

Tendências / Trends

Os desafios no tratamento da Leucemia mielóide crônica na era do Mesilato de Imatinibe

Challenges in current chronic myeloid leukemia therapy of Imatinib era

Cármino Antônio de Souza¹

Katia Pagnano²

Um progresso dramático no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento do inibidor da tirosina quinase BCR/ABL mesilato de imatinib. O imatinib induz altas taxas de resposta citogenética e molecular. A mobilização e coleta de células progenitoras periféricas para transplante autólogo após terapia com imatinib é possível e recentemente houve ressurgimento do interesse neste procedimento. Os autores discutem o atual e futuro papel do transplante autólogo no tratamento da LMC e as aplicações clínicas deste método. Provavelmente esse procedimento inicialmente será restrito aos pacientes que falharem na terapia com imatinib. Estudos clínicos serão necessários para definir a melhor aplicação desse método. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):282-284.

Palavras-chave: LMC; mesilato de imatinibe; transplante autólogo de medula óssea.

Neste dezembro de 2004 estamos atingindo cinco anos da apresentação, durante o Congresso da Associação Americana de Hematologia (ASH meeting), dos primeiros estudos de fase I e II do mesilato de imatinibe (MI) no tratamento da Leucemia mielóide crônica (LMC) que foram posteriormente publicados.¹⁻⁴ O desenvolvimento posterior do estudo "IRIS", fase III, prospectivo e randomizado que comparou o MI ao Interferon α , até então de primeira linha, demonstrou a enorme vantagem do MI em termos de respostas hematológica e citogenética, bem como melhor tolerância nas doses habituais de 400 mg/dia.⁵ O up-date do estudo IRIS, apresentado em dezembro/2004 no ASH Meeting mostrou que os indivíduos que atingem resposta molecular > que 3 log apresentam sobrevida livre de progressão de 98% em quatro anos. Porém, muitas dúvidas existiram e ainda persistem em

relação à capacidade do MI de promover remissões moleculares completas e duradouras e ainda sobre os dados de longo prazo como sobrevida global, sobrevida livre de doença e de progressão hematológica e citogenética, bem como quanto ao tempo e doses a serem administradas no primeiro tratamento e que devam ser mantidas a longo prazo. Apesar de não termos ainda as respostas mais relevantes e que apenas o tempo e os estudos clínicos, com perguntas complementares, possam ir gradualmente clareando todas as questões, uma verdadeira revolução na terapêutica da LMC se instalou. Neste ponto podemos dizer que todos os dogmas ficaram "balanceados", e as verdades consolidadas e as práticas tidas como standards caíram por terra. Neste contexto, o transplante alogênico de medula óssea (TMO) teve uma enorme redução em sua indicação como terapêutica de primeira linha, apesar de as

¹ Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do DCM-FCM – Unicamp.

² Centro de Hematologia e Hemoterapia (Hemocentro) – Unicamp.

Correspondência para: Cármino Antonio de Souza

Universidade Estadual de Campinas – Unicamp – Centro de Hematologia e Hemoterapia
Rua Carlos Chagas, 480 – Cidade Universitária Zeferino Vaz – Distrito de Barão Geraldo
Caixa Postal 6198 – CEP: 13083-970 – Campinas-SP- Brasil
Fax: (19) 3788-8600 – Tel: (19) 3788-8740/8736
E-mail: carmino@unicamp.br

evidências demonstrarem que ainda é o único tratamento capaz de promover a cura definitiva desta doença. As complicações clínicas e os efeitos adversos bem como a mortalidade ligada ao procedimento, seja precoce como tardia, a doença de enxerto-versus-o-hospedeiro aguda e crônica, a imunossupressão prolongada, o risco de neoplasias tardias, a esterilidade, o retardo do crescimento, dentre outros, e a disponibilidade do MI como primeira linha, na maioria dos países do mundo, mesmo antes do término do estudo IRIS, fizeram com que os pacientes e os médicos assumissem, muito rapidamente, esta mudança cultural. Só o tempo dirá se estavam certos ou errados. Diversas tentativas de apresentar algoritmos factíveis com seleção de pacientes para modalidades terapêuticas diversas foram feitas, e a cada seis meses estas tentativas de ordenamento se modificavam à luz de novas informações da literatura. No momento, há um consenso universal da utilização do MI como primeira linha. O transplante alogênico, quando estratificado por risco e oferecido a pacientes de baixo risco para o procedimento (score de Gratwohl)⁶ e de alto risco segundo o score de Sokal⁷ ou Hasford,⁸ provavelmente deva ser a melhor opção, mas atenderá apenas cerca de 10% dos casos recém-diagnosticados. O restante dos pacientes, isto é, aqueles de alto risco para o transplante e sem doador aparentado HLA-compatível, deverão ser tratados continuamente com o MI até que a resistência primária ao MI (rara), a recidiva citogenética ou hematológica ao MI, fase acelerada ou crise blástica ocorram. Neste cenário, haverá lugar para o TMO autólogo na LMC? O TMO autólogo, antes da era do MI, estava inserido em contexto experimental para uso terapêutico. Alguns estudos estavam em curso para saber, até que ponto, esta modalidade terapêutica poderia ser útil. Alguns autores preconizavam que se poderia mobilizar células-tronco periféricas com baixa ou nenhuma "contaminação" por células Ph1+. Com o surgimento do imatinibe, todos estes estudos foram encerrados antecipadamente sem que os objetivos primários e secundários fossem alcançados. McGlave e colaboradores⁹ compilaram os resultados de duzentos transplantes autólogos consecutivos em diferentes centros de transplante na Europa e América do Norte entre 1984 e 1992. O procedimento induziu resposta citogenética em uma parcela dos pacientes, mas a maioria dos sobreviventes apresentou doença residual. Villas-Boas e colaboradores apresentam neste número da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, dados sobre a casuística brasileira arrolada em um destes estudos, proposto pela European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Group, através do Working Party de Leucemia mielóide crônica. O artigo apresenta a factibilidade do transplante autólogo de medula óssea e o impacto deste procedimento não-manipulado na redução do clone Ph1+ em pacientes recém diagnosticados e portadores de LMC. Apesar do pequeno número

