

Artigo / Article

Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação

Chronic Myeloide Leukemia: natural history and classification

Teresa Cristina Bortolheiro¹Carlos S. Chiattonne²

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC), cuja incidência é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes por ano, corresponde de 15% a 20% das leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. A doença evolui em três fases: crônica, acelerada e aguda. Na fase crônica (FC) ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (fase acelerada - FA) e progride para uma leucemia aguda (crise blástica - CB). Nesse artigo discutimos a história natural e as definições das fases da doença, de acordo com os critérios mais utilizados. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008; **30**(Supl.1):3-7.

Palavras-chave: LMC; classificação; fase crônica; fases avançadas; fatores prognósticos; evolução da doença.

Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica é uma doença mieloproliferativa crônica clonal, caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph), que resulta da translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, gerando a proteína híbrida BCR-ABL, com atividade aumentada de tirosino quinase. A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade desencadeia liberação de efetores da proliferação celular e inibidores da apoptose, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da LMC. A descoberta dessa alteração molecular não apenas aprimorou o diagnóstico da LMC mas possibilitou o desenvolvimento de terapia dirigida contra esse defeito molecular e, posteriormen-

te, de métodos de monitoração de doença residual mínima (DRM).¹

A incidência da LMC é de um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano e representa aproximadamente 15% de todas as leucemias. A mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos.¹ Nos últimos anos, houve diminuição do número de pacientes com idade superior a 60 anos, provavelmente porque muitos dos relatos da literatura são de estudos clínicos, que geralmente excluem pacientes mais idosos. Casuísticas nacionais mostram que a mediana de idade é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional. No estudo da Santa Casa de São Paulo,² em pacientes com LMC resistentes ou refratários ao interferon alfa (IF α), a mediana de idade ao diagnóstico foi de 40 anos. Casuísticas nacionais, dos anos de 2005 e 2006, mostram

¹Professora Assistente da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo-SP.

²Professor Titular da Disciplina de Hematologia e Oncologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo-SP.

Correspondência: Carlos Sergio Chiattonne

Rua Pombal, n° 314 – Sumaré

01253-010 – São Paulo-SP – Brasil

Tel.: (11) 2176-7256

E-mail: carlos.chiattonne@terra.com.br

mediana de idade ao diagnóstico dos pacientes com LMC entre 40 e 46 anos.³⁻⁶ Apenas um estudo⁷ mostrou mediana de idade de 50 anos.

Embora a doença seja relacionada à presença de uma única alteração gênica, o quadro clínico é heterogêneo, tanto na apresentação clínica quanto na evolução.^{8,9}

Classicamente, a doença evolui em três fases: crônica (FC), acelerada (FA) e crise blástica (CB).¹⁰

Na FC ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação, sendo a doença facilmente controlada. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (FA) e progride para uma leucemia aguda ou CB.¹⁰

Fase crônica

Ao diagnóstico, cerca de 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos. A apresentação clínica clássica é de esplenomegalia volumosa, hepatomegalia e leucocitose com desvio à esquerda.¹¹

O sangue periférico tem, caracteristicamente, desvio à esquerda com predomínio de granulócitos neutrófilos, havendo aparecimento de células granulocíticas mais imaturas como mieloblasto, promielócito, mielócito e metamielócito. A maioria dos pacientes têm basofilia e eosinofilia.¹¹ Pode haver discreto aumento de monócitos e podem ser vistos, ocasionalmente, eritroblastos e núcleos ou fragmentos de megacariócitos no sangue periférico.^{10,11}

Ao diagnóstico, a hemoglobina pode ser normal ou pode haver discreta anemia, e o número de plaquetas é geralmente normal ou elevado, havendo plaquetopenia ao diagnóstico em 5% dos casos.¹¹ Caracteristicamente, a fosfatase alcalina intraleucocitária é baixa em 90% dos pacientes na fase crônica, elevando-se na FA e na CB.¹¹

Alguns autores descrevem diferenças na apresentação clínica, relacionadas à alteração molecular presente. Pa-

cientes com proteína BCR-ABL p210 têm o quadro clássico de apresentação clínica, enquanto o pequeno número de pacientes que apresentam proteína BCR-ABL p190 têm maior número de monócitos, e pacientes com BCR-ABL p230 têm a rara variante neutrofílica.¹⁴ A medula óssea é intensamente hiperclular, com predomínio de granulócitos e relação grânulo-eritroblástica acima de 10:1. O número de megacariócitos pode ser normal ou aumentado, sendo geralmente de tamanho menor que o normal e hipolobulados. Habitualmente não se observa displasia na fase inicial da doença.¹¹

É importante biopsiar a medula óssea ao diagnóstico para avaliar a presença de fibrose, que é pouco freqüente nessa fase, mas pode surgir com a progressão da doença. A reticulina está aumentada em 40% dos pacientes ao diagnóstico e, geralmente, está relacionada à hiperplasia megacariocítica, acentuada esplenomegalia e maior intensidade de anemia.^{10,11}

Após um período de tempo, que pode variar de três a cinco anos,^{11,13,14} a LMC evolui da fase crônica para um período de doença mais avançada e de difícil controle, chamado de FA, e desta para a CB. Algumas vezes pode ocorrer a evolução da FC diretamente para a CB.

