em Medicina: Ciências da Saúde. .
37. Heyssel R, Brill AB, Woodbury LA, Nishimura ET, Ghose T, Hoshino T, et al. Leukemia in Hiroshima atomic bomb survivors. *Blood.* 1960;15:313-31.
38. Moloney WC. Radiogenic leukemia revisited. *Blood.* 1987;70:905-8.
39. Deininger MW, Bose S, Gora-Tybor J, Yan XH, Goldman JM, Melo JV. Selective induction of leukemia-associated fusion genes by high-dose ionizing radiation. *Cancer Res.* 1998;58(3):421-5.
40. Neves H, Ramos C, da Silva MG, Parreira A, Parreira L. The nuclear topography of ABL, BCR, PML, and RARalpha genes: evidence for gene proximity in specific phases of the cell cycle and stages of hematopoietic differentiation. *Blood.* 1999;93(4):1197-207.
41. Bose S, Deininger M, Gora-Tybor J, Goldman JM, Melo JV. 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*. 1998;92(9):3362-7.
42. Biernaux C, Loos M, Sels A, Huez G, Stryckmans P. Detection of major bcr-abl gene expression at a very low level in blood cells of some healthy individuals. *Blood*. 1995;86(8):3118-22.
 43. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2000;110(1):2-11.
 44. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science*. 1960;132:132:1497.
 45. Erikson J, Griffin CA, ar-Rushdi A, Valtieri M, Hoxie J, Finan J, et al. Heterogeneity of chromosome 22 breakpoint in Philadelphia-positive (Ph+) acute lymphocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1986;83(6):1807-11.
 46. Rowley JD. Letter: A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature*. 1973;243(5405):290-3.
 47. Daley GQ, Van Etten RA, Baltimore D. Induction of chronic myelogenous leukemia in mice by the P210bcr/abl gene of the Philadelphia chromosome. *Science*. 1990;247(4944):824-30.
 48. Hill JM, Meehan KR. Chronic myelogenous leukemia. Curable with early diagnosis and treatment. *Postgrad Med*. 1999;106(3):149-52, 57-9.
 49. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaz M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 1988;61(7):1441-6.
 50. Karanas A, Silver RT. Characteristics of the terminal phase of chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1968;32(3):445-59.

51. Lahaye T, Riehm B, Berger U, Paschka P, Muller MC, Kreil S, et al. Response and resistance in 300 patients with BCR-ABL-positive leukemias treated with imatinib in a single center: a 4.5-year follow-up. *Cancer*. 2005 Apr 15;103(8):1659-69.
52. Griffin JD, Todd RF, 3rd, Ritz J, Nadler LM, Canellos GP, Rosenthal D, et al. Differentiation patterns in the blastic phase of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1983;61(1):85-91.
53. Derderian PM, Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Cork A, Estey E, et al. Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment response, and prognosis. *Am J Med*. 1993;94(1):69-74.
54. Lee GR, Bithell TC, Foerster J. WINTROBE HEMATOLOGIA CLÍNICA. 1.ed. Brasileira ed. São Paulo: Manole; 1998.
55. Sinclair PB, Nacheva EP, Leversha M, Telford N, Chang J, Reid A, et al. Large deletions at the t(9;22) breakpoint are common and may identify a poor-prognosis subgroup of patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;95(3):738-43.
56. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37.
57. Deininger MW, Druker BJ. Specific targeted therapy of chronic myelogenous leukemia with imatinib. *Pharmacol Rev*. 2003;55(3):401-23.
58. Cortes JE, Talpaz M, Beran M, O'Brien SM, Rios MB, Stass S, et al. Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer*. 1995;75(2):464-70.

59. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, Smith TL, Glassman A, Albitar M, et al. Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2002;95(8):1673-84.
60. Westbrook CA, Hooberman AL, Spino C, Dodge RK, Larson RA, Davey F, et al. Clinical significance of the BCR-ABL fusion gene in adult acute lymphoblastic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study (8762). *Blood*. 1992;80(12):2983-90.
61. Melo JV, Hughes TP, Apperley JF. Chronic myeloid leukemia. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2003:132-52.
62. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343-56.
63. Goldman JM, Melo JV. Chronic myeloid leukemia--advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1451-64.
64. Cortez D, Stoica G, Pierce JH, Pendergast AM. The BCR-ABL tyrosine kinase inhibits apoptosis by activating a Ras-dependent signaling pathway. *Oncogene*. 1996;13(12):2589-94.
65. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;340(17):1330-40.
66. Melo JV, Gordon DE, Cross NC, Goldman JM. The ABL-BCR fusion gene is expressed in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1993;81(1):158-65.
67. Johansson B, Fioretos T, Mitelman F. Cytogenetic and molecular genetic evolution of chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2002;107(2):76-94.
68. Hochhaus A, Weisser A, La Rosee P, Emig M, Muller MC, Saussele S, et al. Detection and quantification of residual disease in chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2000;14(6):998-1005.
69. Kaeda J, Chase A, Goldman JM. Cytogenetic and molecular monitoring of residual disease in chronic myeloid leukaemia. *Acta Haematol*. 2002;107(2):64-75.

70. Barbany G, Hagberg A, Olsson-Stromberg U, Simonsson B, Syvanen AC, Landegren U. Manifold-assisted reverse transcription-PCR with real-time detection for measurement of the BCR-ABL fusion transcript in chronic myeloid leukemia patients. *Clin Chem*. 2000;46(7):913-20.
71. Braziel RM, Shipp MA, Feldman AL, Espina V, Winters M, Jaffe ES, et al. Molecular diagnostics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003:279-93.
72. Gutterman JU. Cytokine therapeutics: lessons from interferon alpha. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994;91(4):1198-205.
73. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1994;330(12):820-5.
74. Allan NC, Richards SM, Shepherd PC. UK Medical Research Council randomised, multicentre trial of interferon-alpha n1 for chronic myeloid leukaemia: improved survival irrespective of cytogenetic response. The UK Medical Research Council's Working Parties for Therapeutic Trials in Adult Leukaemia. *Lancet*. 1995;345(8962):1392-7.
75. The Benelux CML Study Group. Randomized study on hydroxyurea alone versus hydroxyurea combined with low-dose interferon-alpha 2b for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1998;91(8):2713-21.
76. Ohnishi K, Ohno R, Tomonaga M, Kamada N, Onozawa K, Kuramoto A, et al. A randomized trial comparing interferon-alpha with busulfan for newly diagnosed chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood*. 1995;86(3):906-16.
77. Broustet A, Reiffers J, Marit G, Fiere D, Jaubert J, Reynaud J, et al. Hydroxyurea versus interferon alfa-2b in chronic myelogenous leukaemia: preliminary results of an open French multicentre randomized study. *Eur J Cancer*. 1991;27:S18-21.

78. Hehlmann R, Berger U, Pfirrmann M, Hochhaus A, Metzgeroth G, Maywald O, et al. Randomized comparison of interferon alpha and hydroxyurea with hydroxyurea monotherapy in chronic myeloid leukemia (CML-study II): prolongation of survival by the combination of interferon alpha and hydroxyurea. *Leukemia*. 2003;17(8):1529-37.
79. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(5):1527-35.
80. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36.
81. Deininger MW. Management of early stage disease. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005:174-82.
82. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352(9134):1087-92.
83. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol*. 2004;125(5):613-20.
84. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005;90(2):232-7.

85. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 1999;17(6):1858-68.
86. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bryant E, Anasetti C, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1994;84(12):4368-73.
87. Radich JP, Gooley T, Bryant E, Chauncey T, Clift R, Beppu L, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. *Blood*. 2001;98(6):1701-7.
88. Stone RM. Optimizing treatment of chronic myeloid leukemia: a rational approach. *Oncologist*. 2004;9(3):259-70.
89. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Muller M, Regenass U, et al. Selective inhibition of the platelet-derived growth factor signal transduction pathway by a protein-tyrosine kinase inhibitor of the 2-phenylaminopyrimidine class. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(7):2558-62.
90. Buchdunger E, Zimmermann J, Mett H, Meyer T, Muller M, Druker BJ, et al. Inhibition of the Abl protein-tyrosine kinase in vitro and in vivo by a 2-phenylaminopyrimidine derivative. *Cancer Res*. 1996;56(1):100-4.
91. Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ, Wait CL, Ott KA, Zigler AJ. Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. *Blood*. 2000;96(3):925-32.
92. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med*. 1996;2(5):561-6.

93. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M, Gobburu J, Robbie G, et al. Approval summary: imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3034-8.
94. Millot F, Guilhot J, Nelken B, Leblanc T, De Bont ES, Bekassy AN, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia.* 2006;20(2):187-92.
95. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guilhot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2138-46.
96. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Luthra R, Giles F, Verstovsek S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood.* 2004;104(7):1979-88.
97. Silver RT, Talpaz M, Sawyers CL, Druker BJ, Hochhaus A, outros. Four years of follow-up of 1027 patients with late chronic phase, accelerated phase, or blast crisis chronic myeloid leukemia treated with Imatinib in three large phase II trials. *Blood.* 2004;104(11a Abstract no. 23).
98. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2006;355(23):2408-17.
99. Kaeda J, Hochhaus A, Radich J, Branford S, So C, Gathmann I. Patients with Chronic Phase CML in the IRIS Study Who Receive Imatinib Mesylate (IM) 2nd Line after Prior IFN/Ara-C Have Sustained Complete Cytogenetic and Major Molecular Response Rates Similar to 1st Line IM Patients. *Blood.* 2006;ASH Annual Meeting Abstracts(108):2139.

100. Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood*. 2003;102(1):83-6.
101. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103(8):2873-8.
102. Guilhot F. Sustained Durability of Responses Plus High Rates of Cytogenetic Responses Result in Long-Term Benefit for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia (CML-CP) Treated with Imatinib (IM) Therapy: Update from the IRIS Study. *Blood* 2004;104:Abstract 21.
103. Etienne G, Cony-Makhoul P, Mahon FX. Imatinib mesylate and gray hair. *N Engl J Med*. 2002;347(6):446.
104. Petzer AL, Eaves CJ, Lansdorp PM, Ponchio L, Barnett MJ, Eaves AC. Characterization of primitive subpopulations of normal and leukemic cells present in the blood of patients with newly diagnosed as well as established chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1996;88(6):2162-71.
105. Cortes J, O'Brien S, Quintas A, Giles F, Shan J, Rios MB, et al. Erythropoietin is effective in improving the anemia induced by imatinib mesylate therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(11):2396-402.
106. Sneed TB, Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Rios MB, Bekele BN, et al. The significance of myelosuppression during therapy with imatinib mesylate in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer*. 2004;100(1):116-21.
107. Deininger MW, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ. Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol*. 2003;21(8):1637-47.

108. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*. 2004;9(3):271-81.
109. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.; 2006. Available online January 2007 in <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>
110. Shimoni A, Kroger N, Zander AR, Rowe JM, Hardan I, Avigdor A, et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia*. 2003;17(2):290-7.
111. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, Longtine J, Lee S, Galinsky I, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res*. 2004;10(15):5065-71.
112. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003;17(9):1707-12.
113. Hochhaus A. Cytogenetic and molecular mechanisms of resistance to imatinib. *Semin Hematol*. 2003;40(2 Suppl 2):69-79.
114. Tauchi T, Ohyashiki K. Molecular mechanisms of resistance of leukemia to imatinib mesylate. *Leuk Res*. 2004;28:S39-45.
115. Shah NP, Nicoll JM, Nagar B, Gorre ME, Paquette RL, Kuriyan J, et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2002;2(2):117-25.

116. Deininger M, Buchdunger E, Druker BJ. The development of imatinib as a therapeutic agent for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2005;105(7):2640-53.
117. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Dose escalation of imatinib mesylate can overcome resistance to standard-dose therapy in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2003;101(2):473-5.
118. Bradeen HA, Eide CA, O'Hare T, Johnson KJ, Willis SG, Lee FY, et al. Comparison of imatinib mesylate, dasatinib (BMS-354825), and nilotinib (AMN107) in an N-ethyl-N-nitrosourea (ENU)-based mutagenesis screen: high efficacy of drug combinations. *Blood*. 2006;108(7):2332-8.
119. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhatta K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542-51.
120. Chandra J, Tracy J, Loegering D, Flatten K, Verstovsek S, Beran M, et al. Adaphostin-induced oxidative stress overcomes BCR/ABL mutation-dependent and -independent imatinib resistance. *Blood*. 2006;107(6):2501-6.
121. Dasmahapatra G, Nguyen TK, Dent P, Grant S. Adaphostin and bortezomib induce oxidative injury and apoptosis in imatinib mesylate-resistant hematopoietic cells expressing mutant forms of Bcr/Abl. *Leuk Res*. 2006;30(10):1263-72.
122. Simonsson B. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study. *Blood*. 2005;106(52a):Abstract 166.
123. Druker B, Gathmann I, Bolton AE. Probability and impact of obtaining a cytogenetic response to Imatinib as initial therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood*. 2003;102(182a):Abstract no. 634.

124. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, White K, et al. Prediction of initial cytogenetic response for subsequent major and complete cytogenetic response to imatinib mesylate therapy in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia. *Cancer*. 2003;97(9):2225-8.
125. Merx K, Muller MC, Kreil S, Lahaye T, Paschka P, Schoch C, et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia*. 2002;16(9):1579-83.
126. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, et al. Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2005;105(6):2281-6.
127. Willis SG, Lange T, Demehri S, Otto S, Crossman L, Niederwieser D, et al. High-sensitivity detection of BCR-ABL kinase domain mutations in imatinib-naïve patients: correlation with clonal cytogenetic evolution but not response to therapy. *Blood*. 2005;106(6):2128-37.
128. Shah NP. Loss of response to imatinib: mechanisms and management. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2005:183-7.
129. BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde. Portaria nº 431 de 3 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
130. Kim Y-J, Kim D-W, Lee S. Monitoring of BCR-ABL Transcript Levels after Discontinuation of Imatinib Therapy in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Achieving Complete Cytogenetic Response. *Blood*. 2004;104:255b.

131. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.

5 ARTIGO EM INGLÊS

**Treatment of Chronic Myeloid Leukemia with Imatinib Mesylate in a Public
Hospital in the South of Brazil**

Cíntia Cichowski dos Santos^{1, 2}, Laura Fogliatto^{1,3}, Lúcia Mariano da Rocha Silla

^{2,4}.

¹ Post-Graduation Program in Medicine: Medical Sciences of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Brazil.

² Laboratory of Culture and Molecular Analysis of Hematopoietic Cells, Research Center, Clinics Hospital of Porto Alegre (HCPA), UFRGS.

³ Cooperative Group for LMC Treatment, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

⁴ Service of Clinical Hematology and Bone Marrow Transplantation of HCPA.

Correspondence: Lúcia Mariano da Rocha Silla, HCPA, Serviço de Hematologia Clínica, rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2235, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-903.

Telephone / Fax: 55 51 21 01 83 17

E-mail: lsilla@hcpa.ufrgs.br

Financing: Research Incentive Fund of Clinics Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Hematology Fellows Association of the Clinics Hospital of Porto Alegre (HEMOAMIGOS-HCPA).

Abbreviated Title: Use of Imatinib Mesylate in a public hospital of Brazil

ABSTRACT

Objectives: The imatinib mesylate is a molecule developed to block the BCR-ABL oncoprotein active site, responsible for the chronic myeloid leukemia (CML). Our purpose was to describe the therapeutic response and the evolution of the patients with CML in treatment with imatinib attended by the Brazilian Public Health System (SUS) in a public hospital in the South part of Brazil.

Methods: This retrospective cohort study followed the evolution of adult patients with CML in relation to the hematologic and cytogenetic responses, progression-free survival (PFS), overall survival (OS) and toxic effects in 18 months of treatment with imatinib.

Results: A total of 81 patients were assessed. Imatinib induced a complete hematologic response in 83.3% of the patients in the early chronic phase, 92.8% in late chronic phase and in 60.0% of the patients in accelerated phase, while a major cytogenetic response was reached by 83.3%, 85.7% and 20.0%, respectively. The probability of PFS in 18 months was of 72.5%, 90.4% and 46.2% and of OS was 91.7%, 100%, 86.2% in the early chronic phase, late chronic phase and accelerated phase, respectively. The OS was of 0% in the blastic phase. The treatment was suspended by 6.8% of the patients due to toxicity.

Conclusion: The patients treated with imatinib in this public hospital in the South of Brazil, apart from clinical trials, presented a high frequency of hematologic and cytogenetic responses, PFS and OS similar to those described in the world literature, probably justifying the investment made by SUS to purchase this medication.

Key-words: chronic myeloid leukemia, imatinib mesylate, treatment.

INTRODUCTION

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a proliferative disorder of the hematopoietic stem cell characterized by three well-defined phases: chronic, accelerated, and blastic, and by the presence of a specific modified chromosome *Philadelphia* (Ph) (1, 2). The Ph chromosome is the product of a reciprocal translocation $t(9;22)(q34;q11)$ and is originated with the appearance of a BCR-ABL hybrid gene whose homonymous protein, of 210 KD, has an intense and deregulated tyrosine kinase activity responsible for the malignant transformation (3-5).

There have been various therapeutic milestones over the years in CML treatment. Irradiation around 1900, busulfan (BU) and hydroxyurea (HU) (6) in the 50's and 60's, allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (HSCT) (7, 8) and interferon alpha (α -IFN) (9-11) in the 80's, and therapy with donor lymphocyte infusions for relapse after the transplant in the 90's (6-12). Around 2001, imatinib mesylate, which was especially designed to target the BCR-ABL protein, revolutionized the CML treatment (13), producing the best therapeutic events ever reached up until then with the exception of HSCT. HSCT continues to be the treatment that has proven to be capable of bringing about the cure of the disease, despite the morbid-mortality rate responsible for a considerable reduction in its therapeutic indication.

The results of the clinical trials showed the imatinib's safety and efficacy, determined its standard doses and its toxic effects (14-18). In spite of the superiority in the induction of complete hematologic responses (CHR) as well as being better tolerated, 85.2% of the patients treated with imatinib as a first line (14) and 60% as a second line reached a major cytogenetic response (MCgR) in comparison with only 22.1% of the patients treated with α -

IFN plus low-dose cytarabine, the treatment previously chosen (19). Most important, about 38% of the patients treated with imatinib as a first line presented a major molecular response (MMR), a result never found with α -IFN (20).

Clinics Hospital of Porto Alegre (HCPA), associated with the Medical School of the Federal University of Rio Grande do Sul, is a Brazilian public hospital.. Due to the population heterogeneity and the high cost of the medication, we carried out this retrospective cohort study to assess the results with imatinib in the treatment of CML carriers attended in this hospital.

MATERIAL AND METHODS

Patients

The adult patients with CML that started the treatment with imatinib mesylate at HCPA between June 2001 and October 2006 were eligible for this study based on an analysis of medical records. The diagnosis was established by analysis of peripheral blood samples (total blood and platelet counts), myelogram, karyotype and by the bone marrow biopsies (optional) . Patients were grouped according to the CML phase in the beginning of the treatment with imatinib: chronic, accelerated or blastic. All the patients in the chronic phase had failed in the previous treatment with α -IFN and were divided into two groups: the early chronic phase (treatment with imatinib started in ≤ 1 year after the diagnosis) and the late chronic phase (> 1 year after the diagnosis). The study was approved by the Research Ethics Committee of HCPA.

Evaluation criteria

The criteria that we used to distinguish the chronic, accelerated and blastic phases, as well as CHR, complete cytogenetic response (CCgR), partial cytogenetic response (PCgR),

MCgR (major cytogenetic response, CCgR and PCgR set) and loss of hematologic or cytogenetic responses are the ones described in the current world literature (14, 15, 18, 19, 21). Time to disease progression was calculated for all patients as the time from treatment start to the onset date of accelerated or blastic phases, loss of CHR, loss of MCgR, or discontinuation of therapy because of toxic events or death (15, 19). The overall survival (OS) was calculated as the time from treatment start to the date of death for any cause. The adverse events were described through the physical examination or the patient's spontaneous complaints, or even through the patients' hospital registries. Toxicity was graded according to the NCI/NHI CTC (22).

