

Atualização / Update

Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas

Chronic myeloid leukemia and other chronic myeloproliferative disorders

Vaneuza M. Funke¹

Henrique Bitencourt²

Afonso Celso Vigorito³

Francisco José Aranha⁴

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença clonal da medula óssea caracterizada pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22. O gene híbrido assim formado, BCR-ABL codifica proteínas com atividade de tirosinoquinases que regulam o crescimento celular. A partir da década de 80, o transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas (TCTH) se tornou tratamento de escolha para pacientes com idade menor que 55 anos de idade e doador compatível. Não obstante, a partir do advento dos inibidores de tirosinoquinases, drogas de alta eficácia e baixa toxicidade, houve uma mudança no algoritmo de tratamento da LMC. As indicações do TCTH foram restritas em decorrência da mortalidade relacionada a este procedimento e o mesilato de imatinibe tornou-se o novo tratamento de escolha para esta enfermidade. No Brasil e possivelmente em outros países em desenvolvimento, as condições socioeconômicas fazem com que o TCTH ainda seja considerado como primeira linha de tratamento em algumas situações. O TCTH permanece indicado nas doenças (ou neoplasias) mieloproliferativas, como a mielofibrose primária em situações de alto risco e pacientes portadores de policitemia vera ou trombocitose essencial que tenham evoluído para mielofibrose com características de alto risco. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):71-90.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica; transplante de células-tronco hematopoéticas; doenças mieloproliferativas.

Leucemia Mieloide Crônica: histórico, tratamento com inibidores de tirosino-quinase e recomendações da Leukemia Net

Os primeiros casos de leucemia mieloide crônica (LMC) foram descritos em 1845. Em 1960 foi descrito o cromossomo Filadélfia (Ph), depois identificado como uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. Em 1983, demonstrou-se que esta translocação justapõe a região BCR no cromossomo 22, ao gene c-ABL localizado no cromossomo 9, resultando num gene híbrido – o BCR-ABL. Em seguida ve-

rificou-se que o produto deste oncogene era uma proteína de 210 KD, com atividade de tirosina quinase. Em 1990, foi demonstrado em um modelo murino, que a presença do gene híbrido induzia uma doença mieloproliferativa semelhante à LMC vista em humanos, estabelecendo relação de causalidade entre o BCR-ABL e a LMC.^{1,2}

A irradiação corporal total ou esplênica, o uso de derivados de arsênio (licor de Fowley), o bussulfano e a hidroxíureia, tratamentos utilizados inicialmente, resultavam em controle hematológico, mas não havia mudança da história natural da doença, com uma inexorável progressão para

¹Médica do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná. Responsável pelo programa de Leucemia Mieloide Crônica do HC-UFPR – Curitiba-PR.

²Chefe do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) – Belo Horizonte-MG.

³Supervisor da Unidade de Internação do Serviço de Transplante de Medula Óssea da Unicamp – Campinas-SP.

⁴Médico da Unidade de Internação do Serviço de Transplante de Medula Óssea da Unicamp – Campinas-SP.

Correspondência: Vaneuza M. Funke
Rua Bom Jesus, 21, apto 902 – Juvevê
80035-010 – Curitiba-PR – Brasil
Tel.: (55 41) 3360-1000
E-mail: vaneuzamf@uol.com.br
Doi: 10.1590/S1516-84842010005000045

crise blástica e óbito.^{3,4} Ainda na década de 70, o trabalho pioneiro de Donall Thomas introduziu o transplante de medula óssea alogênico como terapêutica curativa.⁵ Na década de 80 se demonstrou a eficácia do alfa-interferon em estabelecer respostas hematológicas e citogenéticas.⁶ Em 1996, foi publicado pela primeira vez o efeito do mesilato de imatinibe, atualmente utilizado no tratamento inicial da LMC com excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade.⁷

O mesilato de imatinibe é atualmente o mais bem sucedido exemplo da utilização do conhecimento da patogênese molecular de uma neoplasia maligna humana, para o desenvolvimento de uma terapia.⁸ Os excelentes resultados com esta droga revolucionaram o tratamento da LMC e tornaram, em pouco tempo, esta droga o tratamento de escolha para pacientes recém-diagnosticados.

Resultados do imatinibe como tratamento secundário

Os primeiros estudos clínicos com o mesilato de imatinibe datam de 1998. No estudo de fase I, dos 83 pacientes com LMC em fibrose cística (FC) resistentes a alfa-interferon, e tratados com dose diária de imatinibe de 300 mg ou mais, 53 apresentaram resposta hematológica completa no primeiro mês de tratamento e 29 pacientes apresentaram resposta citogenética maior.⁷

Os resultados dos estudos de fase II estão expostos na Tabela 1.

Tratamento inicial da LMC com mesilato de imatinibe

O estudo IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI-571) é um estudo de fase III que compara interferon associado a citarabina e mesilato de imatinibe, em pacientes com LMC recém-diagnosticados. Um total de 1.106 pacientes foram randomizados, sendo 553 em cada braço. Após um seguimento mediano de 19 meses, a taxa estimada de resposta citogenética maior (RCM) aos 18 meses era de 87,1% para o grupo do imatinibe e de 34,7% no grupo que recebeu interferon e citarabina ($p < 0,001$). As taxas estimadas de resposta citogenética completa (RCC) foram de 76,2% para

o imatinibe e 14,5% para o interferon e citarabina ($p < 0,001$). Aos 18 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) para fase acelerada ou crise blástica foi de 96,7% e 91,5% respectivamente ($p < 0,001$). Um total de 79 pacientes (14,3%) no grupo do imatinibe e 493 pacientes (89,2%) no grupo do interferon e citarabina descontinuaram ou mudaram o tratamento inicial devido a eventos adversos grau três e quatro.¹² Na atualização de sete anos deste estudo, a taxa de sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica foi de 93%, sobrevida livre de eventos de 81% e sobrevida global de 86%.¹³

Um subestudo do IRIS avaliou a resposta molecular destes pacientes. Após 12 meses, em pacientes com RCC, houve redução de pelo menos 3 logs no nível de transcritos em 57% dos pacientes com imatinibe e 29% dos pacientes com interferon ($P=0.003$). Para pacientes com redução de transcritos de pelo menos 3 logs em 12 meses, a probabilidade de permanecer livre de progressão foi de 100% aos 24 meses, comparada com 95% para pacientes em remissão citogenética, com redução menor de 3 logs, e 85% para pacientes que não alcançaram resposta citogenética completa aos 12 meses ($P < 0.001$).¹⁴

Quando avaliados quanto à qualidade de vida, os pacientes incluídos no estudo IRIS, que foram randomizados para imatinibe, tiveram escores médios de bem-estar familiar, social e emocional e de utilidade significativamente melhores do que pacientes tratados com interferon.¹⁵

Alguns estudos compararam o uso de imatinibe com séries históricas de pacientes que usaram interferon por um período de tempo semelhante e, considerando-se as limitações deste tipo de comparação, demonstrou-se benefício de sobrevida em favor do imatinibe.¹⁶

Ainda há questionamentos sobre a melhor dose de imatinibe a ser utilizada. Investigadores do MD Anderson Cancer Center (MDACC) reportaram resultados de um estudo comparativo entre pacientes com LMC recém-diagnosticada, tratados com 400 e 800 mg diários de imatinibe. Em seis meses de seguimento, a taxa de RCC foi de 52% versus 65% respectivamente. Um maior número de respostas moleculares foi encontrado no grupo de maior dose.¹⁷ Num

Tabela 1. Resposta hematológica e citogenética ao mesilato de imatinibe : estudos de fase II

	STI-571 0110 (Fase crônica) ⁹ N = 454	STI-571 0109 (Fase acelerada) ¹⁰ n = 181	STI-571 0102 (Crise blástica) ¹¹ n = 229
Resposta hematológica	415 (91%)	125 (69%)	66 (29%)
Completa	415 (91%)	61 (34%)	16 (7%)
Sem evidência de leucemia	22 (12%)	7 (3%)	
Retorno à fase crônica	42 (23%)	43 (19%)	
Resposta citogenética maior	248 (55%)	43 (24%)	36 (16%)
Completa	164 (36%)	30 (17%)	15 (7%)
Parcial	84 (19%)	13 (7%)	21 (9%)

Fonte: Sawyers CL; Capdeville R. Clinical Development on STI-571 in chronic myelogenous leukemia. American Society of Hematology Educational Book, p. 87-91, 2001

Tabela 2. Definições de resposta ao mesilato de imatinibe

	Resposta hematológica	Resposta citogenética	Resposta Molecular BCR-ABL/ gene controle (%), de acordo com a escala internacional
Definições	Plaquetas < 450.000/mm ³ Leucócitos < 10.000/ mm ³ ausência de granulócitos imaturos, < 5% basófilos e baço não palpável	Completa (RCC): Ph+ 0%, Parcial (RCP): Ph+ 1-35%; Menor: Ph+ 36-65% Mínima: 66-95% Ausente > 95%	Completa: transcritos não detectáveis; Maior (RMM): <0.01%
Monitoração	Cada 2 semanas até resposta completa, depois a cada 3 meses (ou mais se necessário)	Cada 6 meses até RCC, depois cada 12 meses	Cada 3 meses; análise mutacional em caso de falha, resposta subótima ou aumento da razão

Tabela 3. Definições de falha de resposta e resposta subótima ao mesilato de imatinibe

Tempo	Falha	Resposta Subótima	Precauções
Diagnóstico	NA	NA	Alto risco, Del 9q+ Alterações citog. adicionais em células Ph +
3 meses	Sem resposta hematológica (RH)	RH parcial	NA
6 meses	Sem RH completa RC ausente	< RCP	NA
12 meses	Resposta citogenética < parcial	Sem RCC	< RMM
18 meses	Ausência de RCC	Ausência de RMM	
Qualquer Tempo	Perda de RHC Perda de RCC Mutações não responsivas ao imatinibe	Alterações adicionais nas células Ph+ Perda de RMM Mutações sensíveis ao MI	Aumento da razão bcr-abl/ gene controle, alterações adicionais em células Ph negativas

outro estudo da mesma instituição, de 114 pacientes com LMC recém-diagnosticada tratados com mesilato de imatinibe na dose de 800 mg ao dia, esta dose foi associada a uma melhor taxa de RCC (P=.0005), RMM (P=.00001), e resposta molecular completa (P=.001).¹⁸

O grupo australiano reportou resultados preliminares de um estudo de fase II (TIDEL) usando uma dose inicial de 600 mg de imatinibe, aumentada para 800 mg se não houvesse critérios pré-definidos de resposta hematológica, citogenética ou molecular. Dos 80 pacientes avaliados em 12 meses, a taxa de RCM foi de 94,2%, com 88,5% de RCC e um índice de RMM de 47,4%. Os pacientes que receberam dose diária menor que 600 mg nos primeiros dois meses tiveram uma taxa de RCC de 78%, significativamente menor que a taxa de 93% alcançada em pacientes que receberam 600 mg ao dia. A probabilidade de alcançar uma RMM em seis meses foi de 58% para os pacientes que receberam uma dose média diária (DMM) de 600 mg, 33% em pacientes com DMM de 500-599 mg e 32% para aqueles com DMM < 500 mg.¹⁹ Há estudos prospectivos em andamento comparando o uso inicial de 400 mg ou 800 mg de imatinibe e o uso de inibidores de segunda geração (nilotinibe e dasatinibe).^{20,21,22}

Algumas características clínicas ou laboratoriais têm sido utilizadas para prever a resposta individual de pacientes com o imatinibe. Pacientes com alto índice de Sokal têm menor probabilidade de resposta. Mais recentemente, a expressão do gene OCT-1 foi identificada como um fator importante para a absorção do imatinibe e técnicas como a medida do IC50 também se correlacionaram com respostas clínicas.^{12,23,24}

Monitoração da resposta ao imatinibe e recomendações da leukemia.net

Frente às importantes modificações no cenário de tratamento da LMC trazidas pelo mesilato de imatinibe, um painel de especialistas internacionais publicou em 2006 recomendações acerca do tratamento e monitoração da resposta a esta droga.^{25,26} Faremos aqui um sumário destas recomendações.

