

# RECOMENDAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO E MONITORIZAÇÃO DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÓNICA

António ALMEIDA, Isabel CASTRO, Jorge COUTINHO, Lurdes GUERRA,  
Herlander MARQUES, Ana Marques PEREIRA

## RESUMO

A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) é uma doença clonal com origem na célula estaminal, caracterizada pela expressão da proteína de fusão bcr-abl1 com actividade enzimática tirosina cinase desregulada.

Os inibidores da tirosina cinase (ITC), e em particular o imatinib, revolucionaram a terapêutica da LMC, tornando-se, na maioria dos casos, na terapêutica preferencial de primeira linha na fase crónica desta patologia.

A utilização do imatinib traduz-se num aumento marcado da sobrevivência global, tolerabilidade e qualidade de vida, comparativamente a outras opções terapêuticas disponíveis. O aparecimento de ITC de segunda geração (ITC 2G), com maior potência contra o bcr-abl1, expandiu o leque de opções terapêuticas nesta patologia, sendo uma alternativa em doentes que apresentem refractoriedade ou intolerância ao imatinib ou que progridam para fase acelerada sob esta terapêutica. A utilização de ITC deve ser efectuada de forma rigorosa visando a optimização dos resultados, sendo necessária uma correcta monitorização da resposta a esta terapêutica em períodos pré-estabelecidos, que permitam comparações, de modo a decidir com segurança a opção mais adequada. Apesar de se encontrarem estabelecidas as definições da resposta ao tratamento com imatinib, são menos claras as estratégias terapêuticas a adoptar em função da resposta obtida.

Este trabalho revê critérios relativos ao diagnóstico, tratamento e monitorização da LMC, apresentando algumas recomendações que suportam a tomada de decisão na escolha da terapêutica mais adequada nesta patologia. São ainda abordadas as actuais linhas de investigação e áreas de debate que, a curto prazo, poderão alterar de uma forma significativa o panorama terapêutico na LMC.

Estas recomendações, suportadas pela evidência científica e pela experiência clínica do painel de especialistas envolvidos na elaboração deste trabalho, podem constituir um instrumento importante num melhor entendimento e uniformização do tratamento e monitorização da LMC em Portugal.

## SUMMARY

### RECOMMENDATIONS FOR DIAGNOSIS, TREATMENT AND MONITORING OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal stem cell disease characterized by the expression of the fusion protein bcr-abl1, which has deregulated tyrosine-kinase activity. Tyrosine kinase inhibitors (TKIs), and in particular imatinib, introduced fundamental changes in the treatment of CML, becoming, in most cases, the first-line treatment of choice in the chronic phase of this disease.

A.A.: Departamento de Hematologia. Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil. Lisboa

I.C.: Ex-membro do Serviço de Hematologia Clínica. Hospital São João. Porto

J.C.: Serviço de Hematologia Clínica. Hospital Santo António. Porto

L.G.: Serviço de Hematologia e Transplantação de Medula. Hospital de Santa Maria (C.H.L.N.). Lisboa

H.M.: Serviço de Oncologia. Hospital São Marcos. Braga

A.M.P.: Serviço de Hematologia. Hospital Garcia de Orta. Almada

© 2009 CELOM

Compared to other available therapies imatinib results in a marked increase in overall survival, tolerability and quality of life.

The introduction of second generation TKI, with increased potency against bcr-abl1, expanded the number of therapeutic options for this disease and offers an alternative for patients resistant or intolerant to imatinib or who have progressed to the accelerated phase under this therapy.

In order to achieve optimal outcomes, TKI therapy must be managed rigorously, requiring a careful monitoring of treatment response in pre-established time periods, thus permitting disease evaluation and safe decision of the most adequate option.

Despite the definition of the criteria for imatinib treatment response, the therapeutic strategies to adopt according to the responses obtained are less clear.

The objective of this paper is to review the criteria for CML diagnosis, treatment and monitoring, with recommendations as to the most adequate therapeutic choice according to the response to TKI therapy.

The paper also focuses the current lines of investigation and debate areas that in the short term can significantly change the therapeutic scenario in this disease.

These recommendations, supported by published scientific evidence and by the clinical practice of the expert panel involved in their elaboration, may constitute an important instrument for a better understanding and standardisation of the treatment and monitoring of CML in Portugal.

## INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crónica (LMC) é uma doença clonal com origem na célula estaminal. É caracterizada pela presença da translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 [t(9;22)(q34;q11)], resultando no cromossoma Filadélfia (Ph) que gera a proteína de fusão bcr-abl1 com actividade enzimática tirosina cinase desregulada<sup>1</sup>. A incidência da LMC é aproximadamente de 1 a 2 casos por 100,000 pessoas/ano, representando cerca de 15% das leucemias no adulto<sup>2</sup>. Apesar de ocorrer em todos os grupos etários, é uma doença predominantemente do adulto<sup>3</sup>. A LMC tem como história natural uma evolução inevitável de fase crónica para fase acelerada, seguida de fase blástica<sup>4</sup>. Nos doentes tratados somente com citorredução a evolução é para a transformação em crise blástica mielóide ou linfóide, geralmente refractárias à terapêutica, num período médio de cinco anos<sup>5</sup>.

O reconhecimento da importância da desregulação da actividade tirosina cinase das proteínas bcr-abl1 na etiopatogenia da LMC levou ao desenvolvimento de novos fármacos inibidores desta acção, que permitem controlar a progressão da doença para a fase acelerada ou blástica.

Os inibidores da tirosina cinase (ITC) revolucionaram a terapêutica da LMC, tornando-se, na grande maioria dos casos, na terapêutica preferencial de primeira linha nesta patologia. Os progressos observados com este grupo tera-

pêutico, e em particular com o imatinib, traduzem-se num aumento marcado da sobrevivência global, tolerabilidade e qualidade de vida, comparativamente a outras opções terapêuticas<sup>6,7</sup>. No entanto, existe uma pequena proporção de doentes que não responde ao tratamento, por intolerância ou aquisição de resistência<sup>8</sup>, sendo necessário recorrer a outras modalidades terapêuticas. O dasatinib e o nilotinib – ITC de segunda geração (ITC 2G) – são actualmente uma alternativa terapêutica nessas situações<sup>9,10,11</sup>.

O alotransplante de células progenitoras hematopoiéticas continua a ser reconhecido como terapêutica curativa exclusiva na LMC, mas tem vindo a ser progressivamente abandonado como terapêutica de primeira linha. A indicação para alotransplante mantém-se nos casos em que ocorre resposta insatisfatória à terapêutica com ITC ou quando se desenvolvem mutações resistentes aos ITC, como a T315I<sup>12,13</sup>.

A utilização de ITC deve ser efectuada de forma rigorosa visando a optimização dos resultados. Para tal, é necessária uma correcta monitorização da resposta a esta terapêutica em períodos pré-estabelecidos, que permitam comparações, de modo a decidir com segurança a manutenção ou alteração de dose, a suspensão da terapêutica, a passagem para terapêuticas de segunda geração ou outras opções. Apesar de se encontrarem bem estabelecidas as definições de resposta ao tratamento com imatinib, são menos claras as estratégias terapêuticas a adoptar em função da resposta obtida.

Neste trabalho pretende-se disponibilizar informação sistematizada e operacional no que respeita aos critérios e procedimentos para o diagnóstico da LMC, para a avaliação correcta da resposta à terapêutica com os ITC e sugerir decisões terapêuticas com base na resposta.

## METODOLOGIA

Foi constituído um painel de seis especialistas na área da Hematologia, em Portugal, que efectuaram diversas reuniões de modo a estabelecer um conjunto de recomendações para o diagnóstico, tratamento e monitorização da LMC.

Para a elaboração deste trabalho foi efectuada uma pesquisa de artigos originais, de revisão e recomendações relacionadas com o tema. Foram seleccionados para análise detalhada, as recomendações publicadas pela *European LeukemiaNet*<sup>14</sup> e pela *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*<sup>12</sup>, artigos originais citados nesses trabalhos e outras publicações não incluídas na elaboração destas recomendações, mas relevantes para os temas em discussão. Foi também considerado contributo importante a experiência clínica de cada elemento do painel.

Estabeleceu-se que estas recomendações deviam focar predominantemente a fase crónica, uma vez que esta é a fase da doença mais prevalente e passível de ser tratada exclusivamente com ITC.

