

Leucemia mieloide crônica: passado, presente, futuro

Chronic myeloid leukemia: past, present, future

Patricia Weinschenker Bollmann¹, Auro del Giglio²

RESUMO

As descobertas do cromossomo Filadélfia, em 1960, e do oncogene BCR-ABL, em 1984, permitiram o desenvolvimento, nos anos subsequentes, de uma terapia-alvo que revolucionou o tratamento da leucemia mieloide crônica, mudando sua história natural. O uso do imatinibe resultou numa melhora expressiva do prognóstico e da evolução dos pacientes com leucemia mieloide crônica. Entretanto, surgiram mecanismos de resistência ou intolerância, que impedem a erradicação da doença numa parcela dos pacientes. Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração mostram eficácia na maioria desses pacientes, exceto naqueles com mutação T315I. Aqui, foi realizada uma revisão global da leucemia mieloide crônica, destacando-se a evolução de seu tratamento.

Descritores: Leucemia mielogênica crônica BCR-ABL positiva/terapia; Inibidores de proteínas quinases/uso terapêutico; Resistência a medicamentos

ABSTRACT

The discovery of the Philadelphia chromosome in 1960, and of the BCR-ABL oncogene in 1984, enabled the development in subsequent years of a targeted therapy that revolutionized the treatment of chronic myeloid leukemia, thus changing its natural history. The use of imatinib resulted in a significant improvement of the prognosis and outcome of patients with chronic myeloid leukemia. However, the occurrence of mechanisms of resistance or intolerance precludes the eradication of the disease in some of the patients. Second-generation tyrosine-kinase inhibitors are efficient in most of these patients, except for those with T315I mutation. We present an overall review of chronic myeloid leukemia, with emphasis on the progress in its treatment.

Keywords: Leukemia, myelogenous, chronic, BCR-ABL positive / therapy; Protein kinase inhibitors/therapeutic use; Drug resistance

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) constitui uma desordem mieloproliferativa, que se caracteriza pela presença de uma mutação adquirida, a qual afeta a célula tronco hematopoiética.

A LMC representa cerca de 20% das leucemias do adulto e ocorre com a mesma frequência ao redor do mundo. Sua incidência anual é de 1,6 casos/100.000 habitantes/ano, havendo um discreto predomínio masculino (1,4/1,3), com mediana de idade à apresentação de 55 anos. Menos de 10% dos casos ocorrem em pacientes com menos de 20 anos⁽¹⁾.

Há maior incidência da LMC em sobreviventes da bomba atômica durante a Segunda Guerra Mundial, assim como em pacientes submetidos à radioterapia para tratamento de doenças oncológicas. Apesar dessa provável relação causal entre LMC e radiação ionizante, a maioria dos casos parece ser esporádica, não havendo fator predisponente.

FISIOPATOLOGIA

Em 1960, um pequeno cromossomo foi identificado em pacientes com LMC⁽²⁾. Pela primeira vez na história da Medicina, foi descrita a associação entre uma anormalidade cromossômica e uma doença oncológica. Posteriormente, demonstrou-se que essa alteração cromossômica era resultado de uma translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22)(q34;q11), sendo denominado cromossomo Filadélfia (Ph). Presente em 95% dos pacientes com LMC, o cromossomo Ph resulta da translocação balanceada entre o gene ABL (*Abelson Murine Leukemia*) localizado no cromossomo 9, com o gene BCR (*breakpoint cluster region*) no cromossomo 22^(2,3). O gene híbrido resultante, o BCR-ABL, codifica uma proteína de fusão anormal que contém atividade tirosina quinase (TK) continuamente ativada na região ABL, sendo responsável pelo desenvolvimento da leucemia.

A partir da identificação da patogênese molecular da LMC, esforços têm sido feitos com o objetivo de identificar as vias de sinalização que influenciam a atividade TK do BCR-ABL, ligando essas vias às alterações características da LMC. Essas alterações incluem: aumento da pro-

¹ Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

² Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP), Brasil;

Autor correspondente: Patricia Weinschenker Bollmann – Centro de Oncologia e Hematologia - HIAE - Avenida Albert Einstein, 627/701 - Morumbi - CEP 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil - Tel.: (11) 2151-0240 - e-mail: patriciaawb@terra.com.br

Data de submissão: 24/1/2011 - Data de aceite: 5/5/2011

liferação celular (ativação da via RAS); diminuição da apoptose (via STAT5, hiperativação da molécula antiapoptótica BCLxl, inativação da molécula pró-apoptótica BAD via AKT); desregulação da citoadesão celular, havendo liberação prematura de células mieloides imaturas na circulação (efeito da CRKL); alterações na angiogênese; e aumento da instabilidade genética responsável pela progressão da doença^(4,5).

A descoberta dessa alteração molecular não apenas aprimorou o diagnóstico da LMC, mas possibilitou o desenvolvimento de terapia dirigida contra esse defeito molecular e, posteriormente, de métodos de monitoração de doença residual mínima⁽⁶⁾.