Para pacientes em fase crônica, em uso de dose inicial de 400 mg ao dia, foram definidos os critérios de resposta e a frequência de realização dos exames de monitoração (Tabela 2). Um dos importantes avanços foi o estabelecimento de categorias de resposta ao tratamento (Tabela 3).²⁶

Tabela 4. Resultados dos estudos com dasatinibe

Eficácia em estudos clínicos com Sprycel® (dasatinibe)				
	Crônica (n=387)	Acelerada (n=317)	CB mieloide (n=149)	CB linfóide (n=61)
Taxa de Resposta Hematológica (%)				
RHC	90	68	28	42
Resposta Citogenética (%)				
RCM	55	43	30	52
RCC	44			

Novos inibidores de tirosino-quinase no tratamento da LMC

A resistência ao mesilato de imatinibe é um fenômeno bem conhecido, com diversas causas identificadas, sendo a ocorrência de mutações uma das causas mais frequentes. As seguintes drogas estão disponíveis para tratamento da LMC resistentes a imatinibe:

Dasatinibe

O dasatinibe (Sprycel®, Bristol-Myers Squibb) é um inibidor de duas vias – a via SRC e as quinases relacionadas ao BCR-ABL. A dose recomendada para FC é de 100 mg ao dia e para fases avançadas é de 70 mg 12/12h.²⁷ Os resultados atualizados dos principais estudos com dasatinibe estão resumidos na Tabela 4.^{28,29,30}

Os principais efeitos colaterais relatados com o uso desta droga incluem: retenção de fluidos (50%), derrame pleural (22%), diarreia (49%), sangramento (40%), náusea (34%), dor abdominal (25%) e vômito (22%). Neutropenia e trombocitopenia ocorreram em 49% e 48% dos pacientes em fase crônica respectivamente e em cerca de 70% a 80% dos pacientes em fases avançadas.

Nilotinibe

O nilotinibe (Tasigna® Novartis) é uma nova aminopirimidina desenhada para ser mais seletiva para a quinase do BCR-ABL que o imatinibe.³¹ Os principais resultados dos estudos com esta droga estão resumidos na Tabela 5.^{31,32,33} A dose utilizada foi de 400mg de 12/12h. Toxicidade hematológica grau 3-4 ocorreu em 29% dos pacientes. Os principais efeitos colaterais não hematológicos incluem: rash (28%), náusea (24%), prurido (24%), fadiga (19%), cefaleia (19%) e

Tabela 5. Eficácia do Nilotinibe

	FC N= 280 ³¹	FA N= 119 ³²	CB N=33 ³³
RHC (%)	77	26	11
RC (%)			
Maior	57	31	40
Completa	41	19	29
Parcial	16	13	6

aumento de enzimas pancreáticas (42,8%). Este último quadro é geralmente reversível com suspensão temporária e ajuste de dose. Também foram observados hiperglicemia e hipofosfatemia, e leve prolongamento do intervalo QT. Pacientes com história prévia de disfunção cardíaca ou coronariana devem ser seguidos com maior cuidado quando em uso de nilotinibe.²⁷

Em conclusão, o mesilato de imatinibe é considerado o tratamento padrão de primeira linha em pacientes com LMC recém-diagnosticados.^{12,22,34} A toxicidade do medicamento é baixa, permitindo uma boa qualidade de vida aos pacientes e controle em longo prazo de sua enfermidade.^{12,15,34}

Leucemia Mieloide Crônica – Transplante de Células Progenitoras Hematopoéticas

O transplante de células hematopoéticas progenitoras (TCHP) com altas doses de quimioterapia era o tratamento de escolha nos anos 90, para pacientes com diagnóstico de LMC em 1ª fase crônica, notadamente em pacientes jovens (menores que 50 anos) com doador HLA totalmente compatível, aparentado ou não, a despeito da morbidade e mortalidade relacionadas ao procedimento (MRP).^{34,37} A partir de 1998 surgiram os inibidores de tirosina quinase. O primeiro deles a chegar ao mercado foi o mesilato de imatinibe, tratamento com alta eficácia e baixa toxicidade.^{7,34} Houve uma queda do número de TCHP para LMC em 1ª fase crônica, a partir de 2000, com a introdução do imatinibe. Entre 1980 e 2003 foram realizados 13.416 TCHP para LMC na Europa. Houve um aumento entre os doadores não aparentados de 10% para 36%. A sobrevida ficou em torno de 60%, com taxa de MRP por volta de 35%, e a recidiva de aproximadamente 20%. A indicação de transplantes em crise blástica, durante este período, manteve-se estável, com aumento das indicações em 2ª fase crônica e/ou em fase avançada da doença.³⁸

Indicação de TCHP

Ao diagnóstico

O algoritmo aplicado para a terapêutica da LMC tem sido nos últimos anos ajustado principalmente em virtude do amadurecimento dos resultados obtidos com mesilato de imatinibe. A mortalidade relacionada ao transplante e os excelentes resultados recentemente publicados do uso do mesilato de imatinibe em pacientes com LMC recém-diagnosticada fortaleceram esta droga como tratamento inicial (Figura 1). Entretanto, pesam ainda sobre estas recomendações a ausência de longo período de acompanhamento destes pacientes, os relatos de resistência à droga, o ainda reduzido número de remissões moleculares completas (ausência de transcritos BCR-ABL detectáveis) com mesilato de imatinibe e a inexistência, até o momento, de estudos comparativos entre estas duas modalidades.⁴ O problema do custo do mesilato de imatinibe é preocupação atual de todos

os países, especialmente de economias em desenvolvimento como é o caso do Brasil. O transplante de medula óssea alogênico é ainda, nesta circunstância, uma alternativa custo-efetiva, especialmente nos indivíduos jovens e de baixo risco segundo o escore europeu, validado recentemente pelo grupo cooperativo brasileiro de LMC.³⁹

Quais seriam as indicações de transplante alogênico como tratamento inicial da LMC na atualidade?

- Pacientes pediátricos: não há, até o momento, um consenso para o uso do imatinibe como 1ª linha nestes pacientes.⁴
- Quando não há possibilidade de indicar o uso do imatinibe por falta de acesso à medicação ou por problemas econômicos.³⁴

- Pacientes jovens, com doador HLA idêntico do sexo masculino, têm uma probabilidade de sobrevida de 80% e, portanto, é razoável que se possa oferecer a opção de TCHP neste subgrupo.³⁹

Os demais pacientes receberão imatinibe como tratamento inicial e serão submetidos a transplante alogênico em casos de falha de imatinibe. Deve-se procurar sempre, ao diagnóstico, um doador HLA totalmente compatível aparentado.³⁴

Aos 3 meses de tratamento

O TCHP pode ser utilizado quando não há RHC nos primeiros três meses de tratamento, o que ocorre em torno de 3% dos pacientes com imatinibe. (Figura 2)

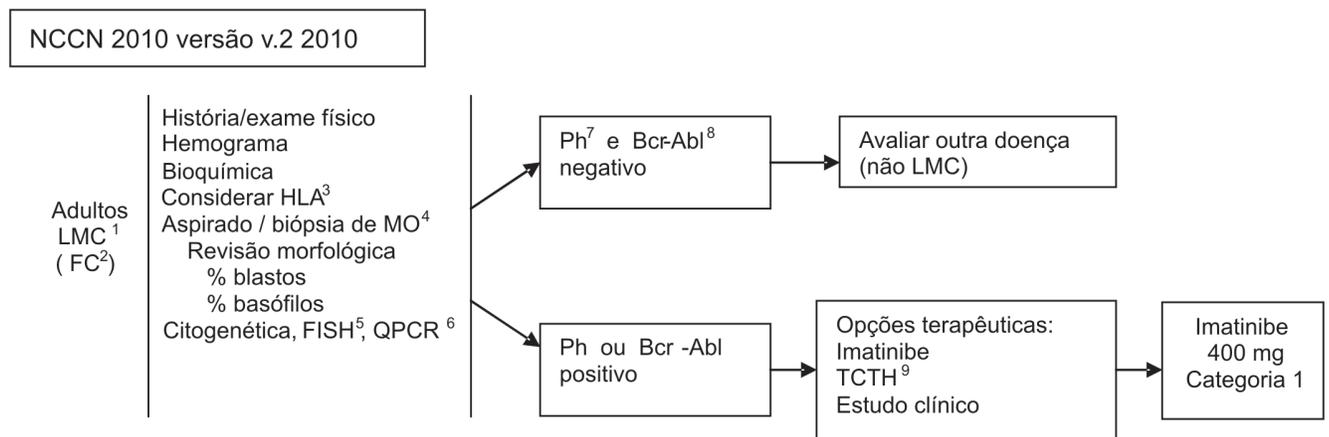


Figura 1. 1- Leucemia Mieloide crônica; 2- Fase crônica; 3- Antígenos de Histocompatibilidade; 4: Medula Óssea; 5: Fluorescência e Hibridização *in situ*; 6: Reação de cadeia de polimerase quantitativa; 7: cromossomo Filadélfia; 8: gene híbrido BCR-ABL; 9: Transplante de células tronco hematopoéticas