## DIAGNÓSTICO, CLASSIFICAÇÃO E ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA INICIAL

Para estabelecer o diagnóstico da LMC deve ser realizada uma avaliação clínica e laboratorial exaustiva, considerando em particular os seguintes parâmetros: a) medi-

ção da esplenomegalia; b) hemograma completo com contagem diferencial (tendo especial atenção à percentagem de basófilos, eosinófilos e blastos); c) mielograma; d) biópsia óssea com coloração de prata para avaliação de fibrose; e) determinação de cariótipo na medula óssea (MO) – a hibridização *in situ* (FISH) no sangue periférico (SP) para Ph [t(9;22)] só tem indicação quando o cariótipo não for interpretável ou a MO não estiver disponível; f) PCR-qualitativo para identificar o tipo de transcrito BCR-ABL1; g) RQ-PCR quantitativo. Estes parâmetros, para além de permitirem a caracterização das diferentes fases da doença (Quadro 1), são igualmente importantes na definição do grupo de risco a que pertence cada doente – risco relativo (RR). Este risco, calculado através dos índices de *Sokal* ou *Hasford*, apresenta valor prognóstico conhecido somente na fase pré-terapêutica<sup>15,16</sup>, sendo incerto em doentes já tratados ou em fase crónica avançada<sup>17</sup>.

A fase de evolução da doença condiciona significativamente o tipo e duração da resposta à terapêutica e a sobrevivência global, com prognóstico mais favorável na fase crónica<sup>14</sup>.

Na fase crónica da LMC recomenda-se a administração em primeira linha de imatinib 400 mg/dia<sup>7,12,14</sup>. No entanto, os doentes que ao diagnóstico apresentem valores de leucócitos superiores a 100x10<sup>9</sup>/l devem fazer citorredução inicial com hidroxiureia, ou realizar citafereze nos casos de leucocitose ou trombocitose sintomática<sup>12</sup>.

Nos doentes com uma esperança média de vida inferior a quatro anos (esperança média de vida nos doentes tratados somente com citorredução), e para os quais não está indicado o tratamento com imatinib, os citorreduzores são uma alternativa terapêutica.

Os doentes jovens, com baixo risco para alotransplante, devem ser avaliados para transplante. Por isso, esta op-

Quadro 1 – Fases da Leucemia Mielóide Crónica<sup>18</sup>

Critérios da OMS		
Fase crónica	Fase acelerada	Fase blástica
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausência de critérios de fase acelerada ou blástica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos 10-19% no SP ou MO;</li> <li>• Plaquetas &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L (não relacionada com a terapêutica);</li> <li>• Plaquetas &gt; 1000 x 10<sup>9</sup>/L (apesar da terapêutica);</li> <li>• Basófilos ≥ 20% no SP;                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leucocitose crescente apesar da terapêutica;</li> <li>• Esplenomegalia apesar da terapêutica;</li> <li>• Evolução clonal por citogenética.</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastos ≥ 20% no SP ou MO;</li> <li>• Sarcomas granulocíticos</li> </ul>

OMS – Organização Mundial de Saúde; MO – Medula Óssea e SP – Sangue Periférico

Quadro 2 – Definições de resposta

Resposta Hematológica Completa	Resposta Citogenética	Resposta Molecular
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plaquetas &lt; 450x10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• Leucócitos &lt; 10x10<sup>9</sup>/L;</li> <li>• Ausência de precursores no sangue (mielócitos, promielócitos ou blastos);</li> <li>• Basófilos no sangue &lt; 5%;</li> <li>• Ausência de esplenomegalia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Completa:</b> 0% Ph<sup>+</sup></li> <li>• <b>Parcial:</b> 1-35% Ph<sup>+</sup>;</li> <li>• <b>Mínor:</b> 36-65% Ph<sup>+</sup>;</li> <li>• <b>Mínima:</b> 66-95% Ph<sup>+</sup>;</li> <li>• <b>Ausência:</b> &gt; 95% Ph<sup>+</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completa: BCR-ABL1 negativo por PCR <i>nested</i> e transcritos indetectáveis por RQ-PCR;</li> <li>• Major: ≤ 0,1% (redução &gt; 3-log)</li> </ul>

ção de tratamento deverá ser discutida com todos os potenciais candidatos, uma vez que se trata da única modalidade terapêutica curativa<sup>14,19,20</sup>.

Quando a doença evolui para as fases acelerada ou blástica, os esforços devem ser dirigidos no sentido de regressar à fase crónica. Para tal, podem utilizar-se diferentes modalidades terapêuticas seguidas, quando possível, de alotransplante de células progenitoras hematopoiéticas: a) imatinib 600 mg/dia em doentes que não receberam previamente este fármaco; b) ITC 2G – dasatinib ou nilotinib. O nilotinib está indicado para utilização apenas na fase acelerada<sup>21,22</sup>; c) quimioterapia de indução, idêntica à utilizada em leucemia aguda, associada a ITC; d) outras opções terapêuticas no contexto de ensaios clínicos.