CURSO CLÍNICO

A LMC apresenta inicialmente uma fase crônica (FC) de duração variável, seguida de progressão para fase blástica (FB), precedida ou não por uma fase acelerada (FA). Cerca de 90% dos pacientes são diagnosticados em FC, sendo, destes, 20 a 45% assintomáticos. Apresentam leucocitose com desvio à esquerda, com células granulocíticas bem diferenciadas, e esplenomegalia. Quando sintomáticos, apresentam sintomas de hipercatabolismo (fadiga, perda ponderal, sudorese noturna e febre) e desconforto abdominal decorrente da esplenomegalia. Complicações trombóticas ou hemorragia ocorrem em menos de 5% dos casos em FC.

Os pacientes podem evoluir da FC para FB bruscamente ou passar por um período de transição, a FA acelerada⁽⁷⁾.

Diversas definições de FA foram descritas nos últimos 20 anos; as mais empregadas são as do *MD Anderson Cancer Center (MDACC)*, a da *International Blood and Marrow Transplantation (IBMTR)* e da Organização Mundial da Saúde (OMS)⁽⁸⁾. Em todas essas classificações, existem critérios objetivos, como o número de blastos, basófilos e presença de evolução clonal, além de critérios de características mais subjetivas, como leucocitose persistente e esplenomegalia não responsiva ao tratamento (Quadro 1).

Quadro 1. Comparação das três classificações da LMC em fase acelerada

Tipos de células	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	≥ 15	≥ 10	10 - 19
Blastos + promielócitos (%)	≥ 30	≥ 20	NA
Basófilos (%)	≥ 20	≥ 20	≥ 20
Plaquetas (/mm ³)	< 100.000	↑ ou ↓ persistente, independente do tratamento	< 100.000 ou > 1.000.000
Leucócitos (/mm ³)	NA	Diffícil controle	NA
Anemia	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
Esplenomegalia	NA	Em aumento	NA
Citogenética	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal

MDACC: MD Anderson Cancer Center; IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; NA: não se aplica.

Após período de 1 a 2 anos, a FA transforma-se em FB mieloide (70%), linfóide (20 a 30%) ou indiferenciada, caracterizada por infecções, sangramentos, falência de múltiplos órgãos, com sobrevida média de 3 a 6 meses sem tratamento⁽⁷⁾.

A transição da FC para os estágios mais avançados da doença não é bem compreendida, mas acredita-se ser decorrente da instabilidade genética. A proliferação celular induzida pelo BCR-ABL levaria à aquisição de anormalidades cromossômicas adicionais, conhecida com evolução clonal⁽⁹⁾.

FATORES PROGNÓSTICOS

Com o intuito de identificar precocemente pacientes em FC da doença que pudessem ter uma evolução desfavorável com terapia convencional, Sokal⁽¹⁰⁾, em 1984, desenvolveu um sistema para subclassificar pacientes com LMC em FC em três grupos em relação à sobrevida e de acordo com suas características clínicas e laboratoriais (contagem de plaquetas, tamanho do baço, idade e percentagem de blastos em sangue periférico). Escore prognóstico similar foi desenvolvido por Hasford et al.⁽¹¹⁾ utilizando como parâmetros idade, tamanho do baço, contagem em periférico de plaquetas, eosinófilos, basófilos e blastos. Ambos os escores são ainda hoje altamente reprodutíveis e aceitos como modelos prognósticos para pacientes em FC (Quadro 2).

Quadro 2. Escore de risco em leucemia mieloide crônica

Risco	Sokal	Sobrevida mediana (m)	Hasford	Sobrevida mediana (m)
Alto	< 0,8	60	≤ 780	98
Intermediário	0,8 - 1,2	30	781 - 1480	65
Baixo	> 1,2	24	> 1480	42

Link para cálculo on-line: www.roc.se/sokal.asp; www.pharmacoeipi.de
m = meses

TRATAMENTO

O tratamento da LMC passou por uma verdadeira revolução ao longo dos anos. A radioterapia paliativa esplênica, a partir do início do século 20, permaneceu como terapia padrão por mais de 50 anos. Em 1960, surgiu o bussulfan⁽¹²⁾ e, a seguir, a hidroxureia, que se mostrou superior em relação ao primeiro, provavelmente por ser melhor tolerada, havendo pequeno ganho de sobrevida⁽¹³⁾. Entretanto, nenhum desses agentes tinha a capacidade de induzir qualquer grau de negação do cromossomo Ph, sendo, assim, incapazes de alterar a história natural da doença.

Em 1980, verificou-se a eficácia do interferon-alfa (IFN-α) em estabelecer respostas hematológicas e citogenéticas, parciais ou completas, prolongando, desse modo, a sobrevida⁽¹⁴⁾. Gradativamente, o IFN-α substituiu a hidroxureia e o bussulfan no manuseio de pacientes em FC recém-diagnosticados⁽¹⁵⁾.