Treatment

In the chronic phase, HU was used as a cytoreduction therapy followed by α -IFN (5 million UI/m² or the maximum tolerated dose) associated or not with low-dose cytarabine (10 mg m²/day). Imatinib (400 mg/day) was initiated on the patients without response, with toxicity and/or intolerance to α -IFN. The imatinib dose was increased to 600 mg in the absence of CHR over the period of 3 months, MCgR at 12 months, or loss of hematologic or cytogenetic response, and in the advent of the disease progressing to accelerated phases (21). Patients that presented grade 2 or higher non-hematologic toxic events according to the NCI/NHI CTC (22) had treatment with imatinib withdrawal until the effects reversal. Intolerant or refractory patients had the drug discontinued and were treated with α -IFN or HU.

For the patients diagnosed in the accelerated phase or in the blastic phase, imatinib in the dose of 600 mg/day was the first-line treatment from the late 2001, the moment of its approval in Brazil. In the cases of toxicity, the dose was reduced to 400 mg. Cytarabine was associated to the imatinib in some patients without suitable cytogenetic response after 1 year

of treatment. In the intolerant or refractory cases, the patients were allocated to other treatment protocols.

Statistical Analyses

The analysis were carried out through the program SPSS 14.0. The Fisher's exact test was used in the evaluation of the differences among the phases. The survival analyses were carried out through the Kaplan-Meier methods and the log-rank tests for the difference among curves. In order to calculate the confidence interval (CI) of 95%, we used the program Describe, version 1.55, of WinPepi. The descriptive analyses were performed using mean and median \pm standard deviation for the continuous variables and also, absolute and relative frequencies for the categorical variables.

RESULTS

Characteristics of the patients

The study assessed records of 81 adult patients that initiated the treatment with imatinib mesylate between June 2001 and October 2006. The mean age in the diagnosis was of 45.1 ± 15 years (range, 10 to 73 years old) and in the beginning of imatinib, 48.2 ± 15 years (range, 18 - 76 years old). Forty-two patients (51.9%) were men and most of them were white (87.7%).

When starting the treatment with imatinib, 18/81 of the patients (22.2%) were in the early chronic phase, 34/81 (42.0%) were in late chronic phase and 4/81 (4.9%) in the 2nd chronic phase after a relapse of HSCT. For analysis purposes, the 4 patients in the 2nd chronic phase were considered as in the late chronic phase. Sixteen patients, 17/81 (21.0%), were in the accelerated phase in the beginning of the therapy with imatinib and 8/81 patients (9.88%) in the blastic phase. Considering all the patients, 47/81 (58.0%) had a follow-up of 18 months

or more, none of them in the blastic phase. The patients that initiated the imatinib therapy in the blastic phase were included only for the OS calculation, provided that no lasting responses have been observed.

Prior to imatinib, α -IFN was received by 82.2% (60/73) of the patients in the chronic or accelerated phase for 12.8 months, in average (7 days to 8 years). Those patients were distributed into six categories according to the reason for the α -IFN suspension: absence of CHR within 3 months (6/60, 10.0%), loss of CHR (1/60, 1.7%), absence of MCgR after 1 year using α -IFN (18/60, 30.0%), loss of MCgR (4/60, 6.7%), non-hematologic toxicity (29/60, 48.3%) or grade 3 or 4 of hematologic toxicity (2/60, 3.3%).

Hematologic Response to treatment

Among the patients in the early chronic phase, late and accelerated chronic phase 22.2% (4/18), 60.5% (23/38) and 11.8% (2/17), respectively, were already in CHR in the beginning of the imatinib therapy in response to the previous treatment and were excluded from the analyses jointly with the patients that used the medication in an irregular basis or that had lack of data. CHR was reached during the first 3 months of treatment with imatinib by 83.3% (10/12; CI 95%, 51.6 to 97.9%) of the patients in the early chronic phase, 92.8% (13/14; CI 95%, 66.1 to 99.8%) in late chronic phase and by 9/15 (60.0%; CI 95%, 32.3 to 83.7%) in accelerated phase. The reach of CHR was significantly major in the chronic phase (early plus late) when compared to the accelerated phase ($p = 0.036$). The average time to reach a CHR in the early chronic phase group was of 28 ± 14 days (mean 30 days), in the late phase was of 34.7 ± 23.7 days (mean 20.1 days) and in the accelerated phase group, of 32.5 ± 20.4 days (mean 28.0 days). The Table 1 shows the frequency of the hematologic responses and the absence or loss of response during treatment in the chronic and accelerated phases of CML

Cytogenetic responses to treatment

Among the patients in the early chronic phase, late chronic and accelerated phases, respectively, 66.7% (12/18), 73.7% (28/38) and 58.8% (10/17) had a cytogenetic follow-up during the imatinib therapy. Five patients in the late chronic phase that had already presented MCgR to the previous treatment were not included in our analyses. In 18 months of imatinib therapy, MCgR was reached by 83.3% (10/12; CI 95%, 51.6 to 97.9%) of the patients in the early chronic phase (CCgR in 8/12, 66.7%; CI 95%, 34.9 to 90.1%), by 85.7% (24/28; CI 95%, 67.3 to 96.0%) in the late chronic phase (CCgR in 19/28, 67.8%; CI 95%, 47.6 to 84.1%) and by 20% (2/10; CI 95%, 2.5 to 55.6%) of the patients in the accelerated phase (CCgR in 0%) (Table 2). The MCgR reach was significantly greater in the chronic phase (early plus late) in comparison to the accelerated phase ($p < 0.001$). The probability of MCgR reach in the month 18 for the group that initiated the treatment in the early chronic phase was of 90.7% and in the late chronic phase, of 85.7% ($p = 0.267$). No patient in the blastic phase had cytogenetic follow-up after progression. Six patients had no cytogenetic responses within 18 months of treatment (2 in the late chronic phase and 4 in the accelerated phase). Among them, the association between imatinib and low-dose cytarabine was the option for 2 patients and the HSCT for one. The others remained under hematologic control with imatinib.

Disease progression and survival

Until the 18 months of treatment, the progression-free survival (PFS) in the patients in early chronic phase was of 83.3% (15/18 did not progressed; CI 95%, 58.6 to 96.4%), in the late chronic phase was of 94.7% (36/38 did not progress; CI 95%, 82.2 to 99.4%), and of 58.8% in the accelerated phase (10/17 did not progress; CI 95%, 32.9 to 81.6%). All together, 16.4% (12/73) of the patients had progression: in the early chronic phase, 2 for progression in the accelerated phase and 1 for CCgR loss; in the late chronic phase, 1 for CHR loss and 1 for

having suspended the treatment due to toxicity; and, in the accelerated phase, 1 for CHR loss, 1 for progression in the blastic phase, 1 for PCgR loss and 4 for suspension due to toxicity. Figure 1 depicts time to disease progression and shows that the differences among curves were significant only when comparing the late chronic phase to the accelerated phase ($p = 0.001$).

The OS in 18 months was of 94.4% in the patients in early chronic phase (17/18 were alive; CI 95%, 72.7 to 99.8%), 100% in late chronic phase (38/38 were alive; CI 95%, 90.7 to 100%), 88.2% in the accelerated phase (15/17 were alive; CI 95%, 63.6 to 98.5%) and 0% (0/8 were alive; CI 95%, 0 to 36.9%) in the blastic phase. In the early chronic phase, a patient progressed and died for blastic crisis. In the accelerated phase, a patient died for thrombocytopenic complications and one due to evolvement to blastic crisis. None of the 8 patients in the blastic phase presented any lasting responses with imatinib and the mean survival after starting treatment was of 2.9 ± 1.39 months (mean 3.4 months). The probability of OS in the month 18 is shown in Figure 2 where it was noted that the differences were significant only when comparing the chronic and accelerated phases to the blastic phase ($p < 0.001$) and also when comparing the late chronic phase to the accelerated phase ($p = 0.029$).

Tolerability and adverse events

Among the patients in the chronic phase (early or late), 28.6% (16/56) presented grade 1 or 2 non-hematologic toxic events, while 5.3% (3/56) of the patients, grade 3 or 4. In the accelerated phase, 41.2% (7/17) and 23.5% (4/17) of the patients presented toxicity grades 1 or 2 and grades 3 or 4, respectively. Regarding the hematologic events, pancytopenia occurred in 10.9% (8/73) of the patients among whom 6 were in the late chronic phase, 1 in the early phase and 1 in the accelerated phase. The Table 3 shows the frequency of the non-

hematologic and hematologic toxic events depending on the disease phase. Five patients (6.8%, 5/73) in the chronic and accelerated phases suspended the therapy during this period due to liver toxicity, dermatological events and mainly due to myelosuppression.

DISCUSSION AND CONCLUSION

The HCPA is a federal public hospital associated with the School of Medicine of the Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS) that attends through the Brazilian Public Health System (SUS) a very heterogeneous population of patients. In 2001, we started to prescribe imatinib in Brazil (23). We received patients from all over the state of Rio Grande do Sul, previously treated in various manners and usually from the lowest social classes.

Although the international and multicentric phase-II and III studies of imatinib (14-19) did not separate their patients into early chronic phase and late chronic phase, we committed to perform a comparative analysis between the responses of the two groups, in order to verify the impact on results. However, the CHR, MCgR, PFS and OS frequencies were not significantly different between the two groups, what may have been influenced by the small sample size. Nevertheless, in the PFS and OS there were significant differences when comparing the late chronic phase's results to the accelerated phase's results.