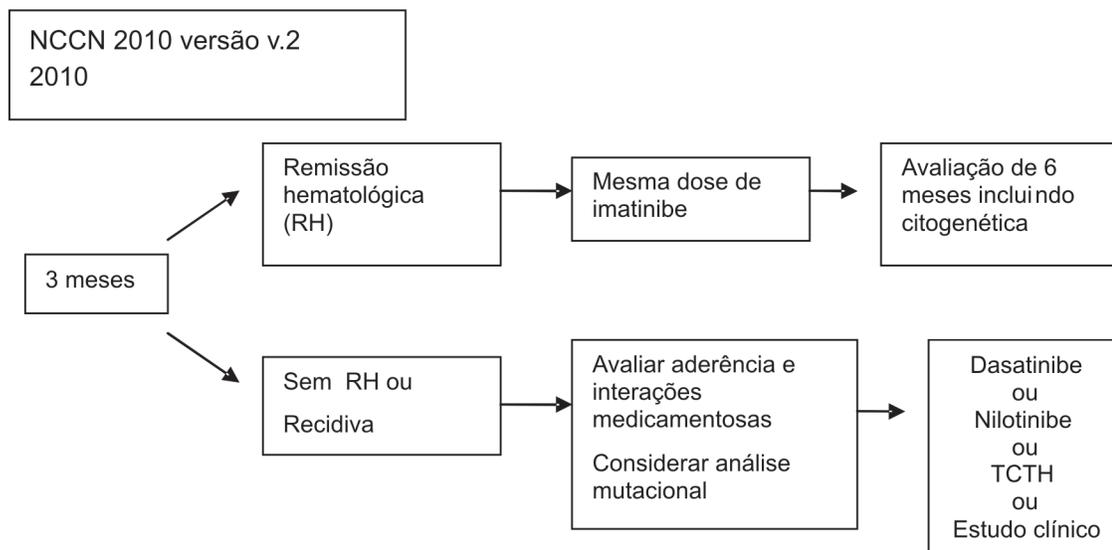


Figura 2

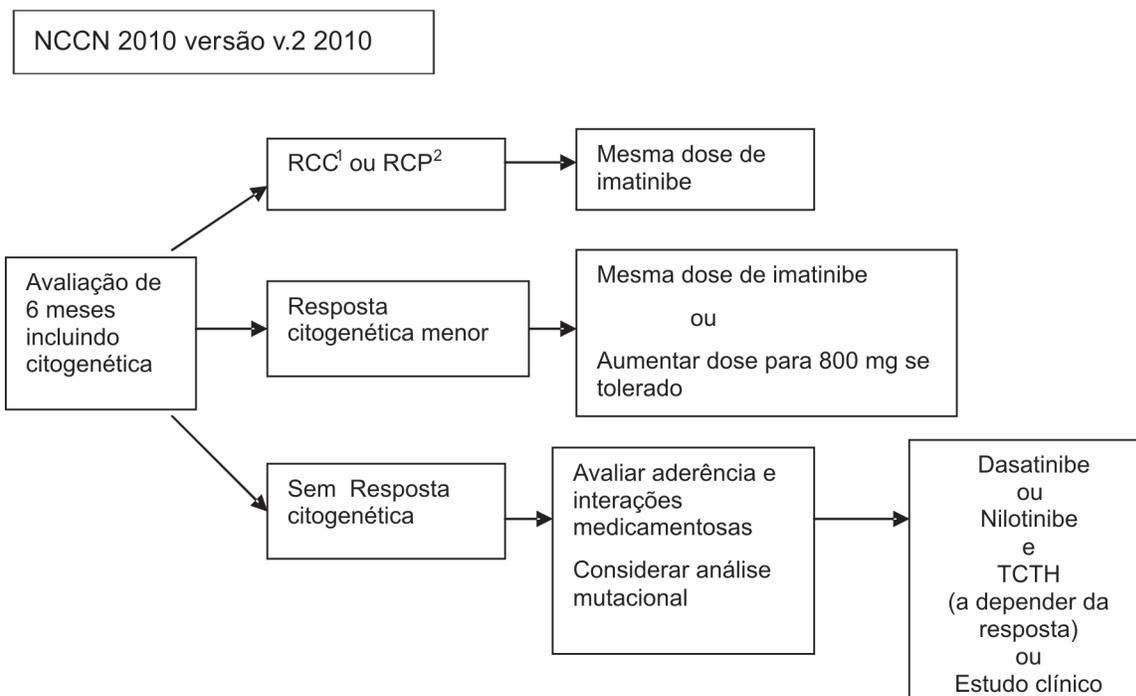


Figura 3. 1: Resposta citogenética completa; 2: Resposta citogenética parcial

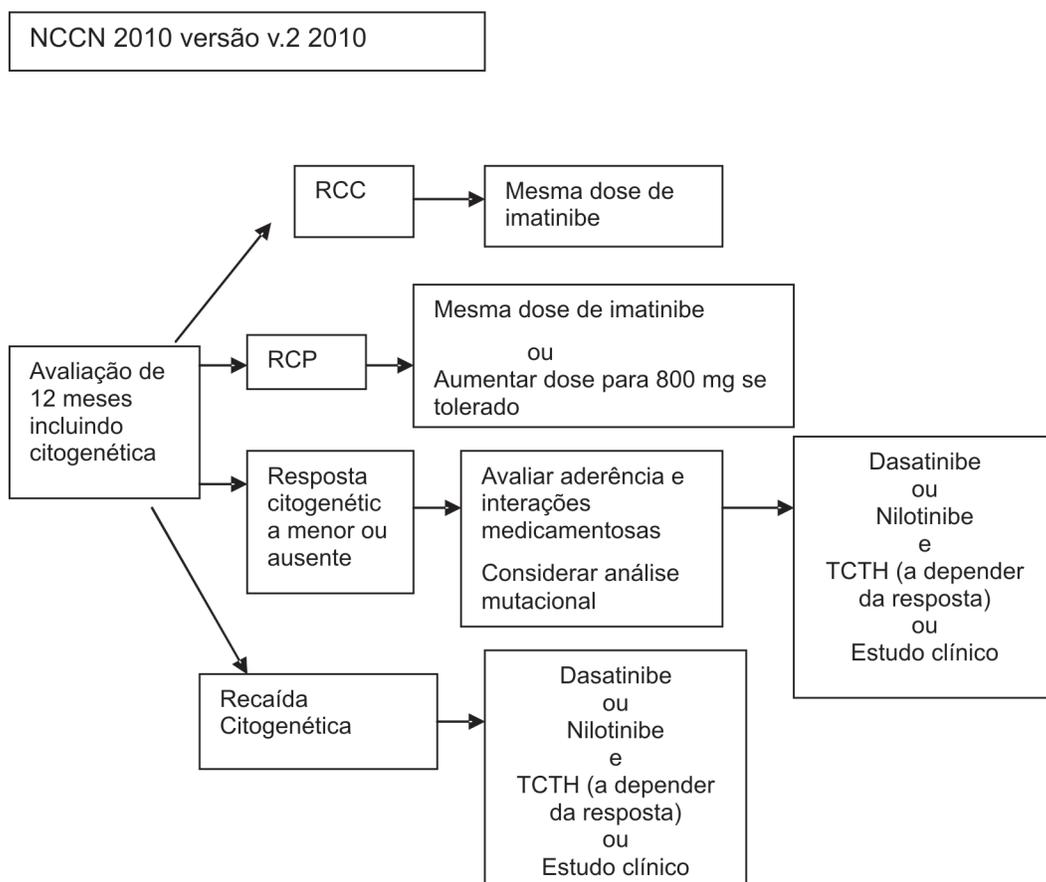


Figura 4

Aos seis meses de tratamento

Se não se obteve qualquer resposta citogenética após seis meses do início do tratamento, o TCTH poderá ser utilizado (Figura 3).

Aos 12 meses de tratamento

Após 12 meses do início do tratamento, se não se obteve resposta citogenética maior, o TCTH está indicado se não houver resposta ao inibidor de segunda geração (Figura 4).

Nestes casos de falha de tratamento, deve-se verificar aderência do paciente ao tratamento e também investigar a presença de mutação como causa de resistência ao imatinibe.

Falha da remissão citogenética completa em 18 meses

O estudo IRIS mostrou que os resultados são similares para todos os pacientes que conseguiram uma remissão citogenética completa, independentemente do tempo em que se conseguiu este resultado. Sabe-se que, após 18 meses de uso de medicação, poucos pacientes alcançariam uma resposta citogenética maior.^{12,25} Deve-se realizar análise das mutações, e, na ausência destas, aumentar a dose da medicação ou trocar para inibidores de tirosina quinase de segunda geração.^{40,41} Se há presença de mutação, e esta for sensível a uma droga de 2ª geração, este é um tratamento que pode ser utilizado. Quando esta mutação é resistente aos inibidores da tirosina quinase, e o paciente tiver um doador HLA compatível, aparentado ou não aparentado, o TCHP está indicado.⁴⁰

Perda resposta hematológica completa, remissão citogenética completa ou remissão molecular maior

O estudo IRIS sugere que existe pouca diferença na sobrevida entre pacientes em remissão citogenética completa com ou sem remissão molecular maior.^{12,13}

No caso de perda da resposta hematológica completa, citogenética completa ou molecular maior, deve-se realizar análise mutacional, porque a natureza da mutação pode direcionar o tratamento. Se a mutação T315I está presente, e o paciente tem um doador HLA compatível, aparentado ou não aparentado, o TCHP está indicado.^{40,41}

Progressão para fase acelerada ou crise blástica

São situações incuráveis sem TCHP. Deve-se sempre tentar uma remissão com inibidores de tirosina quinase ou quimioterapia e só então realizar TCHP.

Para os pacientes que não tenham doador ou possibilidade de se submeterem a um TCHP, o intuito do tratamento é prolongar a sobrevida do paciente.

Decisões quanto ao TCHP*Fatores de risco*

Os fatores de risco pré-TCHP para LMC são: tipo de doador, estágio da doença, idade do receptor, combinação

Tabela 6. Escore de Risco para TCTH (EBMT)

Fatores Prognósticos	Escore
Idade	
< 20	0
20-40	1
>40	2
Intervalo diagnóstico - TCTH	
<1 ano	0
>1 ano	1
Fase	
Crônica	0
Acelerada	1
Blástica	2
Sexo doador/receptor	
Feminino/masculino	1
Outros	0
Tipo de doador	
Irmão HLA compatível	0
Outro	1

Tabela 7. Sobrevida de acordo com o escore do EBMT

Escore Total	Sobrevida em 5 anos (%)		
	EBMT	CIBMTR	
		Todos	FC inicial
0-1	72	69	70
2	62	63	67
3	48	44	50
4	40	26	29
5-7	22	11	25

Este sistema de escore foi validado por alguns autores, inclusive no Brasil.^{39,41,47}

de sexo entre receptor e doador e, por último, o tempo entre o diagnóstico e o TCHP. A seleção destes fatores de riscos foi baseada em estudos anteriores do Grupo Europeu, onde estes se mostraram repetidamente significativos (Tabelas 6 e 7).⁴¹⁻⁴⁶

Doador

Com os avanços da metodologia de tipagem HLA (método molecular), melhores cuidados com a terapia de suporte e terapias de imunossupressão mais adequadas, conseguiram-se resultados comparáveis com TCHP entre doadores não aparentados e aparentados. Portanto, a escolha de um doador alternativo não é mais um problema a ser levado em conta quando se indica um TCHP.^{48,49}

Condicionamento

Os esquemas de condicionamento para as doenças malignas têm o intuito de cura, e são, portanto, regimes de poliquimioterapia mieloablativa. Associado à mieloablação tem-se a ação das células imunocompetentes do enxerto – os

linfócitos, sobre o tumor, efeito denominado como enxerto *versus* leucemia (EvL).⁵⁰

O transplante de intensidade reduzida (CIR) foi introduzido em 1998. Desde a sua introdução até 2004 houve um crescimento de 30% nesta modalidade de TCHP. Em comparação ao TCHP mieloablativo, há maior efeito GVL no CIR. A idade limite dos pacientes, para realização do TCHP de intensidade reduzida (CIR) é de 10 a 15 anos a mais do que no TCHP mieloablativo. O TCHP CIR apresenta um menor efeito antitumor pela quimioterapia de condicionamento e, em acompanhamento por longo período de tempo, pode haver uma maior incidência de recidiva.^{51,52} Até o momento, não há evidências claras que TCHP de CIR seja melhor que TCHP mieloablativo, ou que ofereça vantagem para pacientes jovens que sejam candidatos a um TCHP. Há indicação para pacientes idosos ou jovens que não seriam candidatos a um condicionamento mieloablativo.^{7,51}

De forma geral, para pacientes em fase crônica da LMC, o transplante de medula óssea alogênico com doador aparentado e compatível, utilizando condicionamento com bussulfano (16 mg/kg divididos em quatro dias) e ciclofosfamida (120 mg/kg divididos em dois dias) e imunoprofilaxia com metotrexate e ciclosporina, confere uma sobrevida global que varia de cerca de 40% a 80% em cinco a dez anos de seguimento. Os resultados são inferiores para fase acelerada e crise blástica (30%-40% e < 5%-10%, respectivamente).⁵²⁻⁵⁵ Uma vez tratada a crise blástica e alcançada segunda fase crônica, ainda podem ser obtidos bons resultados utilizando o TMO alogênico. Algumas das principais séries publicadas estão resumidas na Tabela 8.