Ainda em 1980, surgem as primeiras experiências de transplante alogênico de célula tronco hematopoiética (TACTH) em LMC FC, constituindo a primeira modalidade curativa, com mortalidade relacionada ao transplante de 10 a 20% em um ano e sobrevida em cinco anos em torno de 60%⁽¹⁶⁾, com grande parte dos pacientes sem evidência de doença. Os pacientes que eventualmente recidivavam eram resgatados com sucesso por meio da infusão de linfócitos do doador, com ou sem quimioterapia prévia⁽¹⁷⁾. Tornou-se, então, evidente que o benefício obtido com TACTH na LMC é devido ao efeito enxerto *versus* leucemia, mediado pelos linfócitos do doador, embora o alvo específico desse efeito ainda não esteja completamente elucidado⁽¹⁸⁾. A partir de 1990, o TACTH torna-se o tratamento de escolha para pacientes com menos de 50 anos em FC, sendo o IFN, associado ou não a citarabina, reservado para os pacientes não elegíveis para TACTH⁽¹⁹⁾. A descoberta da oncoproteína BCR-ABL em 1986 permitiu, nos anos subsequentes, o desenvolvimento de uma nova droga, capaz de inibir a atividade da oncoproteína BCR-ABL⁽²⁰⁾. Denominada inicialmente STI571, hoje conhecida como imatinibe, revolucionou o tratamento da LMC.

A LMC passou, então, a ser o primeiro modelo de doença da chamada terapia-alvo. Embora o imatinibe não atue diretamente na base da patogênese da LMC impedindo a codificação de BCR-ABL, ele age competindo pelo sítio de ligação do ATP da tirosinoquinase, restaurando seu mecanismo de morte celular. Durante estudos realizados *in vivo* e *in vitro* por Druker et al., verificou-se que essa droga reduzia entre 92 a 98% o número de colônias BCR-ABL, mas sem inibir a formação de colônias normais⁽²¹⁾.

O imatinibe foi usado pela primeira vez em 1998 para tratar pacientes resistentes ao IFN⁽²²⁾. O sucesso resultante desse pequeno estudo levou ao desenvolvimento do estudo IRS (*International Randomized Study of Interferon and STI 571*), o qual demonstrou a superioridade do imatinibe 400 mg/d em relação à combinação de IFN e citarabina, nas taxas de resposta citogenética (RCg), sobrevida livre de eventos (SLE), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG)⁽²³⁾. A partir do ano 2000, o imatinibe se tornou o tratamento de primeira escolha para pacientes com LMC em FC, na dose de 400 mg/dia. Doses iniciais de 800 mg de imatinibe foram comparadas com 400 mg, pelo estudo TOPS⁽²⁴⁾. No estudo francês SPIRIT, a dose de 400 mg/d foi comparada a 600 mg/d⁽²⁵⁾. Apesar da observação de que pacientes recebendo doses maiores de imatinibe atingiam mais rapidamente resposta citogenética completa (RCgC), até o momento ainda não foi demonstrada vantagem de sobrevida.

A combinação de imatinibe 400 mg/d com IFN alfa-2b peguado foi feita em dois estudos em pacientes em FC e, apesar das taxas de RCgC e resposta molecular maior (RMM) serem superiores, a maioria dos pacientes descontinuou o IFN após um ano de tratamento^(25,26).

A partir do advento do imatinibe, novos critérios de resposta e monitoramento da doença surgiram com o objetivo de otimizar e padronizar o manuseio da LMC. Esses critérios são criados pelo grupo *Leukemia Net*⁽²⁷⁾, por meio de uma revisão crítica dos artigos relevantes da literatura e de reuniões de consenso.

DEFINIÇÃO DE RESPOSTA

Resposta hematológica completa (RHC) é definida por: plaquetas $\leq 450 \times 10^9/L$; leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$, com diferencial normal; basófilo $< 5\%$; e ausência de esplenomegalia.

A RCg pode ser completa (ausência de células Ph+), parcial (Ph presente em 1 a 35% das células), menor (Ph presente em 36 a 65% das células), mínima (Ph presente em 66 a 95% das células), ou sem resposta (Ph presente em mais 95% das células).

A RMM é definida pela redução de três logs dos transcritos de BCR-ABL e corresponde a BCR-ABL/ABL $\leq 0,1\%$ padronizado pela escala internacional⁽²⁸⁾; a resposta molecular completa (RMC) é definida pela ausência de transcritos BCR-ABL por RT-PCR e/ou nested PCR em duas amostras consecutivas (Quadro 3).

Quadro 3. Definição de resposta hematológica, citogenética e molecular, e monitorização

Resposta hematológica completa
<ul style="list-style-type: none"> • Plaquetas $\leq 450 \times 10^9/L$ • Leucócitos $\leq 10 \times 10^9/L$, com diferencial normal • Basófilo $< 5\%$ • Sem esplenomegalia
Monitorização: cada 2 semanas até resposta completa. Após, a cada 3 meses
Resposta citogenética
Completa: ausência de Ph
Parcial: Ph (+) em 1 - 35 % das células
Menor: Ph (+) em 36 - 65% das células
Mínima: Ph (+) em 66 - 95% das células
Sem resposta: $> 95\%$ das células com Ph (+)
Monitorização: ao diagnóstico, 3 meses, e a cada 6 meses, até RcyC; após, anualmente, sempre que houver falência no tratamento ou citopenias inexplicáveis
Resposta molecular
Completa: transcritos mRNA BCR-ABL indetectáveis por RT-PCR e/ou nested PCR em 2 amostras consecutivas
Maior: taxa de BCR-ABL/ABL $< 0,1\%$ padronizado pela escala internacional, correspondendo a redução de ≥ 3 logs dos transcritos BCR-ABL
Monitorização: cada 3 meses até RMM ser atingida e confirmada; após, a cada 6 meses
A análise mutacional deverá ser realizada nos casos de falência, resposta subótima ou aumento do número de transcritos, antes da mudança do ITK