## DEFINIÇÃO E TIPO DE RESPOSTA

O objectivo da terapêutica na LMC é a obtenção de resposta completa, que pode ser avaliada através das res-

postas hematológica, citogenética e molecular, o que corresponde a uma diminuição progressiva do número de células leucémicas no doente. As definições de resposta à terapêutica, de acordo com a *European LeukemiaNet*<sup>14</sup>, encontram-se descritas no Quadro 2.

Para que seja possível orientar a terapêutica no sentido de obter a melhor resposta ao tratamento com imatinib, é essencial uma monitorização periódica que possibilite observar os diferentes tipos de resposta (Quadro 3).

## MONITORIZAÇÃO DA RESPOSTA À TERAPÊUTICA

A monitorização da resposta à terapêutica com ITC é uma das chaves da estratégia da LMC, uma vez que permite avaliar o tipo de resposta (Quadro 3) e detectar eventuais resistências precoces ao tratamento. Essa monitorização deve ser efectuada em períodos de tempo pré-estabelecidos (Quadro 3) e englobar uma avaliação clínica e laboratorial, que inclui a citogenética e o estudo molecular.

Quadro 3 – Tipos de resposta em doentes com LMC em fase crónica tratados com imatinib 400 mg (adaptado do *European LeukemiaNet*<sup>14</sup>)

Tempo após início de tratamento	Resposta Óptima	Resposta Sub-óptima	Falência
3 meses	RHC	Menos que RHC	Sem qualquer resposta hematológica
6 meses	RCitP Ph <sup>+</sup> ≤ 35%	Menos que RCitP (Ph <sup>+</sup> > 35%)	Sem RHC Sem qualquer resposta citogenética (Ph <sup>+</sup> > 95%)
12 meses	RCitC	Menos que RCitC	Menos que RCitP (Ph <sup>+</sup> > 35%)
18 meses	RMolM	Menos que RMolM	Menos que RCitC
A qualquer altura		ACA no Ph <sup>+</sup> , perda de RMolM <sup>a)</sup> , mutação <sup>b)</sup>	Perda de RHC, perda de RCitC <sup>c)</sup> , mutação <sup>d)</sup>

RHC – Resposta Hematológica Completa; RCitP – Resposta Citogenética Parcial; RCitC – Resposta Citogenética Completa e RMolM – Resposta Molecular Major; ACA – Anomalias Cromossómicas Adicionais.

<sup>a)</sup> A ser confirmada em duas ocasiões, a não ser que se encontre associada com perda de RHC ou RCitC;

<sup>b)</sup> Nível reduzido de resistência ao imatinib;

<sup>c)</sup> A ser confirmada em duas ocasiões, a não ser que se encontre associada com perda de RHC ou progressão para fase acelerada ou blástica;

<sup>d)</sup> Nível elevado de resistência ao imatinib.

### Hemograma

Deve ser realizado o hemograma a cada duas semanas até ser atingida resposta hematológica completa (RHC) e, posteriormente, em cada consulta, para monitorização da doença e dos efeitos adversos da terapêutica.

### Estudo Citogenético

Na LMC, as duas técnicas disponíveis para monitorização da resposta citogenética são o cariótipo medular e o FISH. O cariótipo medular permite quantificar o número de metafases Ph<sup>+</sup> e detectar anomalias cromossômicas adicionais (ACA). Esta técnica deve ser realizada no momento do diagnóstico e a cada seis meses até se atingir a resposta citogenética completa (RCitC). Uma vez obtida a RCitC, o cariótipo medular deve ser efectuado a cada um a dois anos para identificar eventual recaída citogenética, evolução clonal e anomalias cromossômicas em células Ph<sup>-</sup>. O FISH é uma técnica mais sensível que o cariótipo medular para a detecção do gene de fusão BCR-ABL1, mas não detecta as ACA. Este é um método de grande utilidade diagnóstica quando não é possível obter metafases. Porém, o seu valor prognóstico na monitorização de LMC não está estabelecido<sup>23</sup>.