For reference purposes, we compared our results to those found by Kantarjian et al. (14) that assessed along 18 months 454 patients in the chronic phase that started the imatinib therapy after α -IFN failure. This study showed that 95% of the patients reached a CHR and 60% MCgR of which 41% were complete. In our study, the CHR, MCgR and the CCgR were, respectively, of 88.5%, 85.0% and 67.5% in the chronic phase group of patients (early plus late). Regarding the results in the accelerated phase, we compared our results against those of Talpaz et al. that treated 235 patients with 600 mg (15) and described in the 12th month of treatment the CHR, MCgR and CCgR in 53.0%, 28% and 19%, respectively.

The PFS in 18 months for chronic phase patients from the group studied at MD Anderson, in Houston, USA (14) was estimated in 89% (CI 95%, 86%-92%), similar to the PFS of 91.1% (CI 95%, 80.4 to 97.0%) found in our study in the chronic phase (early plus late). For the accelerated phase patients, the PFS was of 67.0% (CI 95%, 59%-76%) in the Talpaz' study (15).

The OS in the Kantarjian et al.'s studies was of 95% (CI not presented) for the chronic phase patients that failed with IFN; Talpaz et al. (14) found 78% (CI 95%, 70%-87%) for the patients in the accelerated phase (15); and, Sawyers et al. found 32% (CI 95%, 25%-38%) in the 12th month in the blastic phase (18). We found an OS in 18 months of treatment with imatinib estimated in 98.2% (CI 95%, 90.4 to 99.9%), 88.2% (CI 95%, 63.6 to 98.5%) and 0% (CI 95%, 0 to 36.9%), in the chronic (early plus late), accelerated and blastic phases, respectively. Once more it is important to emphasize our exiguous sample size.

Imatinib was well tolerated in the chronic phase patients group where 1.8% (1/56) suspended the therapy due to the adverse events similarly to the 2% found by Kantarjian et al. (14). For patients in the accelerated phase, 23.5% (4/17) of the patients of this hospital suspended the treatment in 18 months against the 5% reported in literature, in 12 months (15).

Kaeda et al. showed that there were no difference between the patients that received imatinib in first or second line (like in the case of the HCPA's patients) in the PFS in 60 months of treatment (24). Although most of the patients treated in the HCPA are not submitted to molecular examinations. Druker et al. (25) showed that the manifestation of a CCgR, regardlessly of the MMR reach, comes along a PFS in the accelerated and blastic phases over 98% in the 60th month of follow-up, with a significant difference only among the groups that presented and those that did not present a CCgR ($p < 0.001$), which can mean that the cytogenetic study can be enough to separate the prognostic groups in the long run.

As even in the patients that presented a CMR the imatinib treatment suspension is followed by a relapse in most of cases (26, 27), the HSCT continues to be the only curative therapy for CML. However, 89% of the patients that received imatinib as a first line are alive after 60 months of follow-up (25) showing that, although they were cured, the use of imatinib on an continuous basis seems to offer an OS bigger than any other therapeutic modality (7, 20, 28, 29), over all for patients with a high transplantation risk.

We concluded that the patients treated with imatinib mesylate in the HCPA presented a high frequency of low-toxicity hematologic and cytogenetic responses, as well as PFS and OS, apparently similar to those described in the world literature. Despite the high cost of imatinib and the fact that it can not be discontinued, the excellent results provided by this drug probably justify the high investment made by SUS to acquire this medication.

CONTRIBUTION AND ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank Vânia Naomi Hirakata from the Research Group and Post-Graduation of HCPA for her statistical analyses and Ingrid de Vargas Mito, data analyst from the Service of Clinical Hematology and Bone Marrow Transplantation of HCPA. This work was financed by the Research Incentive Fund of Clinics Hospital of Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Hematology Fellows Association of the Clinics Hospital of Porto Alegre (HEMOAMIGOS-HCPA).

CONFLICT OF INTEREST

The authors reported no potential conflicts of interest.

REFERENCES

1. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*. 1993;82(3):691-703.
2. Fialkow PJ JR, Papayannopoulou T. . Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977;63:125-30.
3. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82.
4. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-9.
5. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300(5894):765-7.
6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398-407.
7. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.

8. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(4):202-7.
9. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1994;84(12):4064-77.
10. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(4):223-9.
11. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer.* 2003;97(4):1033-41.
12. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood.* 1995;86(5):2041-50.
13. Lydon NB, Druker BJ. Lessons learned from the development of imatinib. *Leuk Res.* 2004:S29-38.
14. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346(9):645-52.
15. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with

accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-37.

16. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7.

17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, 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. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1038-42.

18. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, 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*. 2002;99(10):3530-9.

19. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.

20. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.

21. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.

22. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.; 2006. Available online January 2007 in <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

23. BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde. Portaria nº 431 de 3 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
24. Kaeda J, Hochhaus A, Radich J, Branford S, So C, Gathmann I. Patients with Chronic Phase CML in the IRIS Study Who Receive Imatinib Mesylate (IM) 2nd Line after Prior IFN/Ara-C Have Sustained Complete Cytogenetic and Major Molecular Response Rates Similar to 1st Line IM Patients. *Blood*. 2006;ASH Annual Meeting Abstracts(108):2139.
25. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
26. Kim Y-J, Kim D-W, Lee S. Monitoring of BCR-ABL Transcirtpt Levels after Discontinuation of Imatinib Therapy in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Achieving Complete Cytogenetic Response. *Blood*. 2004;104:255b.
27. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.
28. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(5):1527-35.
29. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005;90(2):232-7.

Table 1. Frequency of hematological responses in 18 months of treatment with imatinib.

Hematological Responses [∞]	Early Chronic		Late Chronic		Accelerated Phase	
	Phase		Phase			
	n=12 [†]	%	n=14 [†]	%	n=15 [†]	%
CHR up to 30 days	8	66.6	9	64.3	6	40.0
CHR up to 3 months	2	16.7	4	28.6	3	20.0
Absence of CHR up to 3 months	2	16.7	1	7.1	6	40.0
Loss of CHR	1	8.3	1	7.1	4	26.7

CHR, complete hematological response.

[†] The study excluded 4/18, 23/38 and 2/17 in the early chronic, late chronic and accelerated phases, respectively, because they were already in CHR and 2/18 in the early chronic phase that had no data or did not use the drug properly.

[∞]CHR in the chronic phase: white blood cells $<10 \times 10^9/L$, platelets $<450 \times 10^9/L$, myelocytes + metamyelocytes $<5\%$ in the PB, absence of blasts or promyelocytes in the PB, $<20\%$ basophiles in the PB, non palpable spleen; CHR in the accelerated phase: $<5\%$ of blasts in the BM, absence of blasts in the PB, absolute neutrophile count $\geq 1.5 \times 10^9/L$, platelets $\geq 100 \times 10^9/L$ (19).

PB, peripheral blood; BM, bone marrow.

Table 2. Frequency of cytogenetic responses in 18 months of treatment with imatinib.

Cytogenetic responses**	Early Chronic		Late Chronic		Accelerated Phase	
	Phase		Phase			
	n=12 *	%	n = 28 *	%	n=10 *	%
CCgR	8	66.7	19	67.8	0	0
PCgR	2	16.7	5	17.8	2	20.0
Minor CgR	1	8.3	0	0	2	20.0
Minimal CgR	1	8.3	2	7.1	2	20.0
Absence of CgR	0	0	2	7.1	4	40.0
Loss of CCgR	1	8.3	1	3.6	0	0
Loss of PCgR	0	0	0	0	1	10.0

CCgR, complete cytogenetic response; PCgR, partial cytogenetic response; CgR, cytogenetic response.

*6/18, 5/38 and 7/17 in the early chronic, late chronic and accelerated phases, respectively were not assessed, because they did not have cytogenetic follow-up; 5/38 patients in late chronic phase were already in MCgR by α -IFN.

**CCgR, absence of Ph⁺ cells in the BM; PCgR, >1 to 35% Ph⁺ cells; minor CgR, >36 to 65% Ph⁺ cells; minimal CgR, >66 to 95% Ph⁺ cells; absence of CgR >95% Ph⁺cells; MCgR, set of CCgR and PCgR.

BM, bone marrow.

Table 3. Adverse events and hematologic abnormalities related to treatment with imatinib.

Toxic events [#]	Early Chronic Phase n =18 (%)				Late Chronic Phase n=38 (%)				Accelerated Phase n =17 (%)			
	Grade 1 or 2		Grade 3 or 4		Grade 1 or 2		Grade 3 or 4		Grade 1 or 2		Grade 3 or 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Non-hematological												
Adverse effects *	7	38.9	1	5.55	7	18.4	1	2.63	6	35.3	4	23.5
Liver toxicity [∞]	1	5.5	0	0	1	2.63	1	2.63	1	5.9	0	0
Hematological **												
Neutropenia	2	11.1	2	1.1	6	15.8	10	26.3	4	23.5	5	29.4
Thrombocytopenia	3	16.6	2	11.1	3	7.9	8	21.0	3	17.6	5	29.4
Anemia	3	16.6	1	5.5	7	18.4	0	0	4	23.5	1	5.9

*Nausea, muscle cramps, vomiting, diarrhea, abdominal pain, periorbital, face and hands and lower limb edemas, dizziness, headaches, joint pains, skin rashes with or without itching, skin erythemas and fistulas, weight gain, hair darkening, asthenia, abdominal pains, arthralgia (22).

[∞]Liver toxicity: elevation of the TGO or TGP (grade 1 > 2,5 x ULN, grade 2 > 2.5-5.0 x ULN, grade 3 > 5-20 x ULN, grade 4 > 20 x ULN). ULN, upper limit of normality (22).

**Neutropenia (grade 1 $\geq 1.5-2.0 \times 10^9/L$, grade 2 $\geq 1.0-1.5 \times 10^9/L$, grade 3 $\geq 0.5-1.0 \times 10^9/L$, grade 4 $< 0.5 \times 10^9/L$), thrombocytopenia (grade 1 $< 75 \times 10^9/L$, grade 2 $\geq 50-75 \times 10^9/L$, grade 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, grade 4 $< 10 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobin, grade 1 $< \text{ULN}-10 \text{ g/dL}$, grade 2 between 8-10 g/dL grade 3 $\geq 6.5-8 \text{ g/dL}$, grade 4 $< 6.5 \text{ g/dL}$) (22).