Fases avançadas

Os critérios que definem as fases avançadas da LMC variam na literatura e ainda permanecem motivo de controvérsia, apesar da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) que define critérios para as três fases da doença (Tabela 1).¹² Quando a doença não é controlada, ocorre a evolução para FA e, posteriormente, transformação em CB.

Fase acelerada

Diversas definições de FA foram descritas nos últimos vinte anos. As mais populares (Tabela1) são as do M.D. Anderson Cancer Center (MDACC),¹² usada em estudos com interferon alfa e em estudos com imatinibe, a classificação da International Blood and Marrow Transplantation (IBMTR) e

Tabela 1. Comparação das três classificações da leucemia mielóide crônica em fase acelerada

	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	≥ 15	≥ 10	10-19
Blastos + Promielócitos (%)	≥ 30	≥ 20	NA
Basófilos (%)	≥ 20	≥ 20	≥ 20
Plaquetas (/mm ³)	< 100.000	Aumento ou diminuição persistente independente do tratamento	<100.000 ou >1.000.000
Leucócitos (/mm ³)	NA	Difícil controle	NA
Anemia	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
Esplenomegalia	NA	Em aumento	NA
Citogenética	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal
Outros	NA	Sarcoma granulocítico, fibrose	Proliferação de megacariócitos, fibrose

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

a classificação da OMS. Em todas essas definições, existem critérios objetivos, como o número de blastos, basófilos e presença de evolução clonal, e outros de características mais subjetivas, como leucocitose persistente e esplenomegalia não responsiva ao tratamento.

Poucos estudos realizados com inibidores da tirosina quinase utilizaram a classificação da OMS para FA. Um estudo de Cortes *et al*, de 2006,¹² com pacientes tratados apenas com imatinibe, classificados de acordo com os critérios do MDACC no momento da admissão no estudo, reclassificou-os conforme critérios da OMS e comparou a evolução destes pacientes e as taxas de resposta citogenética e sobrevivência com as duas classificações. Nesse estudo,¹² dos 809 pacientes avaliados, 78 (10%) mudaram de fase com a reclassificação de acordo com a OMS. As taxas de resposta citogenética completa (RCC) aumentaram em pacientes em FC reclassificados conforme a OMS e o mesmo ocorreu com a sobrevivência global. Na FA não houve alteração nas taxas de RCC e sobrevivência. Pacientes com porcentagem de blastos entre 20% a 29%, considerados em CB pela classificação da OMS, tiveram resposta citogenética e sobrevivência significativamente melhores, quando comparados com pacientes com blastos $\geq 30\%$.¹²

Baseado nesses resultados, o grupo do MDACC propõe novos critérios para classificação de FA e CB (Tabela 2), com o argumento de que as classificações anteriores foram feitas antes do advento dos inibidores da tirosina quinase e antes do imatinibe ser adotado como terapia de primeira linha para pacientes com LMC.¹² Vários estudos fizeram a mesma comparação entre classificações diferentes, observando mudanças no prognóstico, embora o número de pacientes que mudaram de fase seja pequeno para que se possam tirar conclusões adequadas.

Alguns autores prevêem que a FA se tornará cada vez mais infreqüente na era dos inibidores da tirosina quinase. De fato, o conceito de FA tem mudado desde que os estudos dessas drogas se iniciaram. Alguns autores não mais consideram a evolução clonal ao diagnóstico como definição de FA. O mesmo ocorre com a falha na resposta ao tratamento e com a presença de fibrose na medula óssea.^{12,15}

A maioria dos grupos classifica os pacientes em FA quando há evolução clonal, mas a classificação da OMS aceita que a evolução clonal é significativa de FA apenas quando surge no decorrer do tratamento e não ao diagnóstico.¹⁶ Quanto à falha na resposta ao tratamento inicial, nenhuma classificação específica tipo, tempo e dose do tratamento utilizado, o que torna esse parâmetro muito subjetivo.^{16,17}

Pacientes com LMC raramente são diagnosticados em FA e, com o sucesso dos inibidores da tirosina quinase, o número de pacientes que evoluem da FC para a FA tende a

Tabela 2. Critérios para definição de fase da leucemia mielóide crônica propostos pelo MDACC