Tabela 8. Principais estudos publicados utilizando transplante de medula óssea alogênico para tratamento de LMC

Estudo	Resultados	IR (%)	MRT (%)
Clift, ⁵⁴ 1996	SG 75% (5 anos)	10-20	25
Horowitz, ⁵⁵ 1996	SLE 57+/- 3% (3 anos)	13+/- 2	ND
Gratwohl, ³⁷ 1996	SG 49% (10 anos)	35	41
Van Rhee, ⁴⁵ 1997	SG 54% (8 anos)	19	41
Tura, ⁵⁶ 1993	SG 43% (8 anos)	56	ND
Moreira, ³⁵ 1999	SG 68% (8 anos)	5	26
de Souza, ³⁹ 2005	SG 54,7% (7 anos)	16,8	41,8

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

Fonte de células progenitoras

O TCHP com células progenitoras periféricas (TCHPP), por oferecer alguns benefícios e não haver uma morbidade proibitiva, constituiu-se em uma opção de transplante na atualidade.⁵³ Suas vantagens seriam: pega de neutrófilos e plaquetas mais rápida, com diminuição do risco de infecções e hemorragias. Não há diferença estatística em relação à doença do enxerto contra hospedeiro aguda (DECH-a) grau 2 a

4. Por outro lado, há uma maior incidência de DECH-a grau 3 a 4 e uma maior incidência da DECH crônica extensa quando se realiza um TCHPP.⁵⁰ Nas doenças avançadas, ou seja, além da 1ª FC, há uma vantagem em relação à sobrevida global e sobrevida livre de doença, com diminuição da incidência da recidiva.^{47,51}

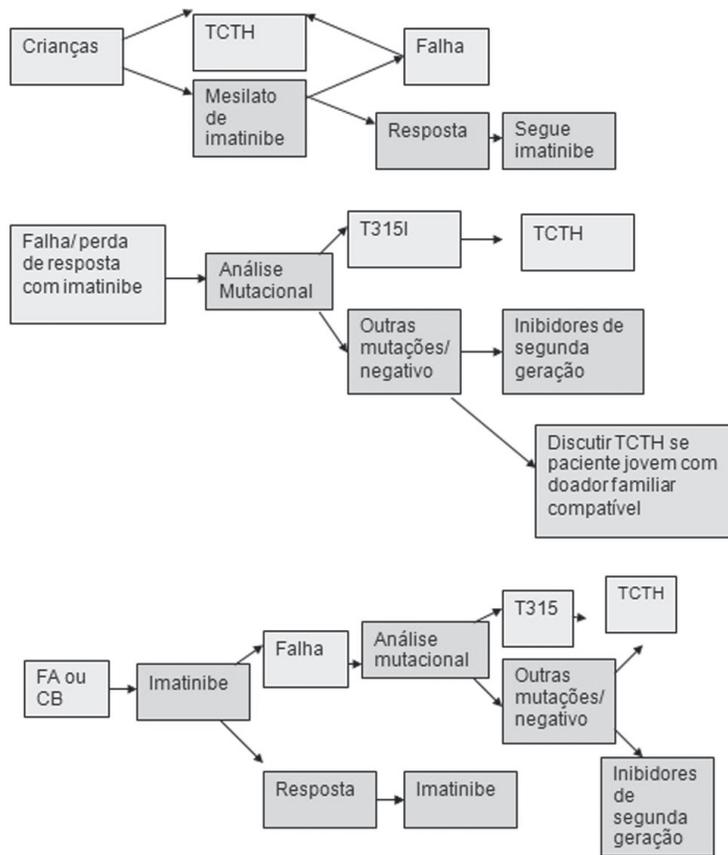
Outras indicações de TCHP

Deve-se pensar em TCHP quando há presença da mutação na região da alça P, quando há mutação T315I, ou quando há resistência ao imatinibe se não há possibilidade de utilizar um inibidor da tirosina quinase de 2ª geração. Em nosso meio, se não há possibilidade de tratamento com imatinibe por limitações locais, o TCHP estaria indicado em 1ª linha.

Experiência brasileira com transplante alogênico em LMC

O Grupo Cooperativo Brasileiro em LMC publicou recentemente um importante trabalho em que se analisaram retrospectivamente 1.084 pacientes com LMC que receberam TCHP em diversas instituições brasileiras entre fevereiro de 1983 e março de 2003. A população do estudo compreendia 647 (60%) homens e 437 (40%) mulheres, com uma mediana de idade de 32 anos; 898 (83%) estavam em fase crônica, 146 (13%) em fase acelerada e 40 (4%) em crise blástica; 1.025 (94%) pacientes receberam TCHP de irmãos compatíveis e apenas 59 (6%) receberam transplantes não aparentados. Em 283 casos (26%), um receptor do sexo masculino recebeu transplante de um doador do sexo feminino. O intervalo do diagnóstico ao transplante era maior que 12 meses em 861 (79%). A sobrevida global, sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e incidência de recaída foram 49%, 50%, 45% e 25%, respectivamente. A sobrevida global (SG) em pacientes com escores 0, 1 e 2 (58% e 55%, respectivamente) foi significativamente melhor que a de pacientes com escores de 3 ou mais ($p < 0.001$). A sobrevida livre de doença (SLD) e a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em pacientes com escore 3 ou mais foram 46% e 49%, respectivamente, e a taxa de recaída com escore maior que 5 foi de 77%. A taxa de SG para receptores masculinos de doadores do sexo feminino foi de 40%, comparada a 52% entre outras combinações de receptores e doadores ($p = 0.004$). SLD e MRT foram significativamente influenciadas pela fase da doença e receptor masculino de doador feminino ($p < 0.001$ e $p < 0.003$, respectivamente). Idade e intervalo entre o diagnóstico e o transplante não influenciaram a SG, MRT, SLD e recaída.

O escore de risco do EBMT para transplante em LMC foi, portanto, validado como uma importante ferramenta para decisões terapêuticas na população brasileira de pacientes com LMC.³⁹



Indicações de transplante na era do mesilato de imatinibe⁵⁷

Influência dos inibidores de tirosina quinase no transplante de células-tronco hematopoéticas e tratamento da recidiva da LMC após o transplante

O TCTH é um tratamento potencialmente curativo para LMC. Para os pacientes em FC com doadores aparentados HLA idêntico, a sobrevida, em três anos, pode ser maior do que 85%, em instituições selecionadas.^{58,59} Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes mais jovens, com doadores não aparentados HLA idênticos.⁶⁰ Por outro lado, os resultados para a doença na FA e CB são piores em consequência do aumento da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e da recidiva, que pode alcançar 50% ou mais.^{61,62} Uma vantagem do TCTH é a sua capacidade de produzir uma resposta molecular completa que pode ocorrer em até 75% dos pacientes, e que está associada a um risco menor de recidiva e uma potencial cura da LMC.^{14,64,65} Esta resposta molecular completa, entretanto, não é usual no tratamento com o mesilato de imatinibe (IM).^{14,63,64} O TCTH tem sido cada vez mais utilizado como tratamento de "salvamento" para pacientes com LMC intolerantes ou resistentes ao IM. Esta mudança na estratégia do tratamento levantou alguns questionamentos. O primeiro seria se o uso do IM pré-transplante aumentaria a toxicidade e influenciaria os

resultados do pós-transplante. O segundo seria se a resposta subótima, ou perda de resposta ao IM, teria impacto nos resultados do transplante. Finalmente, se a presença de mutações no domínio da tirosina quinase (TKD), diagnosticadas antes do transplante, estaria associada a um pior resultado.⁶⁵ Como consequência do uso do IM como primeira linha para o tratamento da LMC, a população de pacientes submetida ao TCTH mudou. Muitos pacientes usaram o IM previamente ao transplante e receberão o transplante em FC se forem intolerantes ou falharem ao IM.⁶⁵ Como o TCTH é potencialmente curativo e produz uma sobrevida alta nos pacientes em FC, a estratégia do tratamento com o IM até a falha é uma opção razoável, se o IM pré-transplante não tiver um impacto negativo nos resultados.⁶⁵

Dois estudos pequenos, retrospectivos, que avaliaram a MRT associada ao uso do IM pré-transplante descobriram uma maior incidência de toxicidade hepática.^{66,67} Entretanto, outros estudos maiores que compararam os pacientes tratados previamente com IM com um grupo histórico, que não recebeu o IM, não mostraram um aumento da toxicidade hepática após o transplante.^{65,68,69} Do mesmo modo, não existem relatos de atraso da pega, tanto nos transplantes com condicionamento mieloablativos ou não mieloablativos, em pacientes com LMC e leucemia linfoblástica Ph positiva.⁶⁸⁻⁷² Oehler *et al*,⁶⁵ inclusive, mostraram que os pacientes que receberam IM tiveram uma pega mieloide ligeiramente mais rápida.

Com relação à incidência e gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHA), um estudo mostrou mais DECHA no grupo do IM,⁶⁶ enquanto outros não demonstraram aumento tanto da DECHA, ou da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc).^{65,67-70} Deininger *et al*⁶⁹ e Oehler *et al*⁶⁵ demonstraram uma incidência menor da DECHc extensa nos pacientes que receberam o IM. O mecanismo do efeito do IM na DECHc é especulativo. O IM inibe a proliferação de linfócitos T, a ativação de linfócitos T mediados pelo receptor de células T (TCR) e a resposta dos linfócitos T CD8⁺ ao CMV e ao Epstein-Barr virus.⁷³ Outros relatos recentes indicam que o IM pode ser imunossupressor já que ele inibe a função e o desenvolvimento das células dendríticas, resultando em células que não respondem ao estímulo de maturação e não desencadeiam a resposta primária de linfócitos T ou a resposta de linfócitos T a antígenos.⁷⁴ Entretanto, não é claro porque este efeito persistiria nos pacientes que não estão mais tomando IM e que receberam um grande número de células T de origem do doador.⁶⁵

Os dados disponíveis atualmente em relação à sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), MRT e recidiva nos pacientes tratados com IM antes do transplante

mostraram que, em uma pequena série de pacientes, houve uma associação negativa do IM com estes resultados.⁶⁶ Outros estudos maiores compararam os pacientes tratados com IM com um grupo histórico. Zaucha *et al.*⁶⁸ mostraram que não houve diferença na SG entre o grupo tratado com o IM e o grupo histórico. No estudo de Deininger *et al.*,⁶⁹ o tratamento prévio com o IM não teve influência na SG, na sobrevida livre de progressão e na MRT. Entretanto, houve uma tendência no aumento das recidivas no grupo que recebeu IM. Um estudo maior, e mais recente, que comparou retrospectivamente 145 pacientes com LMC que receberam IM por um mínimo de três meses antes do transplante, com 231 pacientes com LMC, que não receberam o IM, mostrou que não houve diferença estatística significativa da SG, SLD, recidiva e MRT entre o grupo tratado e o não tratado.⁶⁵ O impacto do IM na SG após o transplante não foi dependente do estágio da doença, comparado com o grupo que não usou o IM.⁶⁵ O efeito deletério do tempo entre o diagnóstico e o transplante também não foi aumentado no grupo que usou o IM.⁶⁵ Porém, os pacientes em FC que foram transplantados com resposta subótima, ou com a perda da resposta ao IM, tiveram um aumento significativo da mortalidade quando comparados aos pacientes em FC que atingiram RCC ou RCM.⁶⁵ Os pacientes que falham ao IM possuem hoje a opção de tratamento com os inibidores de tirosina quinase de segunda geração (dasatinibe ou nilotinibe).⁷⁵ Entretanto, a melhor abordagem para esta situação é ainda controversa. Os pacientes poderão receber o dasatinibe ou nilotinibe por um período de tempo e serem encaminhados ao TCTH, caso não apresentem resposta adequada, ou receberão estes medicamentos como regime de salvamento, pré-TCTH, para doença avançada.⁷⁵ Shimoni *et al.*⁷⁵ demonstraram que tanto o dasatinibe como o nilotinibe não afetaram os resultados do TCTH alogênico. Não houve aumento de falência do enxerto, toxicidade relacionada ao tratamento ou DECH. A mortalidade não relacionada à recidiva foi de 7%.