### Estudo Molecular

A técnica para monitorizar a resposta molecular na LMC é o PCR-quantitativo (RQ-PCR), que permite quantificar o número de transcritos de BCR-ABL1 presentes. Recomenda-se que a quantificação destes transcritos seja efectuada a cada três a seis meses, até se atingir resposta molecular *major* (RMolM) e, posteriormente, a cada seis meses. No entanto, se ocorrer um aumento do BCR-ABL1 numa só ocasião, o intervalo de monitorização deverá ser reduzido para um mês. Caso se observe subida do BCR-ABL1 em duas medições consecutivas ou aumento do nível de BCR-ABL1 superior a 1 log, devem ser realizados o estudo de mutações e o cariótipo medular<sup>12</sup>.

Até existir padronização internacional recomenda-se que o doente seja monitorizado para RQ-PCR sempre no mesmo laboratório.

### Estudo de Mutações

As mutações na cinase BCR-ABL1 podem ser detectadas através de várias técnicas, sendo a mais utilizada a sequenciação de ADN. A sua pesquisa deve ser efectuada nas seguintes situações: a) doentes em fase crónica com resposta sub-ótima ou falência terapêutica; b) doentes com LMC avançada (fases acelerada ou blástica); c) doentes com perda de resposta hematológica, citogenética ou com aumento do número de mitoses Ph<sup>+</sup>; d) doentes

com aumento progressivo do número de transcritos BCR-ABL1 em duas avaliações ou aumento superior a 1 log e perda de RMolM.

A detecção de mutações deve ser interpretada no contexto clínico, visto que as suas propriedades bioquímicas e clínicas não são sobreponíveis<sup>14</sup>. Contudo, a identificação de mutações assinala um subgrupo de doentes que exige uma monitorização muito cuidadosa.

## ORIENTAÇÃO DA TERAPÊUTICA CONSOANTE A RESPOSTA

### Tipos de respostas

Os doentes que apresentam uma resposta ótima (Quadro 3) têm uma grande probabilidade de manter a resposta a longo prazo e, nessa situação, recomenda-se a continuação do tratamento com imatinib 400 mg e a monitorização prevista, uma vez que na literatura não existe evidência de que seja seguro interromper a terapêutica, mesmo perante remissão molecular prolongada<sup>12</sup>.

Nos casos de resposta sub-ótima (Quadro 3), e uma vez que estes doentes poderão não apresentar resposta a longo prazo, recomenda-se a monitorização mais frequente da doença. Deverá ser ponderada uma alteração da terapêutica: aumento da dose de imatinib, se previamente tolerado, até ao máximo de 600 mg/dia ou introdução de ITC 2G (dasatinib ou nilotinib).

Na ausência ou perda de resposta hematológica e/ou citogenética e quando são detectadas mutações resistentes ao imatinib (Quadro 3 – Falência), para além do aumento da frequência da monitorização, recomenda-se uma terapêutica alternativa, dado o mau prognóstico dos doentes com LMC resistente ao imatinib. As opções possíveis incluem o aumento da dose de imatinib até ao máximo de 600 mg/dia, a introdução de ITC 2G, o alotransplante ou a participação em ensaio clínico. Os ITC 2G ocupam um lugar de destaque na estratégia terapêutica da LMC e são utilizados como opção terapêutica definitiva ou durante um determinado período de tempo até efectivação do alotransplante. No entanto, a escolha do tratamento irá depender também do motivo da falência e do momento em que a mesma ocorre.

Salienta-se que, tanto na resposta sub-ótima como na falência terapêutica, poderá ser ponderado, em casos pontuais, o aumento do imatinib até 800 mg/dia, tendo sempre em consideração a toxicidade associada a esta dosagem, assim como os resultados de ensaios clínicos que apontam para uma diminuição da durabilidade da resposta a esta associada<sup>10</sup>.

A monitorização dos níveis plasmáticos de imatinib pode ser de grande utilidade nos doentes com LMC que

apresentem resposta sub-ótima, falência terapêutica, baixa adesão ao tratamento ou nos casos em que existe suspeita de interacção medicamentosa. No entanto, este método não se encontra estandardizado e desse modo a sua aplicação na prática clínica não é consensual.

### **Intolerância ao imatinib**

Nos doentes em tratamento com imatinib e toxicidade hematológica ou não hematológica de grau 3/4 mantida após tratamento sintomático adequado, está indicada a introdução de ITC 2G. Nos doentes com efeitos adversos moderados pode justificar-se uma diminuição temporária da dose de imatinib até um mínimo de 300 mg/dia<sup>24</sup>.