<i>Fase crônica</i>	
Baixo risco:	<10% de blastos no sangue ou na medula óssea <20% de basófilos no sangue ou na medula óssea Evolução clonal ao diagnóstico
Alto risco:	Plaquetas > 1.000.000 /mm ³ antes do tratamento Evolução clonal surgida no decorrer do tratamento
<i>Fase acelerada</i>	
10% a 29% de blastos no sangue ou na medula óssea, Esplenomegalia persistente, Leucócitos > 100.000 /mm ³ ou plaquetas >1.000.000/mm ³ , apesar do tratamento Plaquetas <100.000/mm ³ , sem relação com o tratamento $\geq 20\%$ de basófilos no sangue ou na medula óssea Blastos + Promielócitos $\geq 30\%$	
<i>Crise Blástica</i>	
$\geq 30\%$ de blastos no sangue ou na medula óssea Doença extramedular	

MDACC: MD Anderson Cancer Center

reduzir drasticamente. Resultados publicados no estudo IRIS²⁰⁻²³ mostram que pacientes tratados com imatinibe em primeira linha evoluem para CB e FA em 1,5% dos casos no primeiro ano, 2,8% no segundo, 1,6% no terceiro, 0,9% no quarto e 0,6% no quinto ano. Mesmo com o surgimento do imatinibe, a sobrevivência de pacientes em FA é de apenas um a dois anos.²¹

Crise blástica

Na CB o quadro é mais exuberante e mais fácil de identificar, embora alguns pontos permaneçam controversos e pouco compreendidos. Um deles é quanto ao número de blastos, sugerindo alguns autores que se considere CB quando o número de blastos é $\geq 30\%$ ou quando a soma de promielócitos e blastos for $\geq 30\%$ (Tabela 1). A classificação da OMS determina que se considere CB quando o número de blastos for $\geq 20\%$. O estudo de Cortes *et al*¹² mostrou que pacientes com blastos entre 20% e 29% têm resposta citogenética e sobrevivência significativamente melhores que pacientes com número de blastos $\geq 30\%$. Nesse ponto, é importante lembrar que o número de blastos é uma variável contínua e que qualquer ponto de corte será sempre arbitrário.^{12,16,19}

As classificações geralmente não distinguem entre CB linfóide ou mielóide, mas esta certamente é uma variável importante do ponto de vista da biologia da doença.^{12,16,18} Em 70% dos casos de CB, a transformação é mielóide, e em 20% a 30%, linfóide, raramente bifenotípica ou bilinhagem, embora esse tipo de leucemia seja mais freqüente nas CB de LMC do que nas LMA de novo.^{10,18}

Na CB mielóide (CBM), a transformação pode ocorrer em múltiplas linhagens ou predominar em uma linhagem: mieloblástica, eosinofílica, basofílica, monocítica, megacarioblástica, eritroblástica ou combinação destas.^{10,18}

A CB linfóide (CBL) pode surgir subitamente, sem ser precedida pela FA, e nela geralmente não ocorre displasia e nem basofilia.^{10,11} A CBL é mais freqüentemente de célula B precursora ou comum, raramente de célula T.^{10,11} Anormalidades citogenéticas adicionais podem ocorrer meses antes da CB, sendo as mais freqüentes: +8 (34%), +Ph(31%), i(17q)(21%), +19(13%), -y (9%), +21 (7%), +17(6%), -7(5%).¹⁹

Aberrações moleculares têm sido descritas, como hipopressão MYC e EVII, mutação RAS e mutação e amplificação do BCR-ABL. Anormalidades do P53 são geralmente associadas com CBM e anormalidades RB1 com CBL ou megacarioblástica.^{16,19}

A patofisiologia da CB ainda não está totalmente elucidada, mas alguns modelos têm sido propostos nos últimos anos. Sabe-se que o BCR-ABL é direta ou indiretamente responsável pela progressiva instabilidade genômica e por mudanças epigenéticas que ocorrem na célula primordial ou numa célula mais madura na LMC.^{10,17,21} A intensidade da instabilidade genômica é proporcional à intensidade da atividade da quinase BCR-ABL.¹⁷ A célula primordial da LMC é a que responde mais tardiamente às terapias dirigidas ao ABL e, provavelmente, serve de reservatório para a progressão da LMC. A associação destas alterações leva à perda da capacidade de diferenciação e à evolução para uma doença mais agressiva.¹⁷

Conclusão

Frente às novas opções terapêuticas disponíveis atualmente para a LMC, é importante que sejam adotados critérios uniformes e menos subjetivos para classificação da doença, que possam ser usados em estudos clínicos com qualquer opção terapêutica. Uma opção viável é a sugerida pelo grupo do MDACC (Tabela 2).¹² A nova classificação da OMS, anunciada para 2008, talvez possa resolver algumas controvérsias, mas a identificação de características moleculares poderá estabelecer melhor a classificação e o prognóstico da LMC na era dos inibidores de tirosina quinase.