Tratamento da recidiva

A infusão de linfócitos do doador (ILD) tornou-se o tratamento de escolha para os pacientes que recidivam após um TCTH alogênico. A remissão molecular duradoura é alcançada na maioria dos pacientes que recidivam na fase crônica.⁷⁶⁻⁷⁹ A DECH e a aplasia da medula continuam sendo as duas complicações mais importantes da ILD, mas, quando se utiliza um esquema com doses escalonadas, estes problemas são amplamente reduzidos.^{79,80} Um estudo do grupo europeu de transplante de medula óssea e sangue periférico (EBMT) mostrou que a sobrevida após a recidiva citogenética ou hematológica estava associada a cinco fatores: tempo entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença no transplante e na recidiva, tempo entre o transplante e a recidiva e tipo de doador.⁸⁰ Os efeitos dos fatores de risco adversos individuais foram acumulativos. Desta maneira, os pacientes

com dois ou mais fatores tiveram uma redução da sobrevida significativa (35% vs 65% em cinco anos). Além do mais, a ILD foi menos efetiva nos pacientes que desenvolveram DECH após o transplante. Entretanto, para os pacientes transplantados e recidivados em fase crônica, a eficácia da dose escalonada da ILD foi muito alta, atingindo mais de 90%, com uma mortalidade relacionada ao procedimento de 5%. Os autores consideraram a ILD como tratamento padrão no manejo das recidivas neste grupo de pacientes.

Simula *et al.*⁷⁹ avaliaram a dose de células efetivas necessárias para atingir a remissão molecular e quais os fatores que influenciaram a dose efetiva nos pacientes que receberam a ILD, utilizando um esquema de dose escalonada. A proporção de pacientes que conseguiram a remissão molecular foi de 88%. A proporção cumulativa dos respondedores aumentava significativamente após cada nível de dose. Utilizando uma dose de $CD3^+ \leq 10^7/Kg$, 56% dos pacientes em recidiva molecular/citogenética conseguiram remissão molecular, enquanto somente 20% daqueles em recidiva hematológica atingiram o mesmo resultado. Com uma mesma dose de células, 58% dos pacientes que receberam linfócitos de doadores não aparentados conseguiram remissão molecular, comparados com 29% daqueles que receberam linfócitos de doadores irmãos. Os autores concluíram que a resposta ao ILD é dose dependente e que a dose de células efetivas é influenciada pela quantidade, pela fase da recidiva e pelo grau de histocompatibilidade entre doador e receptor.

O IM é agora uma alternativa a ILD já que ele pode ser usado para a obtenção da remissão, sem a DECH, e pode ser efetivo quando a ILD falha. Ele também pode ser usado em combinação com doses baixas de ILD para aumentar a resposta, enquanto diminui os riscos da DECH.

Muitos grupos atualmente usam o IM para o tratamento de pacientes que recidivam após um TCTH. Muitos pacientes foram tratados em recidiva da doença em fase avançada, já que a ILD nesta situação tem um valor limitado. Outros foram tratados em recidiva citogenética ou hematológica, frequentemente na presença de imunossupressão para o tratamento da DECH e/ou falência da ILD.⁸¹⁻⁸⁵ O EBMT reportou uma análise retrospectiva de 128 pacientes tratados com IM para recidiva após um TCTH.⁸⁰ A resposta hematológica global foi de 84% (98% para os pacientes em FC). A resposta citogenética completa foi de 58% para os pacientes em FC, 48% na fase avançada e 22% na CB. A resposta molecular completa (definida como ausência do transcrito *BCR-ABL*) foi obtida em 25 pacientes (26%). Com uma mediana de acompanhamento de nove meses, a sobrevida em dois anos para os pacientes em FC, fase avançada e CB foi de 100%, 86% e 12%, respectivamente. De 79 pacientes avaliados, 45 (57%) atingiram quimerismo completo e 11 (14%) quimerismo misto.

No Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná, em conjunto com dois outros centros (UFMG e Albert Einstein), foram estudados 32 pacientes com LMC em recaída após TCTH que receberam

Tabela 9. Recomendações para monitoração e conduta da recidiva da LMC pós- TCTH

Tempo após TCTH ⁸⁶	Monitoração ⁸⁶	Resultado	Intervenção
Dois primeiros anos	PCR quantitativo em tempo real trimestral (AI)	Recidiva molecular: razão BCR-ABL/ABL	Considerar ILD em doses escalonadas. Para transplantes com doadores irmãos idênticos considerar as seguintes doses de CD3+/Kg: $10^7 \rightarrow 5 \times 10^7 \rightarrow 10^8 \rightarrow > 10^8$, em intervalos trimestrais.
3-5 anos	PCR quantitativo em tempo real semestral (AI)	progressivamente maior em pelo menos duas mensurações: o valor correspondente ao risco de recidiva deve ser definido pelo laboratório do centro na sua população de pacientes ⁸⁶⁻⁸⁷ (AI)	Para transplantes com doadores não aparentados: $10^6 \rightarrow 10^7 \rightarrow 5 \times 10^7 \rightarrow 10^8 \rightarrow > 10^8$ Não infundir a dose seguinte se houver resposta ou se houver sinais de DECH-c ⁷⁹ (BII)
Após cinco anos	PCR quantitativo em tempo real anual (AI)		
Em qualquer tempo	Citogenética se PCR positivo (AI)	Recaída citogenética	Considerar ILD conforme acima e Imatinibe ⁸³ (BII)
Em qualquer tempo	Hemograma	Recaída hematológica	ILD conforme acima e imatinibe ⁸³ (BII)

IM como tratamento. A mediana de idade foi de 38 anos (variação 13-56) e 17 pacientes eram do sexo masculino. O tempo mediano do TCTH à recaída foi de 16 meses. A recaída foi hematológica em 29 pacientes, citogenética em três. Catorze pacientes estavam em fase crônica, 11 em fase acelerada e quatro em crise blástica. Análise do VNTR estava disponível em 16 pacientes: 10%-35% do doador em 11, 0% em três e > 95% em dois pacientes. Catorze pacientes haviam recebido previamente *ILD* do doador com falha de resposta. Num tempo de seguimento mediano de 365 dias, 27 pacientes apresentaram resposta hematológica completa em uma mediana de 28 dias. Vinte e cinco pacientes possuíam citogenética disponível, com 16 respostas completas (48%), duas respostas parciais e ausência de resposta em sete pacientes. O PCR em tempo real estava disponível para 21 pacientes; destes, dez apresentavam resposta molecular maior (redução de três logs na razão BCR-ABL/ABL (%)). Em seis (18%) pacientes, o BCR-ABL foi negativo. Nove de dez pacientes com VNTR sequencial melhoraram e atingiram >95% das células do doador após tratamento com imatinibe. Um paciente teve recuperação autóloga com células Ph negativas. Toxicidade hematológica grau II-IV foi observada em 21 pacientes (63%). Apenas dois pacientes desenvolveram DECH crônico, e dois outros que apresentavam esta complicação antes do tratamento com imatinibe não apresentaram reativação. A sobrevida estimada em cinco anos deste grupo foi de 67%. Os autores concluíram que o IM é seguro e eficaz na terapia da recaída de LMC após TCTH, com alto índice de remissões moleculares completas duradouras (especialmente em fase crônica) e frequente reconstituição da medula óssea do doador.⁸⁵ Weisser *et al*⁸⁴ compararam o uso de *ILD* ou IM em 31 pacientes. Vinte e um foram tratados com *ILD* (14 com recidiva citogenética e sete com recidiva hematológica) e dez com IM por falta de disponibilidade do doador original (nove com citogenética e um com hematológica). A resposta molecular completa foi observada em 20 dos 21 pacientes

(95%) que receberam *ILD* e em sete dos dez (70%) que receberam IM. Entretanto, seis dos dez pacientes tratados com IM perderam a sua melhor resposta durante o tratamento. O IM foi descontinuado em quatro pacientes com resposta molecular completa e a doença recidivou em três pacientes num período de 3-4 meses após. Sete pacientes que foram tratados com o IM receberam subsequentemente a *ILD* e seis conseguiram resposta molecular completa. Os autores concluíram que o IM, diferente da *ILD*, não induz respostas duradouras na maioria dos pacientes.

Savani *et al*.⁸³ testaram se a combinação da *ILD* e IM poderia ser mais efetiva em 37 pacientes com recidiva após um TCTH (10 com recidiva molecular, 14 hematológica e 13 em fase avançada). Os autores confirmaram que o IM é seguro e bem tolerado em combinação com a *ILD*. Foi ainda observado um efeito benéfico da associação da *ILD* e IM comparado com o uso isolado de cada agente. Com a combinação, os pacientes atingiram a resposta molecular completa mais rapidamente, foram capazes de parar o IM sem recidiva molecular e tiveram uma sobrevida livre de doença maior. A combinação também pareceu ser mais efetiva para a obtenção da resposta molecular completa, quando comparada ao tratamento único, naqueles pacientes com doença em fase mais avançada. Os autores concluíram que a *ILD* parece ter ação sinérgica com o IM para induzir uma resposta molecular rápida e duradoura.

Sumário das recomendações

1. O mesilato de imatinibe é o tratamento de escolha para leucemia mieloide crônica em fase crônica recém-diagnosticada (AI).
2. As indicações de TCTH na era do imatinibe são:
 - Crianças: não há evidência clara na literatura de que o imatinibe deva substituir o TCTH como melhor tratamento inicial para crianças com diagnóstico recente de

LMC em fase crônica. No entanto, este medicamento é também uma boa opção de tratamento neste subgrupo de pacientes, com resultados semelhantes aos vistos nos adultos. O imatinibe deve ser o tratamento de escolha em crianças que não possuem doador compatível para transplante alogênico. Os eventos adversos decorrentes do uso por longo prazo do imatinibe em crianças ainda estão sob investigação (CII).

- Fases avançadas: geralmente após um curso inicial de inibidores de tirosina quinase (BII).

- Em caso de falha do tratamento com mesilato de imatinibe conforme definido pelos critérios publicados pela leukemia.net, e na ausência de mutação T315I, pode ser instituído tratamento com inibidores de tirosina quinase ou TCTH, não havendo ainda evidência clara de superioridade de uma ou outra opção terapêutica. No caso da opção por inibidores de segunda geração, a monitoração deve ser rigorosa a fim de garantir que, em caso de nova falha terapêutica, o paciente possa receber o transplante alogênico precoce-mente, ainda em fase crônica (BII).

- Mutação T315I, sabidamente resistente aos inibi-dores de tirosina quinases disponíveis (BII).

3. Em casos selecionados de pacientes jovens (abaixo de 40 anos de idade) com doador irmão HLA idêntico do sexo masculino, o transplante alogênico proporcionou aos paci-entes que o receberam uma sobrevida global de cerca de 80% em dez anos em um estudo brasileiro. Nestes casos, após discussão de todas as alternativas existentes com o pacien-te, é razoável que se possa oferecer este procedimento como alternativa de tratamento (CIII).

4. O TCTH em pacientes jovens com doadores fami-liares HLA idênticos ou não consanguíneos será mielo-ablativo. O transplante com intensidade reduzida ou não mieloablativo será reservado para pacientes mais velhos (>50 anos) ou com comorbidades que contraindiquem o trans-plante convencional (BII).

5. A imunoprofilaxia será feita com metotrexate e ciclosporina, não havendo evidência de que o uso de corticoide adicional tenha benefício (AI).

6. A fonte preferencial de células será medula óssea quando disponível para pacientes em fase crônica. Os paci-entes em fases avançadas deverão receber células-tronco de sangue periférico. Fontes alternativas de células, como san-gue de cordão umbilical, são aceitáveis na ausência de me-dula óssea compatível (AI).