### **Recomendações para a terapêutica com ITC 2G**

Os ITC 2G não estão aprovados como terapêutica de primeira linha na LMC. Assim, a sua utilização fora do contexto de ensaios clínicos encontra-se restrita aos doentes resistentes ou intolerantes ao imatinib. Para além de apresentarem um melhor perfil de segurança, são mais potentes do que o imatinib pelo que se esperam respostas mais precoces.

A escolha entre o dasatinib e o nilotinib deverá obedecer aos seguintes critérios:

a) Taxa de resposta – uma vez que os resultados disponíveis na literatura provêm de ensaios clínicos com diferentes desenhos e envolvendo populações distintas, as comparações entre ambos os fármacos, em termos de eficácia, deve ser efectuada de uma forma cautelosa<sup>25</sup>;

b) Tipo de mutação BCR-ABL1 resistente ao imatinib – na presença destas mutações, a escolha deve basear-se nas tabelas de sensibilidades publicadas na literatura<sup>26,27</sup>. Por exemplo, as mutações no *p-loop* (E255K, E255V, Y253F, Y253H) são mais sensíveis ao dasatinib pelo que este deve ser introduzido nestes casos<sup>28,29</sup>, pelo contrário as mutações V299L e F317L são mais sensíveis ao nilotinib<sup>30,31</sup>. Para os doentes que apresentem mutações que confirmam resistência a todos os ITC (ex: T315I) deve ser considerado o alotransplante ou eventual participação em ensaio clínico;

c) Tolerabilidade – de um modo geral o dasatinib e o nilotinib são bem tolerados, no entanto deve ser realizada uma avaliação cuidada do perfil de segurança de ambos, de forma a decidir qual a opção mais adequada a cada doente<sup>25</sup>. Os regimes posológicos recomendados para o dasatinib<sup>9,21</sup> e nilotinib<sup>22</sup> são 100 mg/dia e 400 mg duas vezes por dia, respectivamente. A terapêutica com dasatinib está associada a um risco aumentado de derrame pericárdico e pleural<sup>32</sup>, pelo que é essencial uma avaliação clínica relativamente à existência de cardiopatia, hipertensão e doenças auto-imunes. No caso do nilotinib, para

além da elevação dos níveis das enzimas pancreáticas e da bilirrubina, foram também registados casos de prolongamento do intervalo QT e de morte súbita<sup>9</sup>.

### **ITCE GRAVIDEZ**

Os resultados na literatura são muito escassos relativamente ao efeito do imatinib durante a concepção e a gravidez. A terapêutica com imatinib durante a gravidez poderá estar associada a um risco aumentado de anomalias fetais ou aborto espontâneo<sup>33</sup>, não sendo desse modo aconselhável a sua utilização nesta situação. Assim, as mulheres em idade fértil e que estejam a tomar imatinib devem ser aconselhadas a não engravidar e tomar as medidas adequadas de contracepção. As doentes que engravidem durante a terapêutica com imatinib serão aconselhadas a parar o tratamento, uma vez que, actualmente, não existe evidência suficiente que suporte a continuação do imatinib durante a gravidez, recomendando-se como terapêutica alternativa o interferão-alfa. Após a gravidez, pode considerar-se a reintrodução de imatinib.

Nos homens que pretendam conceber filhos, poder-se-á considerar a criopreservação do esperma previamente ao tratamento com imatinib<sup>12</sup>.

### **DISCUSSÃO**

A introdução de ITC em doentes com LMC reduziu a progressão para as fases avançadas da doença. O imatinib continua a ser a terapêutica de primeira linha na fase crónica da LMC e está associado a um aumento considerável da sobrevivência global e a uma melhoria na qualidade de vida. No ensaio IRIS, em doentes que receberam imatinib como terapêutica inicial, foram observadas taxas cumulativas de RCitC de 69% e 87%, aos 12 e 60 meses, respectivamente e uma sobrevivência global de 89% aos 60 meses<sup>7</sup>. Até à data não existe evidência que indique a suspensão desta terapêutica, mesmo nos casos em que se verifique uma remissão molecular durante vários anos.

O aparecimento dos ITC 2G, dasatinib e nilotinib, expandiu o leque de opções terapêuticas disponíveis, sendo para além do alotransplante, uma alternativa em doentes que apresentem refractoriedade ou intolerância ao imatinib ou que progridam para fase acelerada sob esta terapêutica. Para além disso, os ITC 2G são uma opção nas fases avançadas da doença no sentido de regressar à fase crónica, previamente ao alotransplante.