Ph: cromossomo Filadélfia; RT-PCR: reação de polimerase em cadeia em tempo real; ITK: inibidor tirosinoquinase.

Com base no grau de resposta hematológica, citogenética e molecular, e no tempo necessário para a resposta ser atingida, a resposta ao imatinibe pode ser definida como ótima, subótima ou falência (Quadro 4). A resposta ótima significa que não há

Quadro 4. Definição resposta ao imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica precoce

Resposta	3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Ótima	RHC < RCg menor	RCgP	RCgC	RMM
Subótima	Sem RCg	< RCgP	RCgP	< RMM
Falha	Sem RHC	Sem RCg	< RCgP	< RCgC

RHC: resposta hematológica completa; RCgP: resposta citogenética parcial; RCgC: resposta citogenética completa; RMM: resposta molecular maior; falha: em qualquer tempo se perda da RH, perda da RCgC ou presença de mutação.

indicação de mudança na terapia, com provável aumento da sobrevida, a qual é projetada próxima dos 100% após 6 a 7 anos; se subótima, significa que o paciente ainda apresenta benefício com a manutenção do tratamento, mas poderia ser elegível para tratamento alternativo; em falência, significa que uma evolução favorável é improvável e o paciente deve receber outro tratamento, desde que disponível e aplicável. Essas definições de resposta ainda podem ser moduladas por fatores de prognósticos que podem afetar de maneira adversa a resposta da terapia e que, assim, requerem uma monitorização mais cuidadosa, como, por exemplo, pacientes alto risco de Sokal, que apresentem evolução clonal ao diagnóstico, pacientes que não obtenham RMM aos 12 meses ou ainda naquele em que há aumento dos transcritos BCR-ABL.

Com o surgimento dos inibidores de tirosina quinases (ITK) de segunda geração, fez-se necessária a definição, ainda que provisória, de novos critérios de resposta⁽²⁷⁾ (Quadro 5).

Quadro 5. Definição resposta aos inibidores de tirosina quinases de segunda geração (como terapia segunda linha) em pacientes com leucemia mieloide crônica em fase crônica intolerantes ou resistentes a imatinibe

Resposta	3 meses	6 meses	12 meses
Subótima	RCg menor	RCgP	< RMM
Falência	Sem RCg Novas mutações	RCg mínima Novas mutações	RCgP Novas mutações

RCg: resposta citogenética; RCgP: resposta citogenética parcial; RMM: resposta molecular maior.

MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA AO TRATAMENTO

A monitorização de resposta ao imatinibe requer hemograma, citogenética e quantificação dos transcritos de BCR-ABL⁽²⁷⁾ (Quadro 3). O hemograma deve ser realizado a cada 2 semanas, até se que se obtenha resposta completa e, após, a cada 3 meses. A citogenética deve ser realizada ao diagnóstico, com 3 meses e a cada 6 meses, até RCgC, e, após, anualmente e sempre

que houver falência no tratamento ou citopenias inexplicáveis. Os transcritos de BCR-ABL devem ser quantificados pela técnica de RT-PCR a cada 3 meses até ser atingida e confirmada a RMM.

A análise mutacional deve ser realizada nos casos de falência, resposta subótima ou aumento do número de transcritos, antes da mudança do ITK.

O seguimento de 8 anos do estudo IRIS demonstra taxa de RCgC em 83% dos pacientes, com projeção em 8 anos de SLE e SG de 81 e 85%, respectivamente⁽²⁹⁾. Entretanto, apesar desses resultados, cerca de 1/3 dos pacientes não apresentaram uma evolução favorável: 17% dos pacientes nunca atingiram RCgC; 15% obtiveram RCgC, mas perderam durante evolução; e 5% apresentaram intolerância ao imatinibe, sendo necessárias novas estratégias^(29,30).

A resistência ao imatinibe pode ser primária ou secundária. Na primária, o paciente nunca apresentou resposta desde o início do tratamento, enquanto que, na resistência secundária, o paciente inicialmente apresenta resposta, porém esta é perdida ao longo da evolução. Os mecanismos de resistência podem ser dependentes ou não do BCR-ABL. Os dependentes do BCR-ABL incluem amplificação da sequência ABL e pontos de mutação na molécula ABL, que alteram sua conformação e dificultam a ligação com imatinibe^(31,32). Os mecanismos de resistência independentes ABL e, assim, responsáveis pela resistência primária ao imatinibe, incluem: efluxo da droga por meio da expressão glicoproteína P, embora não se saiba precisamente se esse mecanismo é clinicamente relevante; baixa atividade do transportador celular hOCT-1⁽³³⁾; ligação do imatinibe com glicoproteína ácida-1 (GPA)⁽³⁴⁾, o que reduz sua atividade; ativação de outras vias de sinalização, como, por exemplo Ras/Raf/Mek kinase, Src⁽³⁵⁾.