de casos, o estudo mostra que o procedimento é capaz de reduzir o clone Ph1+ sem porém fazer desaparecer-lo, utilizando técnicas de citogenética convencional. A pergunta que certamente se pode fazer é a seguinte: a composição do tratamento de TMO autólogo com MI poderia ter algum efeito benéfico? Este procedimento de baixa mortalidade no contexto dos TMO poderia potencializar ainda mais a capacidade de redução dos transcritos quando a doença residual ainda é detectada por métodos moleculares em pacientes que utilizam o MI? Não há, no momento, resposta para estas perguntas. Diversos estudos pilotos estão em andamento,¹⁰ onde mostrou-se a factibilidade da coleta de CPP Ph- de pacientes tratados com imatinibe que atingiram resposta citogenética completa. O que se sabe até o momento é que a coleta de CPP é melhor após uma breve interrupção do uso de imatinibe e que a coleta de células Ph- é superior comparada a estudos anteriores, após o uso de IFN ou quimioterapia. No entanto, células residuais BCR/ABL+ permaneceram detectáveis por métodos moleculares no produto de aférese da maior parte dos pacientes. No momento, o TMO autólogo na LMC parece estar fora do arsenal terapêutico desta doença. Estudos clínicos controlados poderão encontrar um eventual sub-grupo de pacientes que possa se beneficiar deste procedimento. Seria temerário, porém, colocar o TMO autólogo como procedimento morto e descartado na era do MI. Vários grupos de interesse científico estão desenvolvendo projetos de pesquisa com o objetivo de reduzir a massa leucêmica Ph1+ com o MI e intensificação com terapia de alta dose e resgate com célula hematopoética periférica mobilizada por quimioterapia e fator de crescimento (*purging in vivo*). Outros métodos de *purging* poderão ser aplicáveis, como oligodeoxinucleotídeos anti-sense dirigidos contra o BCR/ABL ou *short-interfering* RNA, um método potente de alterar a expressão gênica do BCR/ABL10. Outra abordagem possível seria a utilização do imatinibe ou outros inibidores potentes como *purging in vitro*.

Em resumo, no contexto atual, o papel do TMO autólogo em LMC ainda é uma interrogação e está restrito a pacientes que falharem ao tratamento com imatinibe, desde que inseridos dentro de estudos clínicos controlados para o manejo da resistência.

Abstract

A dramatic progress in treatment of chronic myeloid leukemia (CML) has been achieved with the BCR-ABL tyrosine kinase imatinib. Imatinib induces high rates of cytogenetic and even molecular remissions in CML patients. The collection of Ph negative progenitor blood stem cells (PBSC) for autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT) after imatinib treatment is possible and the interest of this procedure has emerged. The authors discuss the current and future role of

autologous transplantation in CML therapy and the clinical applications of this method. Methods for additional purging of the graft are also discussed. It is likely that this procedure will be limited initially to patients who have failed imatinib therapy. Clinical trials are necessary to define the best application of this method. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):282-284.

Key words: CML; imatinib; autologous transplantation.

Referências Bibliográficas

1. Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H, 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; 344:1038-42.
2. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med 2002; 346:645-52.
3. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, 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; 99:3530-9.
4. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, 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; 99:1928-37.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003; 348:994-1004.
6. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, 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; 352:1087-92.
7. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. Semin Hematol 1988; 25:49-61.
8. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alpha. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. J Natl Cancer Inst 1998; 90:850-8.
9. McGlave P, Bhatia R, Verfaillie C. Cyclophosphamide/GM-CSF priming in autotransplant therapy for CML. Bone Marrow Transplant 1996; 17 Suppl 3:S65-6.
10. Bhatia R, McGlave PB. Autologous hematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukemia. Hematol Oncol Clin North Am 2004; 18:715-32, xi.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 15/12/2004

Aceito: 30/12/2004