A escolha da terapêutica com ITC depende essencialmente da fase da LMC, do seu perfil de segurança e da sua eficácia relativamente às mutações BCR-ABL1.

Actualmente existe evidência para alterar a modalidade terapêutica em doentes que não atinjam resposta óptima. Contudo, esta evidência não é tão clara relativamente aos parâmetros de resposta e ao momento apropriado na opção da terapêutica: aumento de dose de imatinib, introdução de dasatinib ou de nilotinib. É necessária mais investigação para determinar a eficácia relativa destas três opções e assim contribuir para uma melhor clarificação da sequência terapêutica adequada.

As indicações para a realização do estudo mutacional encontram-se definidas e são sugeridas no presente texto. A identificação de mutações específicas facilitará a escolha do ITC mais adequado de acordo com a sensibilidade de determinada mutação a esses inibidores<sup>27</sup>. Existem ainda outros factores que, isoladamente ou interligados, podem condicionar a resistência aos ITC, tais como a adesão à terapêutica, a biodisponibilidade e a farmacodinâmica, as modificações genéticas (evolução clonal, sobre-expressão de BCR-ABL1, polimorfismos, *etc.*), para alguns dos quais ainda não se encontram validados procedimentos para a prática clínica<sup>34</sup>.

A avaliação de resposta à terapêutica baseia-se no uso correcto e sequencial de métodos laboratoriais, como a citogenética convencional e o uso de técnicas moleculares. Dada a insuficiência de dados sobre a vantagem do PCR-quantitativo ao diagnóstico, a sua utilização fica ao critério do clínico.

A monitorização de doentes sob ITC 2G não se encontra definida na literatura pelo que parece razoável sugerir o mesmo esquema de monitorização utilizado para o imatinib: citogenética a cada seis meses até se atingir RCitC e RQ-PCR cada 3 a 6 meses.

Relativamente ao parâmetro de avaliação de resposta (citogenética *versus* molecular) com melhor valor prognóstico é um assunto ainda em aberto, sendo provável que outras técnicas, como por exemplo o perfil de expressão génica, possam vir a ser mais informativas.

O alotransplante poderá ter indicação na doença resistente ao imatinib, nos doentes jovens com dador HLA (*Human Leucocyte Antigens*) compatível<sup>35</sup>.

## CONCLUSÃO

As recomendações apresentadas são necessariamente provisórias, uma vez que só agora começam a ser publicados resultados da evolução a longo prazo de doentes com esta patologia e a realizar terapêutica com imatinib. Para além disso, estão a ser investigadas outras modalidades terapêuticas, que incluem o uso de combinações de vários agentes (interferão e agentes citorredutores) com

ITC e de novos inibidores da actividade BCR-ABL1 mais potentes e adaptados às características biológicas do doente que, em breve, podem aumentar a gama de opções de tratamento disponíveis para a LMC, com perspectiva de melhores respostas a longo prazo num maior número de doentes.

Com este trabalho pretende-se uniformizar, a nível nacional, as estratégias a seguir nos doentes com LMC tratados com ITC, a fim de obter os melhores resultados possíveis com este tipo de terapêutica. Assim, os autores pensam contribuir para uma plataforma de entendimento para o tratamento e monitorização da LMC em Portugal.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem todo o apoio técnico à Filipa Negreiro e Luís Veloso da EuroTrials – Consultores Científicos.

Conflito de interesses:

António Almeida: honorários por consultadoria médica da Novartis Farma.

Fontes de financiamento:

Os autores agradecem à Bristol Myers Squibb o apoio logístico e financeiro para a organização deste grupo de trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. QUINTÁS-CARDAMA A, CORTES J: Molecular biology of *bcr-abl1*-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113(8):1619-30
2. FADERL S, TALPAZ M, ESTROV Z et al: The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341(3):164-172
3. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) – Stat Fact Sheets. Disponível em <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cmyl.html> (acedido em Abril 2009)
4. SAWYERS CL. Chronic Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999;340(17):1330-40
5. CORTES J, KANTARJIAN HM, GIRALT S, TALPAZ M: Natural history and staging of chronic myelogenous leukaemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10(2):277-90
6. O'BRIEN SG, GUILHOT F, LARSON RA et al: Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11):994-1004
7. DRUKER BJ, GUILHOT F, O'BRIEN SG et al: Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355(23):2408-17
8. MARIN D, MILOJKOVIC D, OLAVARRIA E et al: European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood* 2008; 112(12):4437-44
9. SHAH NP, KANTARJIAN HM, KIM DW et al: Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves effi-

cacy and improves tolerability in imatinib-resistant and -intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26(19):3204-12