Entre os mecanismos de resistência, pontos de mutação no oncogene BCR-ABL representam a causa mais comum, ocorrendo entre 35 a 70% dos pacientes com resistência secundária⁽³⁶⁾. Com o intuito de resgatar os pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe, surgem os ITK de segunda geração.

ITK de segunda geração

Dasatinibe

O dasatinibe, um derivado da piperazinila, possui potência inibitória contra quinases Src e ABL, incluindo conformação ativa do BCR-ABL, e a maioria das formas mutadas, com exceção à mutação T315I^(37,38). Em 2006, o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia foi aprovado para tratamento de pacientes com LMC EM FC, FA e FB e em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe.

No estudo START-R, pacientes que falharam a 400 e 600 mg de imatinibe foram randomizados, 2:1 para dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia ou 800 mg de imatinibe. Após 2 anos, a RCg maior foi 53% no braço dasatinibe e 33% para alta dose de imatinibe. Dasatinibe também se mostrou superior em relação à RCgC (44 *versus* 18%) e na RMM (29 *versus* 12%)⁽³⁹⁾.

Estudo prospectivo randomizou quatro diferentes posologias de dasatinibe, identificando que a dose de 100 mg uma vez ao dia mostrou-se efetiva e melhor tolerada em relação às demais posologias para pacientes em FC⁽⁴⁰⁾.

Pacientes em FC intolerantes ao imatinibe apresentaram taxas de RCg maior e RCgC de 76 e 75%, respectivamente, em um estudo, e de 71 e 63%, respectivamente, em outro estudo^(41,42). Pacientes em FC resistentes ao imatinibe apresentaram taxas de RCg maior e RCgC de 51 e 40%, respectivamente, em um estudo, e de 50 e 36%, respectivamente, em outro estudo⁽⁴⁰⁻⁴²⁾.

A mediana de tempo para atingir resposta foi de 5,5 meses⁽⁴³⁾, com resposta mantida por 2 anos para pacientes em FC, com SLP de 80% e SG 90%.

Um estudo multinacional randomizou 519 pacientes com LMC EM FC recém-diagnosticados para receber dasatinibe na dose de 100 mg uma vez ao dia ou imatinibe 400 mg uma vez ao dia. Após um seguimento de 12 meses, o dasatinibe mostrou-se superior em relação à taxa de RCgC (77 *versus* 66%, $p = 0,007$) e em relação à taxa de RMM (46 *versus* 28%, $p < 0,0001$). As respostas foram atingidas mais precocemente com dasatinibe (46 *versus* 28%, $p < 0,0001$). A taxa de progressão para FA foi menor no braço do dasatinibe (1,9 *versus* 3,5%). O perfil de toxicidade foi semelhante⁽⁴⁴⁾.

Entre os eventos adversos do dasatinibe, destaca-se a mielotoxicidade, sendo graus 3 e 4 em 21% neutropenia, 19% trombocitopenia e 10% de anemia. Efeitos adversos não hematológicos, todos graus 1 ou 2, incluem: derrame pleural (10%), diarreia (17%), rash cutâneo (11%) e cefaleia (12%)⁽⁴⁵⁾. Recentemente, dasatinibe foi aprovado na dose de 100 mg uma vez ao dia para pacientes em FC, resistentes ou intolerantes ao imatinibe⁽⁴⁵⁾, e 140 mg uma vez ao dia para pacientes em FA ou CB⁽⁴⁵⁾. Estudos demonstram taxas de respostas semelhantes, com perfil de toxicidade mais favorável, principalmente em relação ao derrame pleural^(46,47), na posologia de uma vez ao dia.

Nilotinibe

Nilotinibe, um derivado da aminopirimidina, inibe a atividade TK do BCR-ABL, PDGF, c-kit, e a maioria das formas mutadas do ABL, exceção feita à mutação T315I, sendo mais potente e seletivo que imatinibe⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. Liga-se apenas BCR-ABL na sua conformação inativa.

Em 2007, o nilotinibe foi aprovado para tratamento de pacientes com LMC em FC resistentes ou intolerantes ao imatinibe e pacientes em FA da doença, na dose de 400 mg duas vezes ao dia. Bem tolerado, as anormalidades laboratoriais mais comuns graus 3 e 4 são: elevação da lipase (17%), hipofosfatemia (16%), hiperglicemia (12%) e elevação da bilirrubina total (8%). As alterações hematológicas graus 3 e 4 foram neutropenia (31%), plaquetopenia (31%) e anemia (10%). Derrame pleural ou pericárdico graus 3 e 4 ocorreram em menos de 1%⁽⁵⁴⁾.