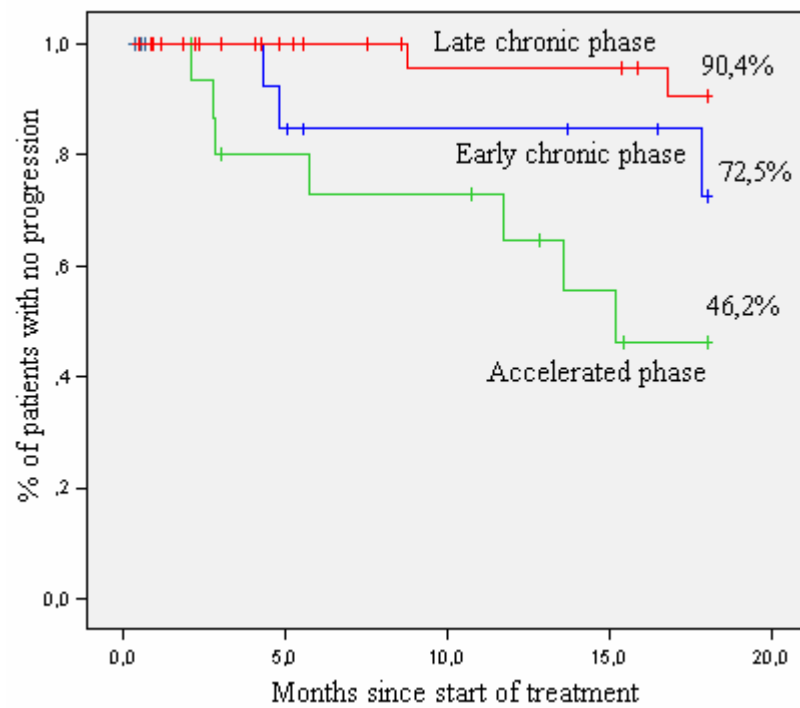


Figure 1. Probability of progression-free survival in patients with CML in the chronic phase and in accelerated phase, in the 18th month ($p = 0.146$ and $p = 0.001$ for comparison between the early chronic phase and the late chronic phase with the accelerated phase, respectively).

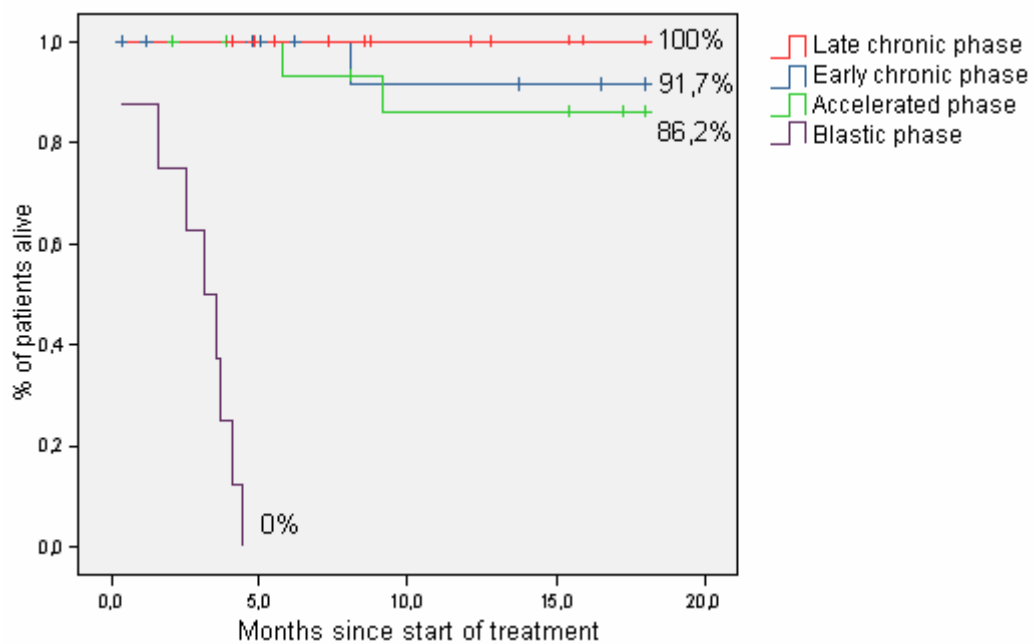


Figure 2. Probability of overall survival in patients with CML in the 18th month of treatment with imatinib ($p < 0.001$ for the chronic and accelerated phases in comparison to the blastic phase; $p = 0.029$ for the late chronic phase and the accelerated phase).

6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com Mesilato de Imatinibe em um Hospital Público no Sul do Brasil

Cíntia Cichowski dos Santos^{1,2}, Laura Fogliatto^{1,3}, Lúcia Mariano da Rocha Silla^{2,4}.

¹ Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Brasil.

² Laboratório de Cultura e Análise Molecular de Células Hematopoéticas, Centro de Pesquisas, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS.

³ Grupo Cooperativo para Tratamento da LMC, Porto Alegre.

⁴ Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea do HCPA, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência: Lúcia Mariano da Rocha Silla, HCPA, Serviço de Hematologia Clínica, rua Ramiro Barcelos, 2350, sala 2235, Porto Alegre, RS, Brasil, CEP 90035-903.

Fone Fax: 55 51 21 01 83 17

e-mail: lsilla@hcpa.ufrgs.br

Financiamento: Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e Associação dos Amigos da Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HEMOAMIGOS-HCPA).

Título Abreviado: Uso de mesilato de imatinibe em um hospital público no Brasil

RESUMO

Objetivos: O mesilato de imatinibe é uma molécula desenvolvida para bloquear o sítio ativo da oncoproteína BCR-ABL, responsável pela leucemia mielóide crônica (LMC). Procuramos descrever a resposta terapêutica e a evolução dos pacientes com LMC em tratamento com imatinibe atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS) em um hospital público no Sul do Brasil.

Métodos: Este estudo de coorte retrospectivo acompanhou a evolução de pacientes adultos com LMC quanto às respostas hematológicas e citogenéticas, sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG) e efeitos adversos em 18 meses de tratamento com imatinibe.

Resultados: Foram avaliados um total de 81 pacientes. Imatinibe induziu resposta hematológica completa em 83,3% dos pacientes em fase crônica inicial, 92,8% em fase crônica tardia e em 60,0% dos pacientes em fase acelerada, enquanto resposta citogenética maior foi alcançada por 83,3%, 85,7% e 20,0%, respectivamente. A probabilidade de SLP em 18 meses foi de 72,5%, 90,4% e 46,2% e de SG foi 91,7%, 100%, 86,2% nas fases crônica inicial, fase crônica tardia e fase acelerada, respectivamente. A SG foi de 0% na fase blástica. O tratamento foi suspenso por 6,8% dos pacientes devido à toxicidade.

Conclusão: Os pacientes tratados com imatinibe neste hospital público no Sul do Brasil, à parte de ensaios clínicos, apresentaram elevada frequência de respostas hematológicas e citogenéticas, SLP e SG semelhantes às descritas na literatura mundial, provavelmente justificando o investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica, mesilato de imatinibe, tratamento.

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é resultante da proliferação clonal de uma célula tronco hematopoética e caracterizada por três fases bem definidas: crônica, acelerada e blástica e pela presença do cromossomo *Philadelphia* (Ph) (1, 2). O cromossomo Ph é produto da translocação recíproca t(9;22)(q34;q11) e resulta no surgimento de um gene híbrido BCR-ABL cuja proteína homônima, de 210 KD, tem uma atividade tirosino quinase intensa e desregulada responsável pela transformação maligna (3-5).

Houveram vários marcos terapêuticos ao longo dos anos no tratamento da LMC, tais como irradiação por volta de 1900, o bussulfan (BU) e a hidroxauréia (HU) (6) entre 1950 e 1960, o transplante alogênico de células tronco hematopoéticas (TCTH) (7, 8) e o alfa-interferon (α -IFN) (9-11) nos anos 80. Em meados de 2001, o mesilato de imatinibe que foi especialmente projetado contra seu alvo, a proteína BCR-ABL, revolucionou o tratamento da LMC (13) produzindo os melhores efeitos terapêuticos já alcançados, com exceção do TCTH. O TCTH continua sendo o tratamento comprovadamente capaz de promover a cura da doença, apesar da elevada morbi-mortalidade responsável por uma considerável redução em sua indicação terapêutica.

Os resultados dos ensaios clínicos demonstraram a segurança e a eficácia do imatinibe, determinaram suas doses padrões e seus efeitos adversos (14-18). Além da superioridade na indução de respostas hematológicas completas (RHC) e de ser melhor tolerado, 85,2% dos pacientes tratados com imatinibe em primeira linha (14) e 60% em segunda linha alcançaram resposta citogenética maior (RCGM) em comparação com apenas 22,1% dos pacientes tratados com α -IFN + Ara-C (citarabina), o tratamento de escolha anterior (19). Mais

importante, cerca de 38% dos pacientes tratados com imatinibe como primeira linha apresentam resposta molecular maior (RMM), resultado jamais obtido com o α -IFN (20).

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), associado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, é um hospital público do Sistema Único de Saúde (SUS) que oferece atendimento gratuito a todos os cidadãos brasileiros. Devido à heterogeneidade da população e ao elevado custo do medicamento, realizamos este estudo de coorte retrospectivo para avaliar os resultados do mesilato de imatinibe no tratamento de portadores de LMC atendidos neste hospital.

MATERIAL E MÉTODOS

Pacientes

Os pacientes adultos com LMC que iniciaram o tratamento com mesilato de imatinibe no HCPA entre junho de 2001 e outubro de 2006 foram selecionados para este estudo baseado na análise de prontuários. O diagnóstico foi firmado através de hemograma, contagem de plaquetas, mielograma, biópsia de medula óssea (MO) e pelo cariótipo. Os pacientes foram agrupados de acordo com a fase da LMC no início do tratamento com imatinibe: crônica, acelerada ou blástica. Todos os pacientes em fase crônica haviam falhado ao tratamento prévio com α -IFN e foram divididos em dois grupos: os em fase crônica inicial (tratamento com imatinibe iniciado em ≤ 1 ano após o diagnóstico) e os em fase crônica tardia (> 1 ano após o diagnóstico). O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA.