Abstract

Chronic myeloid leukemia (CML) is estimated at approximately 1 to 2 cases per 100,000 individuals and accounts for approximately 15% to 20% of all patients with leukemia. CML is a clonal disease characterized by balanced translocation between chromosomes 9 and 22 (Philadelphia chromosome). The resulting BCR-ABL gene has abnormal tyrosine kinase activity which stimulates cell growth and is responsible for the transformed phenotype of CML cells. The disease is characterized by a triphasic course that includes a chronic phase (CP), an accelerated phase (AP) and an acute or blastic phase (BP). Unless the disease is controlled or eliminated, patients progress to AP and BF in variable periods of time. Several staging classification systems are used for CML all of which were designed in the pre-imatinib era. In this article we discuss the natural history

of CML and phase definitions according to the most useful criteria. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(Supl.1):3-7.

Key words: CML; classification; staging; prognostic factors; disease progression.

Referências Bibliográficas

- 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.
- Bortolheiro TC. Avaliação de fatores prognósticos e das respostas hematológica, citogenética e molecular em pacientes com leucemia mielóide crônica tratados com mesilato de imatinibe. Tese de mestrado, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, 2007
- Lorand-Metze I, Pagnano KBB, Vieira VA, Delamain MT, Rossini MS, Metzke K. Fatores que influem na resposta citogenética com o uso do imatinibe em pacientes com leucemia mielóide crônica. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005; 27(Supl.2): abstr 365.
- Funke VAM, Medeiros CR, Lima DH, Setúbal DC, Bitencourt MA, Bonfim CM, et al. Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: study of 98 cases. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005;27(3):159-65.
- Campos MG, Arantes AM, Oliveira JSR, Chauffaille MLLF. Considerações sobre idade e perfil de apresentação em leucemia mielóide crônica. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006; 28(Supl.2): Abstr.452.
- Bandeira DMA, Melo MC, Freire CJ, Chee HC. Análise do perfil epidemiológico dos pacientes com leucemia mielóide crônica do hospital universitário Prof. Alberto Antunes no período de 1996 a 2005. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(Supl.2): Abstr.442.
- Hellwig TMC, Nachtigal G, Zago A, Faggion J, Beber FE, Almeida R, et al. Avaliações de variáveis sociodemográficas e clínicas dos pacientes com diagnóstico de leucemia mielóide crônica atendidos no Serviço de Oncohematologia do Hospital Escola UFPEL. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(Supl.2): Abstr.449.
- Gordon MY, Marley SB, Apperley JF, Marin D, Kaeda J, Szydlo R, et al. Clinical heterogeneity in chronic myeloid leukemia reflecting biological diversity in normal persons. *Br J Haematol.* 2003;424-9.
- Beutler E. Discrepancies between genotype and phenotype in hematology: an important frontier. *Blood.* 2001;98:2597-602.
- Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003;40(1):79-86.
- Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *N Engl J Med.* 2005; 353(5):498-507.
- Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderi 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.
- Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Luthra R, Giles F, Verstovsek S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood.* 2004; 104(7):1979-88.
- Melo JV, Hochhaus A, Yan XH, Goldman JM. Lack of correlation between ABL-BCR expression and response to interferon-alpha in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol.* 1996;92(3):684-6.

15. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, *et al*. Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood*. 2003;101(1):97-100.
16. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE. The biology of chronic myelogenous leukemia: implications for imatinib therapy. *Semin hematol*. 2007;44 (1Suppl 1):S4-S14.
17. Goldman JM, Melo JVM. Chronic myeloid leukemia – advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med*. 349;15: 1451-64.
18. Thiele J, Kvasnicka HM. A critical reappraisal of the WHO classification of the chronic myeloproliferative disorders. *Leuk Lymphoma*. 2006;47(3):381-96.
19. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96:3343-56.
20. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N *et al*; IRIS Investigators. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2408-17.
21. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, *et al*. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia-comparison with historic experience. *Cancer*. 2005;103(10):2099-108 (a).
22. Kantarjian HM, Bueso-Ramos CE, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Rios MB, *et al*. The degree of bone marrow fibrosis in chronic myelogenous leukemia is not a prognostic factor with imatinib mesylate therapy. *Leuk Lymphoma*. 2005;46(7):993-7 (b).
23. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F *et al*; 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 (c).

O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelos co-editores, Professor Ricardo Pasquini e Professor Cármino Antonio de Souza.

Avaliação: Co-editores e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.

Recebido: 03/03/2008

Aceito: 10/03/2008