O estudo LMC-CP demonstra a o efeito do nilotinibe em 321 pacientes em FC imatinibe resistentes (30%) ou intolerantes (70%) com um seguimento mínimo de 19 meses. Respostas obtidas revelaram taxa de RCg maior em 59% atingida com mediana de 2,8 meses e RCgC em 44% dos pacientes com mediana de 3,3 meses. As respostas foram duradouras após 24 meses (RCg mantida em 78% e RCgC em 83%). Após 2 anos de seguimento, 59% dos pacientes descontinuaram nilotinibe devido à progressão (27%) ou por efeito adverso (15%)⁽⁵⁴⁾.

Um estudo envolveu 137 pacientes em FA imatinibe resistentes (80%) ou intolerantes a imatinibe (20%) com seguimento mínimo de 11 meses. As respostas foram: RHC de 31% com mediana de tempo de 1 mês para sua obtenção; RCg maior em 32% com mediana de 2,8 meses, e RCgC 20% dos pacientes, sendo que 70% destes pacientes permanecem com RCgC com 24 meses de seguimento e com SG 67% após 2 anos⁽⁵⁵⁾.

O emprego do nilotinibe em pacientes com LMC em FC recém-diagnosticados foi testado por meio de estudo multicêntrico que randomizou pacientes com LMC em FC recém-diagnosticados para receber imatinibe 400 mg, nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia ou nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia.

Após 12 meses, as taxas de RMM para nilotinibe (44% na dose 300 mg e 43% para dose de 400 mg) foram praticamente o dobro para imatinibe (22%; $p < 0,001$). As taxas de RCgC em 12 meses foram maiores para nilotinibe (80% na dose de 300 mg e 78% na dose de 400 mg) em relação ao imatinibe (65%; $p < 0,001$). Houve redução significativa na SLP com o nilotinibe⁽⁵⁶⁾.

Novos agentes

Bosutinibe (SKI606), inibidor 30 vezes mais potente que imatinibe, inibe TK Src/Abl. Estudo em fase I estabeleceu que a dose de 500 mg ao dia demonstrou ser eficaz. O estudo fase II em pacientes com FC que falharam ao imatinibe e aos ITK de segunda geração está em andamento.

Dados preliminares evidenciam que, entre os 69 pacientes resistentes a imatinibe, 81% atingiram RHC, 45% RCg maior, incluindo 32% RCgC. O tratamento

foi bem tolerado, sendo os efeitos adversos mais comuns os gastrintestinais⁽⁵⁶⁾.

Novos ITK estão sendo desenvolvidos⁽⁵⁷⁾, ainda em estudos fase I, com atividade sobre a mutação T315I, como o AP24534⁽⁵⁸⁾; inibidores da aurora quinase como: PHA-739358 PHA-739358 (Nerivano Medical Sciences, Milan, Italy)⁽⁵⁸⁾, KW-2449 (Kyowa Hakko Kirin Pharma, Tokyo, Japan)⁽⁵⁸⁾, ambos com ação sobre mutação T315I.

A homoharringtonina (ChemGenex, Victoria, Austrália), um modulador da apoptose, foi testado em todas as fases da LMC em pacientes resistentes a imatinibe e em outros resistentes a ITK de segunda geração, com ação sobre a mutação T315I. Resultados preliminares de estudos em fase II mostraram respostas hematológicas e citogenéticas, com desaparecimento do clone T315I em 60% dos pacientes que puderam ser avaliados⁽⁵⁸⁾. DCC-2036 (Deciphera, Lawrence, Kansas), um inibidor de multi-TK, não via ATP, com ação sobre a mutação T315I em estudo fase I, mostrou atividade significativa sobre células Ph +⁽⁵⁸⁾

Recomendações de tratamento LMC segundo a *Leukemia Net*

Imatinibe 400 mg/dia constitui o tratamento padrão para LMC em FC. O IFN é o agente de escolha durante a gestação ou em pacientes de baixo risco que apresentam comorbidades ou façam uso de outras medicações que tornam o uso de imatinibe inapropriado.

Em pacientes intolerantes ao imatinibe, as escolhas são dasatinibe ou nilotinibe. A opção de qual agente utilizar deve se basear no *status* mutacional do paciente e de acordo com as comorbidades que o paciente possa apresentar. Pacientes que apresentam falência com imatinibe, particularmente perda de resposta hematológica, devem receber nilotinibe ou dasatinibe. Para os pacientes com resposta subótima, não há, até o momento evidência sólida de que a mudança do tratamento traz benefício, mas há as opções de aumentar a dose de imatinibe ou trocar por ITK de segunda geração.

Recomenda-se alotransplante para pacientes em FA, CB ou com mutação T315I e para pacientes que falharam aos ITK de segunda geração. Eventualmente, pode-se considerar em pacientes com resposta subótima aos ITK de segunda geração, principalmente se pertencerem ao grupo de alto risco.