7. A monitoração após TCTH deve ser feita por PCR em tempo real para detecção do gene BCR-ABL trimestralmente por dois anos, depois semestralmente até cinco anos, a partir de quando poderá ser realizado anualmente. (AI).

8. Recaída molecular será definida como razão BCR-ABL/gene controle progressivamente maior em pelo menos duas mensurações: o valor correspondente ao risco de reci-diva deve ser definido pelo laboratório do centro na sua po-pulação de pacientes (AI)

9. O uso prévio de MI (AII) e dos inibidores de tirosina quinase de segunda geração, dasatinibe e nilotinibe (CII), parece não aumentar a toxicidade precoce ou atrasar a pega, bem como comprometer a sobrevida, recidiva e mortalidade não relacionada à recidiva.

10. Imatinibe é hoje uma alternativa à ILD no tratamen-to da recidiva de LMC após TCTH (AII).

11. Imatinibe pode ser útil quando não se tem resposta à ILD, ou se a recidiva ocorre durante o tratamento da DECH (AII).

12. A resposta ao imatinibe é rápida e durável na recidi-va em FC (AII).

13. A resposta é menos efetiva na recidiva em FA ou CB (AII).

14. A ILD associada ao imatinibe parece induzir remis-são molecular rápida e duradoura (BII).

15. Em caso de recaída molecular, considerar infusão de linfócitos do doador (ILD) em doses escalonadas (1 x 10⁶, 5 x 10⁶, 1 x 10⁷, 5 x 10⁷, 1 x 10⁸), em intervalos trimestrais. Em caso de recaída citogenética ou hematológica considerar ILD com doses escalonadas trimestrais a partir de 1 x 10⁷ ou con-siderar mesilato de imatinibe. Não infundir a dose seguinte se houver resposta ou se houver sinais de DECH-C. Em caso de transplantes não consanguíneos, iniciar com 1 log a me-nos (BII).

16. Em caso de recaída hematológica em fase crônica ou citogenética, pode ser utilizada ILD em doses escalonadas (1 x 10⁷, 5 x 10⁷, 1 x 10⁸) ou mesilato de imatinibe na dose de 400 mg ao dia ou associação destes. Em caso de recaída hematológica em fase acelerada ou blástica, considerar o uso da associação de imatinibe em associação com ILD (BII).

Doenças Mieloproliferativas Clássicas /Neoplasias Mieloproliferativas

Introdução / Curso Clínico

No início da década de 50, Dameshek denominou Do-enças Mieloproliferativas as entidades Policitemia vera (PV), Trombocitose essencial (TE), Mielofibrose Primária (MP) e Leucemia Mieloide Crônica (LMC).⁸⁸ A caracterização do cromossoma Filadélfia na década de 60 e o conhecimento posterior da sua fisiopatologia tornaram a LMC uma entida-de única e distinta das outras três. Atualmente, as classica-mente denominadas doenças mieloproliferativas foram renomeadas e estão dentro da categoria Neoplasias Mielo-proliferativas da última classificação da OMS.⁸⁹ Também recentemente, a identificação da mutação envolvendo a JAK2, uma quinase, modificou de maneira profunda o entendimen-to destas doenças, modificando inclusive a abordagem diagnóstica e, no futuro, também a sua terapia.⁹⁰

Estas doenças têm curso clínico usualmente indolente, mas progressivo. Evoluem em alguns casos para transforma-

ção leucêmica ou para a fibrose. Muitos pacientes morrem de complicações trombóticas. É extremamente importante, especialmente no caso da mielofibrose primária, a identificação precoce de pacientes com mau prognóstico, para o oferecimento de terapia curativa com o transplante de células-tronco hematopoéticas alogênicas.⁹¹

Crítérios diagnósticos

O critério de diagnóstico utilizado nesta seção foi o da Organização Mundial de Saúde de 2008.⁸⁹

Um dado essencial nas três doenças é afastar o diagnóstico de leucemia mieloide crônica por citogenética, "FISH" e/ou biologia molecular.

a) Critérios Diagnósticos para Policitemia Vera

É necessária a presença de dois critérios maiores e um critério menor ou a presença do primeiro critério maior e de dois critérios menores.	
Critério Maior	1) - Hemoglobina > 18,5 g/dL (homens) ou > 16,5 g/dL (mulheres); ou - Hemoglobina e/ou hematócrito > percentil 99 dos valores de referência para idade, sexo ou altitude de residência; ou - Hemoglobina > 17 g/dL (homens) ou > 15 g/dL (mulheres) se associado com um aumento sustentado de mais de 2 g/dL nos níveis de base do paciente e que não podem ser atribuídos a correção de anemia ferropriva; ou - Elevação na massa eritrocitária > 25% acima do valor normal previsto
Critérios Menores	2) Presença da mutação JAK2V617F ou similar. - Medula óssea com proliferação (hiperplasia) de todas as linhagens; - Níveis de eritropoietina sérica abaixo do normal; - Crescimento autônomo de colônias eritroides em cultura.

b) Critérios diagnósticos para Trombocitemia Essencial

É necessária a presença dos quatro critérios citados abaixo	
1) Contagem de plaquetas \geq 450.000/microL	
2) Hiperplasia megacariocítica com megacariócitos com morfologia normal (grandes e com maturação normal). Ausência ou mínima hiperplasia granulocítica ou eritroide	
3) Não preencher critério diagnóstico pela OMS para LMC, Policitemia Vera, Mielofibrose Primária, Mielodisplasia ou outra neoplasia mieloide;	
4) Presença da mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal; ou	
5) Sem evidência de trombocitose reacional	

c) Critérios diagnósticos para Mielofibrose Primária

É necessária a presença dos três critérios maiores e de dois critérios menores	
Critério Maior	1) - Presença de hiperplasia megacariocítica com atipias (megacariócitos de tamanho variado - de pequenos a grandes - com relação núcleo/citoplasma aberrante, núcleos hiper cromático e com lobulações irregulares, presença de agrupamentos de megacariócitos) acompanhada de fibrose reticulínica e/ou colagênica; ou - Na ausência de fibrose reticulínica, as alterações nos megacariócitos devem ser acompanhadas pelo aumento da celularidade da medula óssea, hiperplasia granulocítica e muitas vezes hipoplasia eritroide (fase pré-fibrose);
Critérios Menores	2) Não preencher critério diagnóstico pela OMS para LMC, policitemia vera, mielodisplasia ou outra neoplasia mieloide 3) - Presença da mutação JAK2V617F ou outro marcador clonal; ou - Sem evidência de fibrose medular reativa 1) Presença de leucoeritroblastose; 2) Aumento da LDH sérica; 3) Anemia; 4) Esplenomegalia palpável

Estratificação de Risco

a) Estratificação de risco para pacientes com Policitemia Vera ou Trombocitemia Essencial⁹⁰

Categoria de risco	Idade acima de 60 anos ou história de trombose	Fator de risco cardiovascular
Baixo	Não	Não
Intermediário	Não	Sim
Alto	Sim	Irrelevante

* Hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, tabagismo

b) Estratificação de risco para pacientes com Mielofibrose Primária:

b.1) Modelo prognóstico de Dupriez *et al.*⁹²

Categoria de Risco	Hemoglobina < 10 g/Dl	Contagem Leucócitos 4.000/ microL ou >30.000/microL
	1 ponto	1 ponto
Baixo	Zero Pontos	
Intermediário	Um ponto	
Alto	Dois pontos	

b. 2) Modelo prognóstico de Cervantes *et al.*⁹³ para pacientes ≤ 55 anos

Categoria de risco	Hemoglobina < 10 g/Dl	Sintomas Constitucionais *	Blastos circulantes (> 1%)
	1 ponto	1 ponto	1 ponto
Baixo	0 - 1 ponto		
Alto	2 - 3 pontos		

* Febre inexplicável ou sudorese excessiva com duração superior a um mês, perda de peso superior a 10% do peso habitual um ano antes do diagnóstico de mielofibrose

b.3) Novo sistema prognóstico para Mielofibrose Primária - International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment - Cervantes *et al.*⁹⁴

Idade > 65 anos	1 ponto
Presença de sintomas constitucionais *	1 ponto
Hemoglobina < 10 g/dL	1 ponto
Contagem leucócitos > 25.000/microL	1 ponto
Blastos circulantes (≥ 1%)	1 ponto

* Febre inexplicável ou sudorese excessiva com duração superior a 1 mês, perda de peso superior a 10% do peso habitual 1 ano antes do diagnóstico de mielofibrose

Categorias de risco	Pontuação	Mediana de sobrevida
Baixo	Zero ponto	135 meses
Intermediário - 1	1 ponto	95 meses
Intermediário - 2	2 pontos	48 meses
Alto	≥ 3 ponto	27 meses

Resultados de TMO

A primeira grande série de casos foi publicada em 1999 por Guardiola *et al.*⁹⁵ Cinquenta e cinco pacientes portadores de MP foram submetidos a transplante alogênico. A população era relativamente jovem (mediana de 42 anos) e quase todos receberam transplante de um familiar HLA compatível. Três quartos dos pacientes eram de risco intermediário ou alto pela classificação de Dupriez. O condicionamento usado foi mieloablativo. A mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em um ano foi de 27%, e a sobrevida global, em cinco anos, de 47%. Fatores que influenciaram negativamente a sobrevida foram hemoglobina menor que 10 g/dL no transplante e fibrose medular grau III. Daly *et al.* publicaram uma série canadense de 25 casos de MP.⁹⁶ A mediana de idade foi de 48 anos, 79% tinham risco intermediário ou alto pela classificação de Dupriez e todos os transplantes foram mieloablativos. A sobrevida global em dois anos foi de 41% e não se identificou variável influenciando a sobrevida.

Dois estudos publicados em 2005 mostraram os primeiros resultados obtidos com condicionamento não mieloablativo (NMA). Kroger *et al.* publicaram uma série de 21 pacientes com mediana de idade mais elevada (53 anos), com 76% dos pacientes de risco intermediário ou alto. Pacientes de baixo risco foram incluídos se tinham sintomas constitucionais. A maioria dos pacientes recebeu células-tronco de doador não aparentado. O condicionamento usado foi a associação de bussulfano 10 mg/kg e fludarabina 180 mg/m². A MRT foi de apenas 16% em um ano e a sobrevida em três anos foi de 84%.⁹⁷ O outro estudo, publicado por Rondelli *et al.*, no mesmo ano, incluiu também 21 pacientes, com mediana de idade de 54 anos.⁹⁸ Todos os pacientes eram de risco intermediário ou alto pela classificação de Dupriez. Os esquemas de condicionamento variaram, mas predominaram a combinação de fludarabina com 2Gy de irradiação corporal total (ICT) ou melfalano ou tiotepa associada a ciclofosfamida. A MRT foi de apenas 9%, e a sobrevida global, em dois anos, de 78%. Ambos os estudos utilizaram predominantemente células-tronco periféricas como fonte de células.

Merup *et al.* publicaram, em 2006, uma pequena série de pacientes suecos comparando o desfecho de transplantes com condicionamento mieloablativo e NMA.⁹⁹ Houve uma tendência a oferecer condicionamento NMA para os pacientes de mais idade. A MRT foi menor e a sobrevida global maior no grupo NMA, mas nenhuma das comparações atingiu significância estatística.