Critérios de avaliação

Os critérios que utilizamos para distinguir as fases crônica, acelerada e blástica, bem como RHC, resposta citogenética completa (RCGC), resposta citogenética parcial (RCGP), RCGM (resposta citogenética maior, conjunto de RCGC e RCGP) e perda de respostas

hematológicas ou citogenéticas são os descritos na literatura mundial atual (14, 15, 18, 19, 21). O tempo de progressão foi definido como a data do início do tratamento com imatinibe até a data da progressão para as fases acelerada ou blástica, perda de RHC, perda de RCGM, suspensão definitiva da terapia devido aos efeitos tóxicos ou morte (15, 19). A sobrevida global (SG) foi calculada do início da terapia até a morte por qualquer causa. Os efeitos adversos foram descritos através do exame físico ou das queixas espontâneas do paciente, ou ainda, através dos registros de internações do paciente. A toxicidade foi graduada de acordo com o NCI/NIH CTC (22).

Tratamento

Na fase crônica, hidroxiuréia (HU) foi utilizada como terapia inicial de citorredução seguida de α -IFN (5 milhões de UI/m² ou a dose máxima tolerada) associado ou não a Ara-C (10 mg m²/dia). Imatinibe (400 mg/dia) foi iniciado nos pacientes resistentes, com toxicidade e/ou intolerância ao α -IFN. A dose de imatinibe foi aumentada para 600 mg na ausência de RHC aos 3 meses ou de RCGM aos 12 meses, perda de resposta hematológica ou citogenética ou no advento da progressão da doença às fases aceleradas (21). Pacientes que apresentaram efeitos tóxicos não hematológicos de grau 2 conforme o NCI/NIH CTC (22) suspenderam o tratamento até a reversão dos efeitos. Pacientes intolerantes ou refratários tiveram a droga descontinuada e foram tratados com α -IFN ou HU.

Para os pacientes diagnosticados em fase acelerada ou em fase blástica, imatinibe na dose de 600 mg/dia foi o tratamento de primeira linha a partir do final de 2001, momento de sua aprovação no Brasil. Nos casos de toxicidade, a dose foi reduzida a 400 mg. Ara-C foi associada ao imatinibe em alguns pacientes sem resposta citogenética adequada após 1 ano de tratamento. Os pacientes intolerantes ou refratários foram alocados a outros protocolos de tratamento.

Análises Estatísticas

As análises foram feitas no programa estatístico SPSS 14.0. O teste exato de Fisher foi empregado para a avaliação das diferenças entre as fases. As análises de sobrevida foram feitas através do método de Kaplan-Meier e o teste de *log rank* para as diferenças entre as curvas. Para o cálculo do intervalo de confiança (IC) de 95% usamos o programa Describe, versão 1.55, do WinPepi. As análises descritivas foram feitas utilizando média \pm desvio padrão para as variáveis contínuas e ainda, frequências absolutas e relativas para as variáveis categóricas.

RESULTADOS

Características dos pacientes

Foram avaliados os prontuários de 81 pacientes adultos. A média de idade ao diagnóstico foi de $45,1 \pm 15$ anos (variando de 10 a 73 anos) e ao início do imatinibe, $48,2 \pm 15$ anos (18 a 76 anos). Quarenta e dois pacientes (51,9%) eram do sexo masculino e a maioria dos pacientes era branca (87,7%).

Ao iniciar o tratamento com imatinibe, 18/81 dos pacientes (22,2%) estavam em fase crônica inicial, 34/81 (42,0%) estavam em fase crônica tardia e 4/81 (4,9%) em 2ª fase crônica após recaída ao TCTH. Para fins de análise, os 4 pacientes em 2ª fase crônica foram considerados como em fase crônica tardia. Dezesete pacientes, 17/81 (21,0%), estavam em fase acelerada no início da terapia com imatinibe e 8/81 pacientes (9,88%) em fase blástica. Dentre todos os pacientes, 47/81 (58,0%) tiveram 18 meses ou mais de seguimento, nenhum em fase blástica. Os pacientes que iniciaram imatinibe em fase blástica foram incluídos somente para o cálculo da SG, já que não foram observadas respostas duradouras.

Previamente ao imatinibe, α -IFN foi recebido por 82,2% (60/73) dos pacientes em fase crônica ou acelerada em média por 12,8 meses (7 dias a 8 anos). Estes pacientes foram

distribuídos em seis categorias de acordo com o motivo da interrupção do α -IFN: ausência de RHC dentro de 3 meses (6/60, 10,0%), perda da RHC (1/60, 1,7%), ausência de RCGM após 1 ano de uso de α -IFN (18/60, 30,0%), perda de RCGM (4/60, 6,7%), toxicidade não hematológica (29/60, 48,3%) ou toxicidade hematológica de graus 3 ou 4 (2/60, 3,3%).

Resposta hematológica ao tratamento

Dos pacientes em fase crônica inicial, fase crônica tardia e acelerada 22,2% (4/18), 60,5% (23/38) e 11,8% (2/17), respectivamente, já estavam em RHC no início da terapia com imatinibe em resposta ao tratamento anterior e foram excluídos das análises juntamente com os pacientes que usaram irregularmente a medicação ou que tiveram falta de dados. RHC foi alcançada durante os primeiros 3 meses de tratamento com imatinibe por 83,3% (10/12; IC 95%, 51,6 a 97,9%) dos pacientes em fase crônica inicial, 92,8% (13/14; IC 95%, 66,1 a 99,8%) em fase crônica tardia e por 9/15 (60,0%; IC 95%, 32,3 a 83,7%) em fase acelerada. O alcance de RHC foi significativamente maior na fase crônica (inicial + tardia) em comparação com a acelerada ($p = 0,036$). A média de tempo para atingir uma RHC no grupo em fase crônica inicial foi de 28 ± 14 dias (mediana 30 dias), na fase tardia foi de $34,7 \pm 23,7$ dias (mediana 20,1 dias) e no grupo em fase acelerada, de $32,5 \pm 20,4$ dias (mediana 28,0 dias). A Tabela 1 mostra a frequência das respostas hematológicas com o imatinibe e ausência ou perda de resposta durante o tratamento nas fases crônica e acelerada da LMC.

Respostas citogenéticas ao tratamento

Dos pacientes em fase crônica inicial, crônica tardia e acelerada, respectivamente, 66,7% (12/18), 73,7% (28/38) e 58,8% (10/17) tiveram seguimento citogenético durante o tratamento com imatinibe. Cinco pacientes em fase crônica tardia que já estavam com RCGM ao tratamento anterior não foram incluídos em nossas análises. Em 18 meses de tratamento

com imatinibe, RCGM foi alcançada por 83,3% (10/12; IC 95%, 51,6 a 97,9%) dos pacientes em fase crônica inicial (RCGC em 8/12, 66,7%; IC 95%, 34, 9 a 90,1%), por 85,7% (24/28; IC 95%, 67,3 a 96,0%) em fase crônica tardia (RCGC em 19/28, 67,8%; IC 95%, 47,6 a 84,1%) e por 20% (2/10; IC 95%, 2,5 a 55,6%) dos pacientes em fase acelerada (RCGC em 0%) (Tabela 2). O alcance de RCGM foi significativamente maior na fase crônica (inicial + tardia) em comparação com a acelerada ($p < 0,001$). A probabilidade de alcance de RCGM aos 18 meses para o grupo que iniciou o tratamento em fase crônica inicial foi de 90,7% e em fase crônica tardia, de 85,7% ($p = 0,267$). Nenhum paciente em fase blástica teve seguimento citogenético após a progressão. Seis pacientes não tiveram respostas citogenéticas em até 18 meses de tratamento (2 em fase crônica tardia e 4 em fase acelerada). Destes, a associação entre imatinibe e Ara-C foi a opção para 2 pacientes e o TCTH para um. Os demais permaneceram em controle hematológico com o imatinibe.

Progressão da doença e sobrevida

Até os 18 meses de tratamento, a sobrevida livre de progressão (SLP) nos pacientes na fase crônica inicial foi de 83,3% (15/18 não progrediram; IC 95%, 58,6 a 96,4%), na fase crônica tardia foi de 94,7% (36/38 não progrediram; IC 95%, 82,2 a 99,4%), e de 58,8% na acelerada (10/17 não progrediram; IC 95%, 32,9 a 81,6%). No total, 16,4% (12/73) dos pacientes progrediram: na fase crônica inicial, 2 por progressão à fase acelerada e 1 por perda de RCGC; na fase crônica tardia, 1 por perda de RHC e 1 por ter suspenso o tratamento devido a toxicidade; e, na fase acelerada, 1 por perda de RHC, 1 por progressão à fase blástica, 1 por perda de RCGP e 4 por suspensão devido a toxicidade. A Figura 1 apresenta o tempo até a progressão e demonstra que as diferenças entre as curvas foram significativas apenas na comparação entre as fases crônica tardia com a acelerada ($p = 0,001$).

A SG em 18 meses foi de 94,4% nos pacientes na fase crônica inicial (17/18 estavam vivos; IC 95%, 72,7 a 99,8%), 100% na fase crônica tardia (38/38 estavam vivos; IC 95%, 90,7 a 100%), 88,2% na fase acelerada (15/17 estavam vivos; IC 95%, 63,6 a 98,5%) e 0% (0/8 estavam vivos; IC 95%, 0 a 36,9%) na fase blástica. Na fase crônica inicial, um paciente progrediu e morreu por crise blástica. Na fase acelerada, um paciente morreu por complicações trombocitopênicas e um devido à evolução para crise blástica. Nenhum dos 8 pacientes em fase blástica obteve respostas duradouras com imatinibe e a sobrevida média após o início do tratamento foi de $2,9 \pm 1,39$ meses (mediana 3,4 meses). A probabilidade de SG aos 18 meses está demonstrada na Figura 2 onde observa-se que as diferenças foram significativas apenas quando comparamos fases crônica e acelerada com a fase blástica ($p < 0,001$) e também quando comparamos fase crônica tardia com a fase acelerada ($p = 0,029$).