Pacientes em FA ou CB virgens de tratamento devem receber alotransplante, se elegíveis, após tratamento inicial com 600 a 800 mg/dia de imatinibe ou aos ITK de segunda geração se resistentes ao imatinibe. O tratamento com ITK eficaz não deve ser descontinuado e não devem ser reduzidas as doses abaixo das padronizadas na ausência de efeitos adversos significativos.

CONCLUSÃO

A evolução no entendimento da biologia da LMC proporcionou o desenvolvimento de terapia-alvo altamente efetiva, que revolucionou o tratamento da LMC, mudando sua história natural. Pacientes em FC, diferente de 10 a 15 anos atrás, possuem uma expectativa de longa sobrevida com imatinibe.

Os ITK de segunda geração são eficazes na maioria dos pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Entretanto, não são eficazes em uma parcela de pacientes devidos a outros mecanismos, incluindo a mutação T315I, representando, ainda um desafio.

A melhor compreensão dos mecanismos de resistência, assim como o desenvolvimento de novas moléculas, contribuirá para o aprimoramento ainda maior do tratamento da LMC.

REFERÊNCIAS

1. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(3):569-84
2. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia [abstract]. *Science.* 1960;132(3438):1497.
3. Geary CG. The story of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 2000;110(1):2-11.
4. Melo JV, Deininger MW. Biology of chronic myelogenous leukemia—signaling pathways of initiation and transformation. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2004;18(3):545-68, vii-viii.
5. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2000;96(10):3343-56.
6. Tefferi A, Dewald GW, Litzow ML, Cortes J, Mauro MJ, Talpaz M, et al. Chronic myeloid leukemia: current application of cytogenetics and molecular testing for diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2005;80(3):390-402.
7. Georgii A, Buesche G, Kreft A. The histopathology of chronic myeloproliferative diseases. *Baillieres Clin Haematol.* 1998;11(4):721-49.
8. Cortes JE, Talpaz M, OBrien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer.* 2006;106(6):1306-15.
9. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med.* 1999;131(3):207-19.
10. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, Tura S, Gomez GA, Robertson JE, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood.* 1984;63(4):789-99.
11. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(11):850-8.
12. Galton DA. Myleran in chronic myeloid leukaemia; results of treatment. *Lancet.* 1953;264(6753):208-13.
13. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford J, Kolb HJ, Pralle H, Hossfeld DK, et al. Randomized comparison of interferon-alpha with busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood.* 1994;84(12):4064-77.
14. Interferon alfa-2a as compared with conventional chemotherapy for the treatment of chronic myeloid leukemia. The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 1994;330(12):820-5.

15. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(17):1065-9.
16. 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:S5-6.
17. Goldman JM, Majhail NS, Klein JP, Wang Z, Sobocinski KA, Arora M, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol.* 2010;28(11):1888-95.
18. Collins RH Jr, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giral S, Champlin R, et al. Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):433-44.
19. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(17):1065-9.
20. Druker BJ, Lydon NB. Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. *J Clin Invest.* 2000;105(1):3-7.
21. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Ohno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med.* 1996;2(5):561-6.
22. 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.
23. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, Cornelissen JJ, Fischer T, Hochhaus A, Hughes T, Lechner K, Nielsen JL, Rousselot P, Reiffers J, Saglio G, Shepherd J, Simonsson B, Gratwohl A, Goldman JM, Kantarjian H, Taylor K, Verhoef G, Bolton AE, Capdeville R, Druker BJ; IRIS Investigators. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2003;348(11):994-1004.
24. Baccarani M, Druker BJ, Cortes-Franco J, Hughes TP, Kim DW, Pane F, et al. 24 months update of the TOPS study: a phase III, randomized, open-label study of 400mg/d (SD-IM) versus 800mg/d (HD-IM) of imatinib mesylate (IM) in patients (Pts) with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) [abstract]. *Blood.* 2009; 114(22):142-3.
25. Guilhot F, Preudhomme C, Guilhot J, Mahon FX, Nicolini FE, Rigual-Huguet F, et al. Significant higher rates of undetectable molecular residual disease and molecular responses with pegylated form of interferon $\alpha 2a$ in combination with imatinib (IM) for the treatment of newly diagnosed chronic phase (CP) Chronic myeloid leukaemia (CML) Patients (pts): confirmatory results at 18 months of part 1 of the spirit phase III randomized trial of the French CML Group (FI LMC) [abstract]. *Blood.* 114(22):144.
26. Palandri F, Iacobucci I, Castagnetti F, Testoni N, Poerio A, Amabile M, Breccia M, Intermesoli T, Iuliano F, Rege-Cambrin G, Tiribelli M, Miglino M, Pane F, Saglio G, Martinelli G, Rosti G, Baccarani M; GIMEMA Working Party on CML. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica.* 2008;93(5):770-4.
27. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, Cervantes F, Deininger M, Gratwohl A, Guilhot F, Hochhaus A, Horowitz M, Hughes T, Kantarjian H, Larson R, Radich J, Simonsson B, Silver RT, Goldman J, Hehlmann R; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J Clin Oncol.* 2009;27(35):6041-51.
28. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood.* 2008;111(4):1774-80.
29. Deininger M, O'Brien S, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib [abstract]. *Blood.* 2009;114(22):462.
30. de Lavallade H, Apperley JF, Khorashad JS, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Imatinib for newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia: incidence of sustained responses in an intention-to-treat analysis. *J Clin Oncol.* 2008;26(20):3358-63.
31. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science.* 2001;293(5531):876-80.
32. O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood.* 2007;110(7):2242-9.
33. White DL, Saunders VA, Dang P, Frede A, Eadie L, Soverini S, et al. CML patients with low OCT-1 activity achieve better molecular responses on high dose imatinib than on standard dose. Those with high OCT-1 activity have excellent responses on either dose: a TOPS correlative study [abstract]. *Blood.* 2008; 112(11):1093-4.
34. Gambacorti-Passerini C, Barni R, le Coutre P, Zucchetti M, Cabrita G, Cleris L, et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in the in vivo resistance of human BCR-ABL(+) leukemic cells to the abl inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(20):1641-50.
35. Meyn MA 3rd, Wilson MB, Abdi FA, Fahey N, Schiavone AP, Wu J, et al. Src family kinases phosphorylate the Bcr-Abl SH3-SH2 region and modulate Bcr-Abl transforming activity. *J Biol Chem.* 2006;281(41):30907-16.
36. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia.* 2006;20(10):1767-73.
37. Shah NP, Tran C, Lee FY, Chen P, Norris D, Sawyers CL. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science.* 2004;305(5682):399-401.
38. Tokarski JS, Newitt JA, Chang CY, Cheng JD, Wittekind M, Kiefer SE, et al. The structure of Dasatinib (BMS-354825) bound to activated ABL kinase domain elucidates its inhibitory activity against imatinib-resistant ABL mutants. *Cancer Res.* 2006;66(11):5790-7.
39. Kantarjian H, Pasquini R, Levy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlag N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R) [abstract]. *Cancer.* 2009;115(18):4136-7.
40. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(19):3204-12.
41. Hochhaus A, Kantarjian HM, Baccarani M, Lipton JH, Apperley JF, Druker BJ, et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood.* 2007;109(6):2303-9.
42. Hochhaus A, Baccarani M, Deininger M, Apperley JF, Lipton JH, Goldberg SL, et al. Dasatinib induces durable cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase with resistance or intolerance to imatinib. *Leukemia.* 2008;22(6):1200-6.
43. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, Cortes J, Stone R, Niederwieser D, 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) [abstract]. *Blood.* 2008;112(11):172.
44. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260-70.