O grupo de Seattle publicou uma grande série retrospectiva de 104 pacientes submetidos a transplante para MP e PV/TE com mielofibrose. A mediana de idade foi de 49 anos e 43% dos transplantes utilizaram doador não aparentado. Predominaram células-tronco periféricas como fonte de células. A sobrevida global em cinco anos foi de 61%. O esquema de

condicionamento mieloablativo associando ciclofosfamida com bussulfano ajustado pelo nível sérico proporcionou melhora significativa na sobrevida. Outros fatores que influenciaram a sobrevida foram uma contagem alta de plaquetas ao transplante, paciente mais jovem e um baixo escore de comorbidade.¹⁰⁰

O GIMEMA publicou, em 2008, uma série histórica de 100 pacientes portadores de MP. A mediana de idade foi de 49 anos, 90% apresentavam risco intermediário ou alto pela classificação de Dupriez e pouco mais da metade dos casos recebeu condicionamento NMA. A sobrevida estimada em três anos foi de 42% e a MRT, de 43%. A análise multivariada mostrou que um tempo mais longo entre o diagnóstico e o transplante, o uso de doador não aparentado ou familiar não HLA-idêntico e transplantes feitos antes de 1995 se associavam com pior sobrevida. Houve uma tendência a uma melhor sobrevida no grupo que utilizou células-tronco periféricas.¹⁰¹

Finalmente, neste ano, Gupta *et al.* publicaram um estudo retrospectivo comparando condicionamento NMA e mieloablativo. O grupo NMA apresentava mediana de idade significativamente maior, um maior tempo entre o diagnóstico e o transplante, um predomínio de células-tronco hematopoéticas e maior utilização de ATG/alemtuzumab. Houve uma tendência a menor MRT e maior sobrevida no grupo NMA (P=0,08 para ambos).¹⁰²

Indicações de transplante alogênico

Das doenças (ou neoplasias) mieloproliferativas, apenas a mielofibrose primária tem indicação de transplante em situações específicas.^{91,103} O transplante alogênico de medula óssea prolonga a sobrevida e tem potencial curativo. A policitemia vera e a trombocitemia essencial não têm, de maneira geral, indicação para a realização de transplante de células-tronco hematopoéticas, já que a evolução de ambas é lenta e o prognóstico favorável.¹⁰⁴ Uma exceção eventual é a evolução para mielofibrose (*spent phase*). O reconhecimento da importância da presença da mutação JAK2V617F na fisiopatologia das doenças mieloproliferativas e, consequentemente, o aparecimento de um alvo terapêutico específico, em particular na PV, faz com que se vislumbre tratamentos efetivos com inibidores da JAK2, assim como foi observado na LMC.⁹⁰

Todos os estudos envolvendo transplante alogênico para mielofibrose primária infelizmente são retrospectivos ou, se prospectivos, não possuem grupo de comparação e incluíram um pequeno número de pacientes. Na maioria deles, a indicação para o transplante foi para doença de risco intermediário ou alto pela classificação de Dupriez. Entretanto, como podemos observar na Tabela 10, pacientes de baixo risco também foram incluídos nestas séries, usualmente por apresentarem sintomas constitucionais ou por citopenias. A

Tabela 10. Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico em mielofibrose

	n	Idade Mediana (intervalo)	Escore Prognóstico	Doador	Condicionamento	Seguimento mediano pacientes vivos	Falha de pega	Mortalidade relacionada ao transplante	Sobrevida Global
Guardiola P <i>et al.</i> ⁹⁵	55	42 (4-52)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 76%	Familiar 94.5%	Mieloablativo 100%	36 meses	9%	27% (1a)	47% (5a)
Daly <i>et al.</i> ⁹⁶	25	48	(Dupriez) Intermediário + Alto - 79%	Familiar 60%	Mieloablativo 100%	35 meses	9%	48% (1a)	41% (2a)
Kröger <i>et al.</i> ⁹⁷	21	53 (32-63)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 76 %	Familiar 38%	NMA 100%	22 meses	11%	16% (1a)	84% (3a)
Rondelli <i>et al.</i> ⁹⁸	21	54 (27-68)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 100%	Familiar 90%	NMA 100%	31 meses	5%	9% (2a)	78% (2a)
Merup <i>et al.</i> ⁹⁹	27	50 (5-63)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 78%	Familiar 74%	Mieloablativo 63% NMA 37%	55 meses	7%	Mioloab 30% NMA 10%	Mioloab 65% (4 ^a) NMA 90% (4a)
Kerbaux <i>et al.</i> ¹⁰⁰	104	49 (18-70)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 57.7%	Familiar 57%	Mieloablativo 91%	63 meses	10%	34% (5a)	61% (5a)
Patriarca <i>et al.</i> ¹⁰¹	100	49 (21-68)	(Dupriez) intermediário - 58% Alto - 32%	Familiar 82%	Mieloablativo 49% NMA 51%	34 meses	12%	43% (3a)	42% (3a)
Gupta <i>et al.</i> ¹⁰²	23	47 (31-60)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 91%	Familiar 65%	Mieloablativo 100%	50 meses	30% (2a)	48% (3a)	48% (3a)
	23	54 (38-74)	(Dupriez) Intermediário + Alto - 78%	Familiar 52%	NMA 100%		23% (2a)	27% (3a)	68% (3a)

recomendação dos especialistas, em diversas revisões recentes, é de oferecer o transplante somente para os pacientes de alto risco. Para os demais, é importante o acompanhamento da evolução clínica e eventual indicação de transplante quando houver evolução da doença para os critérios de alto risco.

Existem demonstrações da existência de um efeito enxerto-*versus*-mielofibrose (EVM) em pacientes que apresentaram recidiva após transplante alogênico e que obtiveram regressão da fibrose medular após infusão de linfócitos do doador.¹⁰⁵⁻¹⁰⁷ A existência desse efeito, bem como o fato de que a maioria dos pacientes portadores de MP é de idade mais avançada e/ou com comorbidades, faz com que a opção do condicionamento não mieloablativo venha ganhando terreno. De maneira geral, os resultados obtidos nesta modalidade parecem ser superiores aos obtidos com condicionamento mieloablativo.^{101,102} Ressalte-se o fato de que não existe nenhum estudo prospectivo comparando diretamente estas duas abordagens. O uso de células-tronco periféricas também parece ter melhores resultados. Entretanto, como seu uso também se associa ao condicionamento NMA, fica difícil afirmar definitivamente que esta deva ser a fonte preferida em MP.

Alguns fatores pré-transplante predizem a evolução destes pacientes após o transplante. Muitos destes fatores favoráveis, como o paciente jovem, hemoglobina > 10 g/dL, já são fatores de evolução favorável na MF em geral; outros são relacionados ao transplante, como a utilização de condicionamento contendo bussulfano ajustado pelo nível sérico e ciclofosfamida e um baixo escore de comorbidades.⁹¹

Um ponto ainda discutível é a necessidade da realização de esplenectomia pré-transplante. De um lado, a presença de esplenomegalia é um fator de atraso na recuperação de neutrófilos. Por outro lado, não se observa risco maior de não pega nos pacientes não esplenectomizados e a sobrevida global não é afetada.^{108,109} A realização de esplenectomia nestes pacientes envolve um risco de óbito (9%) e de morbidade (31%) importantes.¹¹⁰

Recomendações

a) O transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas é indicado para pacientes portadores de mielofibrose primária de alto risco e nos pacientes portadores de PV ou TE que tenham evoluído para mielofibrose e que tenham também características de alto risco (IIA);

b) Embora a maioria dos estudos tenha utilizado a classificação de risco de Dupriez ou a de Cervantes, recomenda-se a utilização da classificação do International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment, por ter maior poder de discriminação entre os grupos (IIA).

c) Parece ser razoável oferecer transplante alogênico para os pacientes de idade até 65-70 anos com bom *performance* clínico e índice de comorbidade baixo (IIIB).

d) Embora com dados preliminares, sugere-se a utilização de regimes de condicionamento não mieloablativos (NMA) para o transplante de pacientes portadores de MP. Quando disponível a dosagem sérica de bussulfano, a sua utilização combinada com ciclofosfamida ou fludarabina pode ser uma opção de condicionamento mieloablativo (IIA).

e) O uso de doadores não aparentados pode ser uma alternativa na ausência de doador HLA-identico na família, desde que seja utilizado condicionamento NMA e que se tenha compatibilidade adequada (8/8 ou 9-10/10). Não existem relatos do uso de cordão umbilical nesta situação (IIIC).

f) Recomenda-se a utilização de células-tronco periféricas. Não existe aparentemente nenhum benefício em se utilizar medula óssea (IIA).

g) Não se recomenda a realização de esplenectomia pré-transplante (IIIB).

h) O manejo da recidiva após o transplante deve ser feito com infusão de linfócitos do doador (IIA).

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease of the bone marrow characterized by the presence of Philadelphia chromosome (Ph) which results from translocation between chromosome nine and 22. The hybrid gene, BCR-ABL, encodes proteins with tyrosine kinase activity that regulate cell growth. From the 80's allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) has become the treatment of choice for patients younger than 55 years of age and donor. However, from the advent of tyrosine kinase inhibitors, drugs of high efficacy and low toxicity, there was a change in the treatment algorithm of CML. The indications of HSCT have been restricted as a result of mortality related to this procedure and imatinib mesylate has become the new treatment of choice for this disease. In Brazil and possibly in other developing countries, socio-economic conditions make HSCT still feasible as first-line treatment in some situations. The HSCT remains indicated for Ph negative myeloproliferative disorders such as high risk myelofibrosis or patients with polycythemia vera or essential thrombocytosis that have evolved to myelofibrosis with high-risk features. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):71-90.

Key words: *Chronic myeloid leukemia; hematopoietic stem cell transplantation; myeloproliferative disorders.*

Referências Bibliográficas

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72.
2. Epstein FH. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341:164-72.
3. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-40.
4. Goldman JM. Management of chronic myeloid leukaemia. *Blood Reviews.* 1994;8(1):21-9.

5. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, Boyd C, Ramberg R, Glucksberg H, Buckner CD, Storb R. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med.* 1979;300(7):333-7.
6. Talpaz M, Kantarjian HM, McCreddie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(17): 1065-69.
7. 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.
8. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, Druker BJ. STI-571: A paradigm of new agents for cancer therapeutics. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):325-34.
9. Kantarjian HM, Sawyers C, Hochhaus A, Guillot 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.
10. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guillot 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.
11. 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.
12. O'Brien SG, Guillot 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 Mar 13;348(11):994-1004.
13. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-Year Follow-up: Sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008;112:186.
14. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alpha plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003; 349(15):1423-32.
15. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Druker BJ, Guillot F, Larson RA, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alpha plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol.* 2003;21(11):2138-46.
16. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood.* 2006;108(6): 1835-40.
17. 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
18. 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.
19. Hughes T, Branford S, Reynolds J, Seymour J, Taylor K, Guzzo-Pernell N, et al. Higher-dose imatinib (600 mg/Day) with selective intensification in newly diagnosed CML patients in chronic phase; cytogenetic response rates at 12 months are superior to IRIS. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2004;104(11):1001.
20. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood.* 2007;110(10):3540-46.
21. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlag N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood.* 2007;109(12):5143-50.
22. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood.* 2007;110(8):2828-37.
23. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Zannettino AC, Cambareli AC, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood.* 2006;108(2):697-704.
24. White D, Saunders V, Lyons AB, Branford S, Grigg A, To LB, et al. In vitro sensitivity to imatinib-induced inhibition of ABL kinase activity is predictive of molecular response in patients with de novo CML. *Blood.* 2005;106(7):2520-26.
25. 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;108:1809-20.
26. Spector N. Análise crítica das recomendações formuladas por um painel de experts para o cuidado clínico de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter* 2008;30(supl 1): 8-12.
27. Wong SF. New dosing schedules of dasatinib for CML and adverse event management. *J Hematol Oncol.* 2009;23;2:10.
28. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, Cortes J, Stone R, Niederwieser DW, et al. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008;112:450.
29. Kantarjian HM, Kim D, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, Khoroshko N, et al. Dasatinib 140mg once daily (QD) demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70mg twice daily (BID) in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (CML-AP): 2-year follow-up data from CA180-035. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008;112:3224.
30. Masszi, Pasquini R, Maloisel FM, Bradley-Garelik B, Zhu C, Dombret H. Dasatinib 140 mg once daily (QD) demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase (CML-BP): 2-Year Data from CA180-035. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, Nov 2008;112:3226.
31. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla K, et al. Nilotinib in chronic myelogenous leukemia in chronic phase (CML-CP) patients with imatinib resistance or intolerance: updated phase 2 results. *Hematologica.* 2008;93:350 (abstract 883).
32. Le Coutre P, Hochaus A, Apperley J, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or intolerant patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase: update of a phase 2 study. *Hematologica.* 2008, 93:47 (abstract 118)
33. Giles J, Larson RA, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukaemia in blast crisis(CML-BC) patients with imatinib resistance or