Tolerabilidade e efeitos adversos

Dos pacientes em fase crônica (inicial ou tardia), 28,6% (16/56) apresentaram efeitos tóxicos não hematológicos de graus 1 ou 2, enquanto 5,3% (3/56) dos pacientes, de graus 3 ou 4. Na fase acelerada, 41,2% (7/17) e 23,5% (4/17) dos pacientes apresentaram graus de toxicidade 1 ou 2 e graus 3 ou 4, respectivamente. Quanto aos efeitos hematológicos, pancitopenia ocorreu em 10,9% (8/73) dos pacientes dos quais 6 estavam em fase crônica tardia, 1 na fase inicial e 1 na acelerada. Na Tabela 3 pode-se observar a frequência dos eventos tóxicos não hematológicos e hematológicos conforme a fase da doença. Cinco pacientes (6,8%, 5/73) nas fases crônica e acelerada suspenderam a terapia neste período devido a toxicidade hepática, efeitos dermatológicos e principalmente devido a mielossupressão.

DISCUSSÃO E CONCLUSÃO

O HCPA é um hospital público federal, ligado à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) que atende pelo Sistema Único de Saúde (SUS) a uma população bastante heterogênea de pacientes. Em 2001, ano que o mesilato de imatinibe foi aprovado no Brasil (23) passamos a prescrevê-lo no nosso ambulatório. Recebemos pacientes de todo estado do Rio Grande do Sul, previamente tratados de maneiras diversas e geralmente das classes sociais mais baixas.

Apesar dos estudos internacionais e multicêntricos de fase II e III do imatinibe (14-19) não terem separado seus pacientes em fase crônica inicial e fase crônica tardia, nós nos propusemos a fazer uma análise comparativa entre as respostas dos dois grupos, a fim de verificarmos o impacto nos resultados. Entretanto, as frequências de RHC, RCGM, SLP e SG não foram significativamente diferentes entre os dois grupos, o que pode ter sido influenciado pelo tamanho amostral exíguo. No entanto, na SLP e na SG houveram diferenças significativas quando se comparou o resultado da fase crônica tardia com a fase acelerada.

A título de referência, comparamos nossos resultados aos de Kantarjian e colaboradores (14) que avaliaram ao longo de 18 meses 454 pacientes em fase crônica que iniciaram o imatinibe após falha do α -IFN. Este estudo demonstrou que 95% dos pacientes alcançaram RHC e 60% RCGM das quais 41% foram completas. No nosso estudo as RHC, RCGM e RCGC foram, respectivamente, de 88,5%, 85,0% e 67,5% no grupo dos pacientes em fase crônica (inicial + tardia). Quanto aos resultados na fase acelerada, confrontamos nossos resultados com Talpaz e colaboradores que trataram 235 pacientes com 600 mg (15) e descreveram aos 12 meses de tratamento RHC, RCGM e RCGC em 53,0%, 28% e 19%, respectivamente.

A SLP em 18 meses nos pacientes em fase crônica do grupo estudado no MD Anderson, em Houston, USA (14) foi estimada em 89% (CI 95%, 86%-92%), semelhante à SLP de

91,1% (IC 95%, 80,4 a 97,0%) encontrada em nosso estudo na fase crônica (inicial + tardia). Para os pacientes em fase acelerada a SLP foi de 67,0% (CI 95%, 59%-76%) no estudo de Talpaz (15).

A SG nos estudos de Kantarjian e col. foi de 95% (IC não apresentado) para os pacientes na fase crônica que falharam ao IFN; Talpaz e col. (14) encontraram 78% (CI 95%, 70%-87%) para os na fase acelerada (15); e, Sawyers e col. obtiveram 32% (CI 95%, 25%-38%) aos 12 meses na fase blástica (18). Nós encontramos uma SG em 18 meses de tratamento com imatinibe estimada em 98,2% (IC 95%, 90,4 a 99,9%), 88,2% (IC 95%, 63,6 a 98,5%) e 0% (IC 95%, 0 a 36,9%), nas fases crônica (inicial + tardia), acelerada e blástica, respectivamente. Mais uma vez, é importante ressaltar o pequeno tamanho da nossa amostra.

Imatinibe foi bem tolerado no grupo de pacientes em fase crônica onde 1,8% (1/56) suspenderam a terapia devido aos efeitos adversos similarmente aos 2% encontrados por Kantarjian e col. (14). Para os pacientes em fase acelerada, 23,5% (4/17) dos pacientes deste hospital suspenderam do tratamento em 18 meses contra os 5% relatados na literatura, em 12 meses (15).

Kaeda e colaboradores, demonstraram que independentemente se os pacientes receberam imatinibe em 2ª linha (como é o caso dos pacientes do HCPA) ou em 1ª linha, a SLP em 60 meses é semelhante nos dois grupos (24). Apesar da maioria dos pacientes tratados no HCPA não realizarem exames moleculares. Druker e colaboradores (25) demonstraram que a obtenção de uma RCGC, independentemente do alcance de RMM, se acompanha de uma SLP às fases acelerada e blástica acima de 98% aos 60 meses de seguimento, com diferença significativa apenas entre os grupos que obtiveram e os que não obtiveram RCGC ($p < 0,001$), o que pode significar que o estudo citogenético pode ser suficiente para separar os grupos prognósticos em longo prazo.

Como mesmo nos pacientes que obtiveram uma RMC a suspensão do tratamento com imatinibe se acompanha de recidiva na maioria dos casos (26, 27), o TCTH permanece sendo a única terapia curativa para a LMC. No entanto, 89% dos pacientes que receberam imatinibe como primeira linha estão vivos aos 60 meses de seguimento (25) mostrando que, embora não curados, o uso do imatinibe de forma continuada parece oferecer uma SG maior do que qualquer outra modalidade terapêutica (7, 20, 28, 29) sobretudo, para os pacientes com elevado risco ao transplante.

Concluimos que os pacientes tratados com mesilato de imatinibe no HCPA apresentaram elevada frequência de respostas hematológicas e citogenéticas com baixa toxicidade, bem como SLP e SG, aparentemente semelhantes às descritas na literatura mundial. Apesar do elevado custo do imatinibe e o fato que não possa ser descontinuado, os excelentes resultados proporcionados por esta droga provavelmente justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

CONTRIBUIÇÃO E AGRADECIMENTOS

Somos gratos à Vânia Naomi Hirakata do Grupo de Pesquisa e Pós Graduação do HCPA pelas análises estatísticas e à Ingrid Mito, analista do Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea do HCPA. Este trabalho recebeu apoio financeiro do Fundo de Incentivo à Pesquisa (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e da Associação dos Amigos da Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HEMOAMIGOS-HCPA).

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

1. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, Estrov Z, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood*. 1993;82(3):691-703.
2. Fialkow PJ JR, Papayannopoulou T. . Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977;63:125-30.
3. Lugo TG, Pendergast AM, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990;247(4946):1079-82.
4. Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984;36(1):93-9.
5. de Klein A, van Kessel AG, Grosveld G, Bartram CR, Hagemeijer A, Bootsma D, et al. A cellular oncogene is translocated to the Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. *Nature*. 1982;300(5894):765-7.
6. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood*. 1993;82(2):398-407.
7. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. *Haematologica*. 2006;91(4):513-21.

8. Goldman JM, Apperley JF, Jones L, Marcus R, Goolden AW, Batchelor R, et al. Bone marrow transplantation for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(4):202-7.
9. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1994;84(12):4064-77.
10. Guilhot F, Chastang C, Michallet M, Guerci A, Harousseau JL, Maloisel F, et al. Interferon alfa-2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(4):223-9.
11. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes JE, Shan J, Giles FJ, Rios MB, et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer.* 2003;97(4):1033-41.
12. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood.* 1995;86(5):2041-50.
13. Lydon NB, Druker BJ. Lessons learned from the development of imatinib. *Leuk Res.* 2004:S29-38.
14. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, Guilhot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 2002;346(9):645-52.
15. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with

accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood*. 2002;99(6):1928-37.

16. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1031-7.

17. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, Resta DJ, Reese SF, Ford JM, 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. *N Engl J Med*. 2001;344(14):1038-42.

18. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, 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*. 2002;99(10):3530-9.

19. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.

20. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.

21. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.

22. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0, DCTD, NCI, NIH, DHHS.; 2006. Available online January 2007 in <http://ctep.cancer.gov/forms/CTCAEv3.pdf>

23. BRASIL. Secretaria de Assistência à Saúde/Ministério da Saúde. Portaria nº 431 de 3 de outubro de 2001. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica do Adulto. Brasília: Ministério da Saúde, 2001.
24. Kaeda J, Hochhaus A, Radich J, Branford S, So C, Gathmann I. Patients with Chronic Phase CML in the IRIS Study Who Receive Imatinib Mesylate (IM) 2nd Line after Prior IFN/Ara-C Have Sustained Complete Cytogenetic and Major Molecular Response Rates Similar to 1st Line IM Patients. *Blood*. 2006;ASH Annual Meeting Abstracts(108):2139.
25. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
26. Kim Y-J, Kim D-W, Lee S. Monitoring of BCR-ABL Transcirtpt Levels after Discontinuation of Imatinib Therapy in Chronic Myelogenous Leukemia Patients Achieving Complete Cytogenetic Response. *Blood*. 2004;104:255b.
27. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60.
28. Baccarani M, Rosti G, de Vivo A, Bonifazi F, Russo D, Martinelli G, et al. A randomized study of interferon-alpha versus interferon-alpha and low-dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002;99(5):1527-35.
29. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005;90(2):232-7.

Tabela 1. Frequência das respostas hematológicas em 18 meses de tratamento com imatinibe.