45. Shah NP, Kim DW, Kantarjian HM, Rousselot P, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Dasatinib 50 mg or 70 mg BID compared to 100 mg or 140 mg QD in patients with CML in chronic phase (CP) who are resistant or intolerant to imatinib: one-year results of CA180034 [abstract]. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S): Abstract 7004.
46. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, DiPersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. *Blood*. 2009;113(25):6322-9.
47. Larson RA, Ottmann OG, Shah NP, Lilly M, Reiffers J, Charbonnier A, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) has equivalent efficacy and improved safety compared with 70 Mg twice daily (BID) in patients with imatinib-resistant or -intolerant Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph + ALL): 2-year data from CA180-035. *Blood*. 2008;112(11):1006-7.
48. Weisberg E, Manley PW, Breitenstein W, Brügger J, Cowan-Jacob SW, Ray A, et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant Bcr-Abl. *Cancer Cell*. 2005;7(2):129-41.
49. Golemovic M, Verstovsek S, Giles F, Cortes J, Manshour T, Manley PW, et al. AMN107, a novel aminopyrimidine inhibitor of Bcr-Abl, has in vitro activity against imatinib-resistant chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res*. 2005;11(13):4941-7.
50. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, Bhalla K, O'Brien S, Wassmann B, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2542-51.
51. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, 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):3540-6.
52. Plosker GL, Robinson DM. Nilotinib. *Drugs*. 2008;68(4):449-59; discussion 460-1.
53. Deininger MW. Nilotinib. *Clin Cancer Res*. 2008;14(13):4027-31.
54. Kantarjian H, Giles F, Bhalla K, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes [abstract]. *Blood*. 2009;114(22):464.
55. Hochhaus A, Giles F, Apperely J, Ossenkoppele G, Wang J, Gallagher NJ, et al. Nilotinib in chronic myeloid leukemia patients in accelerated phase (CML-AP) with imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results of a phase 2 study [abstract]. *Haematologica*. 2009;94(Suppl 2):256.
56. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, Pasquini R, Clark RE, Hochhaus A, Hughes TP, Gallagher N, Hoenekopp A, Dong M, Haque A, Larson RA, Kantarjian HM; ENESTnd Investigators. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010;362(24):2251-9.
57. Cortes J, Kantarjian HM, Kim DW, Khoury HJ, Turkina AG, Shen ZX, et al. Efficacy and safety of bosutinib (SKI-606) in patients with chronic phase (CP) Ph plus chronic myelogenous leukemia (CML) with resistance or intolerance to imatinib [abstract]. *Blood*. 2008;112(11):401.
58. Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:461-76.