10. KANTARJIAN H, PASQUINI R, HAMERSCHLAK N 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

11. QUINTÁS-CARDAMA A, CORTES J: Nilotinib therapy in chronic myelogenous leukaemia. *Drugs of today* 2007;43(10):691-702. Disponível em [www.prous.com/journals](http://www.prous.com/journals)

12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): Clinical Practice Guidelines in Oncology: Chronic Myelogenous Leukemia, V.2.2009. Disponível em [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/cml.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cml.pdf); (Acedido em Abril 2008)

13. GRATWOHL A, BRAND R, APPERLEY J et al: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, longterm 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

14. BACCARANI M, SAGLIO G, GOLDMAN J et al: Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the Eur LeukemiaNet. *Blood* 2006;108(6):1809-20

15. SOKAL JE, COX EB, BACCARANI M et al: Prognostic discrimination in *good-risk* chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984;63:789-799

16. HASFORD J, PFIRRMANN M, HEHLMANN R et al: A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850-8

17. Chronic Myeloid Leukemia Calculation of Relative Risk (RR). Disponível em [http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/](http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/) (Acedido em Março 2009)

18. JAFFE E, HARRIS N, STEIN H, VARDIMAN J: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press 2001;31-7

19. GRATWOHL A, HERMANS J, GOLDMAN JM et al: Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998; 352(9134):1087-92

20. PASSWEG JR, WALKER I, SOBOCINSKI KA et al: Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 2004;125:613-620

21. Resumo das Características do Medicamento SPRYCEL®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sprycel/H-709-PI-pt.pdf> (Acedido em Abril 2009)

22. Resumo das Características do Medicamento TASIGNA®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tasigna/H-798-PI-pt.pdf>

23. KANTARJIAN H, SCHIFFER C, JONES D et al: 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

24. Resumo das Características do Medicamento GLIVEC®. Disponível em <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/glivec/H-406-PI-pt.pdf> (Acedido em Abril 2009)

25. JABBOUR E, CORTES JE, KANTARJIAN HM: Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc* 2009; 84(2):161-9

26. VALENT P, LION T, WOLF D et al: Diagnostic algorithms, monitoring, prognostication, and therapy in chronic myeloid leukemia (CML): a proposal of the Austrian CML platform. *WKW: Middle Eur J Med* 2008;120:697-709

27. BACCARANI M, PANE F, SAGLIO G: Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008;93(2):161-6

28. BRANFORD S, RUDZKI Z, WALSH S et al: Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102(1):276-283

29. SOVERINI S, MARTINELLI G, ROSTI G et al: ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA working party on chronic myeloid leukaemia. *J Clin Oncol* 2005;23(18):4100-9

30. REDAELLI S, PIAZZA R, ROSTAGNO R et al: Activity of bosutinib, dasatinib and nilotinib against 18 imatinib resistant BCR/ABL mutants - JCO 2008 In press. Disponível em <http://www.ilte-cml.org/TKI-table.pdf> (Acedido em Julho 2009)

31. DEININGER M, MAURO M, MATLOUB Y: Prevalence of T315I, dasatinib-specific resistant mutations (F317L, V299L, and T315A), and nilotinib-specific resistant mutations (P-loop and F359) at the time of imatinib resistance in chronic-phase Chronic Myeloid Leukemia (CP-CML). *AHS* 2008; abst 3236

32. QUINTÁS-CARDAMA A, KANTARJIAN H, O'BRIEN S, et al: Pleural effusion in patients with chronic myelogenous leukemia treated with dasatinib after imatinib failure. *J Clin Oncol* 2007; 25(25):3908-14

33. PYE SM, CORTES J, AULT P et al: The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood* 2008;111(12):5505-8

34. QUINTÁS-CARDAMA A, KANTARJIAN HM, CORTES J: Mechanisms of primary and secondary resistance to imatinib in chronic myeloid leukaemia. *Cancer Control* 2009;16(2):122-131

35. JABBOUR E, CORTES J, KANTARJIAN HM et al: Allogeneic stem cell transplantation for patients with chronic myeloid leukemia and acute lymphocytic leukemia after Bcr-Abl kinase mutation-related imatinib failure. *Blood* 2006;108(4):1421-23