Respostas hematológicas [∞]	Fase crônica inicial		Fase crônica tardia		Fase acelerada	
	n=12 [†]	%	n=14 [†]	%	n=15 [†]	%
RHC até 30 dias	8	66,6	9	64,3	6	40,0
RHC até 3 meses	2	16,7	4	28,6	3	20,0
Ausência de RHC até os 3 meses	2	16,7	1	7,1	6	40,0
Perda de RHC	1	8,3	1	7,1	4	26,7

RHC, resposta hematológica completa;

[†] Foram excluídos 4/18, 23/38 e 2/17 nas fases crônicas inicial, tardia e acelerada, respectivamente, pois já estavam em RHC e 2/18 na fase crônica inicial que não tinham dados ou não usaram adequadamente a medicação.

[∞]RHC na fase crônica: leucócitos $<10 \times 10^9/L$, plaquetas $<450 \times 10^9/L$, mielócitos + metamielócitos $<5\%$ no SP, ausência de blastos ou promielócitos no SP, $<20\%$ basófilos no SP, baço não palpável; RHC na fase acelerada: $<5\%$ de blastos na MO, ausência de blastos no SP, contagem de neutrófilos absoluta $\geq 1,5 \times 10^9/L$, plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ (19).

Tabela 2. Frequência das respostas citogenéticas em 18 meses de tratamento com imatinibe.

Respostas citogenéticas**	Fase crônica inicial		Fase crônica tardia		Fase acelerada	
	n=12 *	%	n = 28 *	%	n=10 *	%
RCGC	8	66,7	19	67,8	0	0
RCGP	2	16,7	5	17,8	2	20,0
RCG menor	1	8,3	0	0	2	20,0
RCG mínima	1	8,3	2	7,1	2	20,0
Ausência de RCG	0	0	2	7,1	4	40,0
Perda de RCGC	1	8,3	1	3,6	0	0
Perda de RCGP	0	0	0	0	1	10,0

RCGC, resposta citogenética completa; RCGP, resposta citogenética parcial; RCG, resposta citogenética.

*6/18, 5/38 e 7/17 nas fases crônica inicial, tardia e acelerada respectivamente, não foram avaliados, pois não tinham seguimento citogenético; 5/38 pacientes em fase crônica tardia já estavam em RCGM pelo α -IFN.

**RCGC, ausência de células Ph+ na MO; RCGP, >1 a 35% células Ph+; RCG menor, >36 a 65% células Ph+; RCG mínima, >66 a 95% células Ph+; ausência de RCG >95% células Ph+; RCGM, conjunto de RCGC e RCGP.

Tabela 3. Eventos adversos relacionados ao tratamento com imatinibe.

Eventos tóxicos	Fase crônica inicial n =18 (%)				Fase crônica tardia n=38 (%)				Fase acelerada n =17 (%)			
	Grau 1 e 2		Grau 3 e 4		Grau 1 e 2		Grau 3 e 4		Grau 1 e 2		Grau 3 e 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Não hematológicos												
Efeitos adversos *	7	38,9	1	5,55	7	18,4	1	2,63	6	35,3	4	23,5
Toxicidade hepática [∞]	1	5,5	0	0	1	2,63	1	2,63	1	5,9	0	0
Hematológicos **												
Neutropenia	2	11,1	2	1,1	6	15,8	10	26,3	4	23,5	5	29,4
Trombocitopenia	3	16,6	2	11,1	3	7,9	8	21,0	3	17,6	5	29,4
Anemia	3	16,6	1	5,5	7	18,4	0	0	4	23,5	1	5,9

*Náuseas, câimbras, vômitos, diarreias, edema periorbital, de face e mãos e nos membros inferiores, tonturas, cefaléia, dores articulares, rash e erupções cutâneas com ou sem prurido, eritemas e fistulas na pele, descamação da pele, ganho de peso, escurecimento de cabelos, astenia, dores abdominais, artralgias (22).

[∞]Toxicidade hepática: elevação da TGO ou TGP (grau 1 até 2,5 x LSN, grau 2 > 2.5-5.0 x LSN, grau 3 >5-20 x LSN, grau 4 >20 x LSN). LSN, limite superior de normalidade (22).

**Neutropenia (grau 1 $\geq 1,5-2,0 \times 10^9/L$, grau 2 $\geq 1.0-1.5 \times 10^9/L$, grau 3 $\geq 0.5-1.0 \times 10^9/L$, grau 4 $< 0.5 \times 10^9/L$), trombocitopenia (grau 1 $< 75 \times 10^9/L$, grau 2 $\geq 50-75 \times 10^9/L$, grau 3 $\geq 10-50 \times 10^9/L$, grau 4 $< 10 \times 10^9/L$), anemia (hemoglobina, grau 1 $< \text{LSN}-10 \text{ g/dL}$, grau 2 entre 8-10 g/dL grau 3 $\geq 6,5-8 \text{ g/dL}$, grau 4 $< 6,5 \text{ g/dL}$) (22).

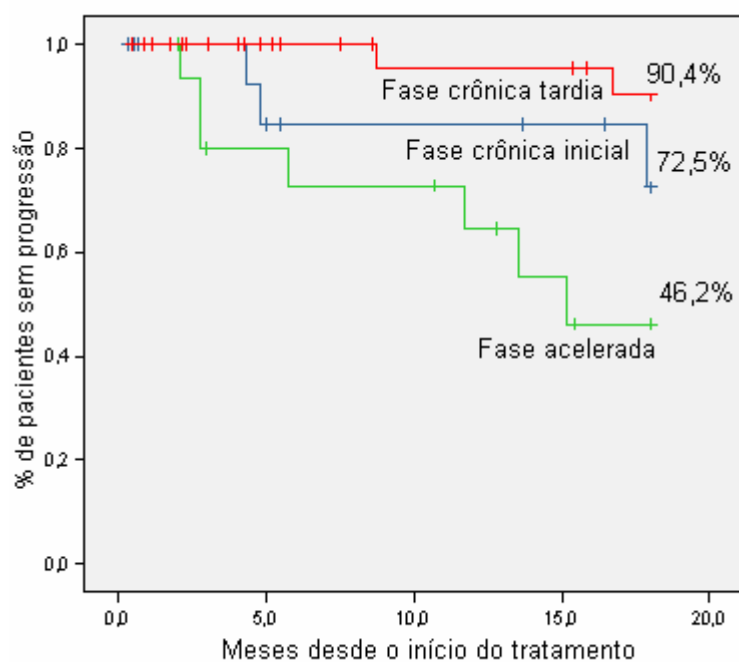


Figura 1. Probabilidade de sobrevida livre de progressão nos pacientes com LMC em fase crônica e em fase acelerada, aos 18 meses ($p = 0,146$ e $p = 0,001$ para comparação entre a fase crônica inicial e a fase crônica tardia com a fase acelerada, respectivamente).

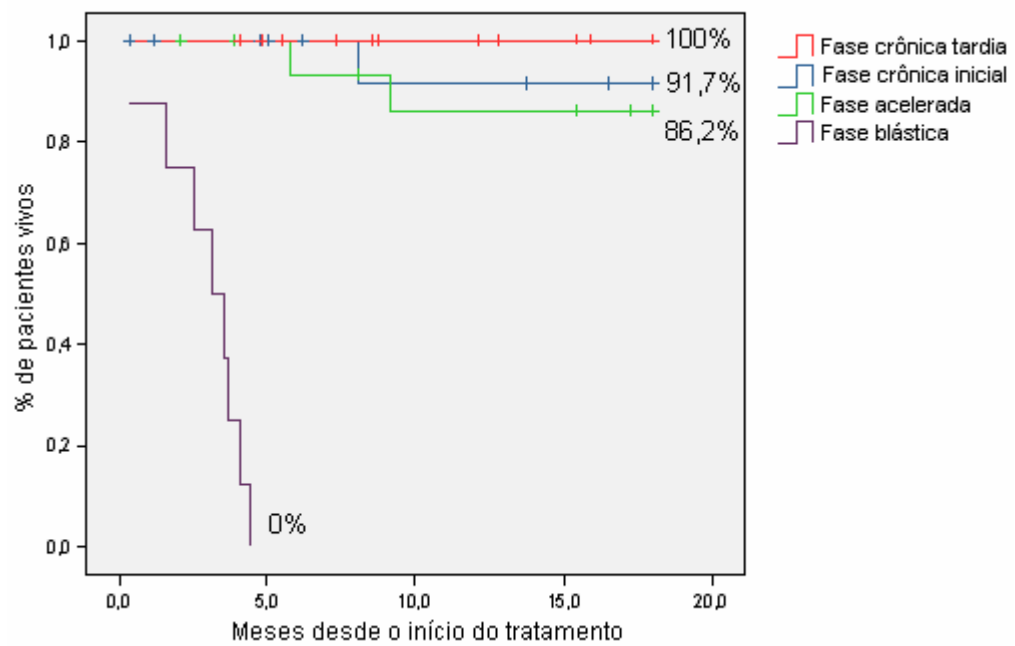


Figura 2. Probabilidade de sobrevida global nos pacientes com LMC aos 18 meses de tratamento com imatinibe ($p < 0,001$ para as fases crônica e acelerada em comparação com a fase blástica; $p = 0,029$ para a fase crônica tardia e a fase acelerada).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Através deste estudo retrospectivo, concluímos que os pacientes tratados com mesilato de imatinibe no HCPA apresentaram elevada frequência de respostas hematológicas e citogenéticas com baixa toxicidade, bem como SLP e SG, semelhantes às descritas na literatura mundial. A maior frequência de respostas, maior SLP e maior SG em relação a outros tratamentos disponíveis provavelmente justificam o alto investimento feito pelo SUS na aquisição deste medicamento.

Recomendamos o acompanhamento dos pacientes avaliados em longo prazo, através do constante preenchimento do banco de dados desenvolvido para este trabalho, incluindo, se possível, análises moleculares dos transcritos do gene BCR-ABL.

Sugerimos a realização de um estudo prospectivo de novos pacientes, desde o momento pré-imatinibe, incluindo análise de qualidade de vida (QdV).

Apontamos a necessidade de estudos de fase IV para avaliar a relação custo-benefício do tratamento (eficácia + segurança + comodidade + custo).