- intolerance: updated phase 2 results. *Hematologica*. 2008;93:47 (abstract 117).
34. Funke VAM, Setubal DC, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, KojoTK, Pasquini R. O tratamento da Leucemia Mieloide Crônica com mesilato de imatinibe. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2008;30(Supl. 1):27-31.
 35. Moreira VA, Zanis Neto J, Medeiros CR, Pasquini R, Bitencourt M, Sakae V, et al. Risk factor analysis of survival and graft versus host disease in patients with chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 1999;94(1):10.
 36. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 suppl 3:s5-s6.
 37. Gratwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 suppl 3: s7-s9.
 38. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A; Accreditation Committee of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002; 100(7):2374-86.
 39. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005;90: 232-7.
 40. Olavarria E, Apperley J. Management of patients with imatinib resistance. *EHA*. 2006; 1(1):230-238.
 41. Gratwohl A, Hermans J, Goldman J M, 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.
 42. Bittencourt H, Funke V, Fogliatto L, Magalhães S, Setubal D, Paz A, et al. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):597-600.
 43. Hehmann R, Berger U, Pffirmann M, Heimpel H, et al. Drug treatment is superior to allografting as first-line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(11):4686-92
 44. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, 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):513-521.
 45. van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, et al. Long term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the chronic leukemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 20:553-60.
 46. Devergie A, Apperley J, Labopin M, et al. European results of matched unrelated bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: impact of class II matching. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20:11-9.
 47. Passweg JR, Walker I, Sobocinski K A, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *BJH* 2004;125:613-20.
 48. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338:962-8.
 49. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2004;104:2976-80.
 50. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood*. 2002;100:397-405
 51. Apperley J. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation". *American Society of Hematology* 2006:226-32
 52. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A. EBMT activity survey 2004 and changes in disease indication over the past 15 years. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:1069-85.
 53. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23: 5074-87.
 54. Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17(supl 3):1-3.
 55. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1996, 17(supl 3): 5-
 56. Tura S, et al. Evaluating survival after allogeneic bone marrow transplant for chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a comparison of transplant versus no-transplant in a cohort of 258 patients first seen in Italy between 1984 and 1986. *Br J Haematol*. 1993;85(2):292-9.
 57. Funke VAM. Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica: visão prática com algoritmos. 1ª ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008.
 58. Savage DG, Szydlo RM, Chase A, Apperley JF, Goldman JM. Bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the effects of differing criteria for defining chronic phase on probabilities of survival and relapse. *Br J Haematol*. 1997;99(1):30-35.
 59. Radich JP, Gooley T, Bensinger W, et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood*. 2003;102:31-35.
 60. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1998;338:962-968.
 61. Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol*. 2003;40:59-71.
 62. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1994;84:4368-4373.
 63. Radich JP, Gehly G, Gooley T, et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood*. 1995;85:2632-8.
 64. Radich JP, Gooley T, Bryant E, et al. The significance of ber-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. *Blood*. 2001;98:1701-7.
 65. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109:1782-1789.
 66. Zander AR, Kroger N, Schleuning M, et al. ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Bone Marrow Transplant.* 2003;32:355-61.

67. Shimoni A, Kroger N, Zander AR, *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; 17:290-7.
68. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, *et al*. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:417-424.
69. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, *et al*. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica*. 2006;91:452-9.
70. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, *et al*. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph ALL). *Leukemia*. 2002;16:2358-65.
71. Kim DW, Chung YJ, Lee S, *et al*. Pretransplant imatinib can improve the outcome of nonmyeloablative stem cell transplantation without increasing the morbidity in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18:1907-9.
72. Bornhauser M, Kroger N, Schwerdtfeger R, *et al*. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol*. 2006;76:9-17.
73. Seggewiss R, Lore K, Greiner E, *et al*. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood*. 2005;105:2473-9.
74. Appel S, Balabanov S, Brummendorf TH, Brossart P. Effects of imatinib on normal hematopoiesis and immune activation. *Stem Cells*. 2005;23:1082-18.
75. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, *et al*. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009;23:190-4.
76. Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm C, *et al*. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990;76:2462-5.
77. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F, *et al*. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood*. 2002;100:397-405.
78. Gilleece MH, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:23-28.
79. Simula MP, Marktel S, Fozza C, *et al*. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. *Leukemia*. 2007;21:943-8.
80. Guglielmi C, Arcese W, Hermans J, *et al*. Risk assessment in patients with Ph chronic myelogenous leukemia at first relapse after allogeneic stem cell transplant: an EBMT retrospective analysis. The Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2000; 95:3328-34.
81. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, *et al*. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003; 17:1707-12.
82. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, *et al*. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (Glivec) 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;10:5065-71.
83. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:1009-15.
84. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91:663-6.
85. Funke VAM, Pettengil C, Bonfim CMS, Ruiz J, Bitencourt M, Setubal DC *et al*. Long term results of allogeneic stem cell transplant for CML in pediatric patients: A study of 50 cases transplanted over 20 years in a single institution. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts), Nov 2006;108:5361(abstract).
86. Apperley JF. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;226-32.
87. Dazzi F, Fozza C. Disease relapse after haematopoietic stem cell transplantation: risk factors and treatment. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20:311-27.
88. Dameshek W. Some speculations on the myeloproliferative syndromes. *Blood*. 1951;6(4):372-5.
89. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia*. 2008;22(1):14-22.
90. Smith CA, Fan G. The saga of JAK2 mutations and translocations in hematologic disorders: pathogenesis, diagnostic and therapeutic prospects, and revised World Health Organization diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms. *Hum Pathol*. 2008; 39(6):795-810.
91. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in understanding and management of myeloproliferative neoplasms. *CA Cancer J Clin*. 2009;59(3):171-91.
92. Dupriez B, Morel P, Demory JL, Lai JL, Simon M, Plantier I, *et al*. Prognostic factors in agnogenic myeloid metaplasia: a report on 195 cases with a new scoring system. *Blood*. 1996;88(3): 1013-8.
93. Cervantes F, Barosi G, Demory JL, Reilly J, Guarnone R, Dupriez B, *et al*. Myelofibrosis with myeloid metaplasia in young individuals: disease characteristics, prognostic factors and identification of risk groups. *Br J Haematol*. 1998; 102(3):684-90.
94. Cervantes F, Dupriez B, Pereira A, Passamonti F, Reilly JT, Morra E, *et al*. New prognostic scoring system for primary myelofibrosis based on a study of the International Working Group for Myelofibrosis Research and Treatment. *Blood*. 2009;113(13):2895-901.
95. Guardiola P, Anderson JE, Bandini G, Cervantes F, Runde V, Arcese W, *et al*. Allogeneic stem cell transplantation for agnogenic myeloid metaplasia: a European Group for Blood and Marrow Transplantation, Societe Francaise de Greffe de Moelle, Gruppo Italiano per il Trapianto del Midollo Osseo, and Fred Hutchinson Cancer Research Center Collaborative Study. *Blood*. 1999;93(9):2831-8.
96. Daly A, Song K, Nevill T, Nantel S, Toze C, Hogge D, *et al*. Stem cell transplantation for myelofibrosis: a report from two Canadian centers. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32(1):35-40.

97. Kroger N, Zabelina T, Schieder H, Panse J, Ayuk F, Stute N, *et al.* Pilot study of reduced-intensity conditioning followed by allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2005;128(5):690-7.
98. Rondelli D, Barosi G, Bacigalupo A, Prchal JT, Popat U, Alessandrino EP, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation with reduced-intensity conditioning in intermediate- or high-risk patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood.* 2005;105(10):4115-9.
99. Merup M, Lazarevic V, Nahi H, Andreasson B, Malm C, Nilsson L, *et al.* Different outcome of allogeneic transplantation in myelofibrosis using conventional or reduced-intensity conditioning regimens. *Br J Haematol.* 2006;135(3):367-73.
100. Kerbauy DM, Gooley TA, Sale GE, Flowers ME, Doney KC, Georges GE, *et al.* Hematopoietic cell transplantation as curative therapy for idiopathic myelofibrosis, advanced polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007;13(3):355-65.
101. Patriarca F, Bacigalupo A, Sperotto A, Isola M, Soldano F, Bruno B, *et al.* Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in myelofibrosis: the 20-year experience of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica.* 2008 Oct;93(10):1514-22.
102. Gupta V, Kroger N, Aschan J, Xu W, Leber B, Dalley C, *et al.* A retrospective comparison of conventional intensity conditioning and reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation in myelofibrosis. *Bone Marrow Transplant.* 2009;44(5):317-20.
103. Tefferi A. Essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: current management and the prospect of targeted therapy. *Am J Hematol.* 2008;83(6):491-7.
104. Mesa RA. New insights into the pathogenesis and treatment of chronic myeloproliferative disorders. *Curr Opin Hematol.* 2008;15(2):121-6.
105. Kroger N, Alchalby H, Klyuchnikov E, Badbaran A, Hildebrandt Y, Ayuk F, *et al.* JAK2-V617F-triggered preemptive and salvage adoptive immunotherapy with donor-lymphocyte infusion in patients with myelofibrosis after allogeneic stem cell transplantation. *Blood.* 2009;113(8):1866-8.
106. Byrne JL, Beshti H, Clark D, Ellis I, Haynes AP, Das-Gupta E, *et al.* Induction of remission after donor leucocyte infusion for the treatment of relapsed chronic idiopathic myelofibrosis following allogeneic transplantation: evidence for a graft vs. myelofibrosis effect. *Br J Haematol.* 2000;108(2):430-3.
107. Cervantes F, Rovira M, Urbano-Ispizua A, Rozman M, Carreras E, Montserrat E. Complete remission of idiopathic myelofibrosis following donor lymphocyte infusion after failure of allogeneic transplantation: demonstration of a graft-versus-myelofibrosis effect. *Bone Marrow Transplant.* 2000;26(6):697-9.
108. Li Z, Gooley T, Applebaum FR, Deeg HJ. Splenectomy and hemopoietic stem cell transplantation for myelofibrosis. *Blood.* 2001;97(7):2180-1.
109. Ciurea SO, Sadegi B, Wilbur A, Alagiozian-Angelova V, Gaitonde S, Dobogai LC, *et al.* Effects of extensive splenomegaly in patients with myelofibrosis undergoing a reduced intensity allogeneic stem cell transplantation. *Br J Haematol.* 2008 Apr;141(1):80-3.
110. Tefferi A, Mesa RA, Nagorney DM, Schroeder G, Silverstein MN. Splenectomy in myelofibrosis with myeloid metaplasia: a single-institution experience with 223 patients. *Blood.* 2000 Apr 1;95(7):2226

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlak, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 05/11/2009

Aceito: 23/11/2009