

UNIVERSIDADE DO PORTO  
Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar  
Mestrado Integrado em Medicina

Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António



## **Tratamento da Leucemia Mielóide Crónica no Séc XXI**

Sandra Rodrigues Barros

Orientadora:

**Dra. Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva**

**Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica**

Porto 2011/2012

## **Agradecimentos**

À minha tutora, Dra. Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva, pela ajuda incansável.

Ao Bonifácio

À minha irmã

Aos meus pais

## Índice

Abreviaturas .....	4
Resumo .....	5
Abstract.....	6
Introdução .....	7
Diagnóstico, Evolução e Apresentação.....	9
Tratamento no Passado .....	10
Tratamento Atual.....	12
Transplante .....	12
Fatores de Prognóstico .....	14
Definição de Resposta.....	15
Monitorização.....	16
Imatinib .....	17
Dasatinib .....	18
Nilotinib .....	19
Objetivos e Orientação da Terapêutica consoante a resposta .....	19
Insucesso Terapêutico .....	21
Baixa adesão .....	21
Toxicidade e Intolerância .....	22
Resistência.....	24
Interações Medicamentosas.....	26
LMC e Gravidez .....	27
Descontinuação do Imatinib é possível? O estudo STIM.....	27
Futuro da LMC.....	28
Bibliografia .....	30

## Abreviaturas

ACAs - anomalias cromossómicas adicionais

ASH – American Society of Hematology

EBMT – European Group of Blood and Marrow transplant

ELN – European LeukemiaNet

FA – fase acelerada

FB – fase blástica

FC – fase crónica

ITQ – inibidores tirosino-quinase

IFN- $\alpha$  – interferão-alfa

LMC – leucemia mielóide crónica

mínRCit – resposta citogenética mínima

mRCit – resposta citogenética minor

Ph – Philadelphia

RT- PCR – real time polymerase chain reaction

RHC – resposta hematológica completa

RCitC – resposta citogenética completa

RMolM – resposta molecular major

SG – sobrevida global

SLD – sobrevida livre de doença

SLP – sobrevida livre de progressão

TQ – tirosina-quinase

## Resumo

A leucemia mielóide crónica, LMC, foi a primeira neoplasia inequivocamente associada a uma anomalia genética – a translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22 [t(9;22)] – que está na origem do gene de fusão *BCR/ABL* e cujo produto está envolvido na génese da doença.

Trata-se de um distúrbio mieloproliferativo pouco prevalente mas muito particular do ponto de vista médico, na medida em que os avanços recentes no conhecimento sobre a biologia molecular da mesma se repercutiram em alterações profundas ao nível do seu tratamento e prognóstico.

Os derivados do arsénico e a radioterapia foram os primeiros a serem utilizados, sem impacto na sobrevida. Posteriormente, a quimioterapia integrou a primeira linha terapêutica mas obtinha-se essencialmente resposta hematológica, fazendo-se sentir o seu efeito, ao nível do controlo da sintomatologia, sem repercussões significativas na história natural da doença. Posteriormente, a utilização do interferão-alfa e o reconhecimento da sua capacidade de induzir respostas citogenéticas, deram origem a uma nova era no tratamento da doença.

O transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos continua a ser a única forma potencial de cura mas não é isento de morbilidade ou mortalidade e as situações nas quais tem indicação são restritas.

Hoje, o tratamento de escolha de primeira linha passa pela terapêutica dirigida à proteína Bcr-Abl, através dos inibidores da tirosina-quinase, ITQ, nomeadamente o imatinib e, mais recentemente, o dasatinib e o nilotinib. Este novo grupo de fármacos veio revolucionar o tratamento da LMC e hoje, é possível induzir respostas moleculares num número expressivo de doentes, com taxas de sobrevida a longo prazo animadoras.

Contudo, a baixa adesão, a toxicidade e uma panóplia de mutações poderão estar na origem da perda de resposta (ou mesmo inexistência da mesma) a alguns inibidores tirosino-quinase, acarretando, inevitavelmente, progressão da doença e morte.

Neste sentido, mais estudos estão a ser desenvolvidos a fim de dar resposta a estas situações.

## Palavras-chave

LMC, diagnóstico, prognóstico, monitorização, ITQ, transplante, toxicidade

## **Abstract**

Chronic myeloid leukemia, CML, was the first malignancy clearly associated with a genetic anomaly – a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22 [t (9; 22)] - which is the source of the fusion gene BCR / ABL and whose product is involved in the pathogenesis of the disease.

It is a myeloproliferative disorder with low prevalence but particular in the medical standpoint, insofar recent advances in knowledge on its molecular biology reflected on the same profound changes in treatment and prognosis.

Derivatives of arsenic and radiotherapy were the first to be used without impact on survival. Subsequently, chemotherapy was part of the first line therapy but obtained mainly hematologic response, making feel its effect, just in the control of symptoms, without significant impact on the natural history of disease. Subsequently, the use of interferon alpha and recognition of their ability to induce cytogenetic response, resulted in a new era in the treatment of disease.

The hematopoietic stem cell transplantation remains the only potential way to cure, although it carries the risk of morbidity and mortality and situations in which it is indicated are restricted.

Nowadays, the first-line therapy consists in targeting the Bcr-Abl protein, via tyrosine kinase inhibitors, ITK, particularly imatinib, and more recently, dasatinib and nilotinib. This new group of drugs has revolutionized the treatment of CML and today, it is possible to induce molecular responses in a significant number of patients, with encouraging rates of long-term survival.

However, the low adhesion, toxicity and a variety of mutations can be the cause of the loss of response (or lack thereof) to some tyrosine kinase inhibitors, inevitably resulting in disease progression and death.

In this regard, further studies are being developed to address these situations.

## **Keywords**

CML, diagnosis, prognosis, monitoring, ITK, transplantation, toxicity

## Introdução

A leucemia mielóide crónica, LMC, é uma doença neoplásica única, que se caracteriza pela expansão clonal de uma célula tronco hematopoiética com a translocação recíproca entre os cromossomas 9 e 22, [t(9;22)(q34;q11)] e que resulta na formação de um gene aberrante, o gene *BCR-ABL*, que codifica uma tirosino-quinase constitutivamente activa, implicada na génese da doença. (1)

Em termos epidemiológicos, a LMC atinge 1 a 2 pessoas em cada 100000 pessoas. É uma doença que afecta todos os grupos etários, com tendência a aumentar com a idade, especialmente a partir dos 45 anos de idade. (2) A idade média ao diagnóstico ronda os 64 anos de idade (3) sendo a incidência ligeiramente superior no sexo masculino. Relativamente à etiologia, o conhecimento é ainda escasso. (4)

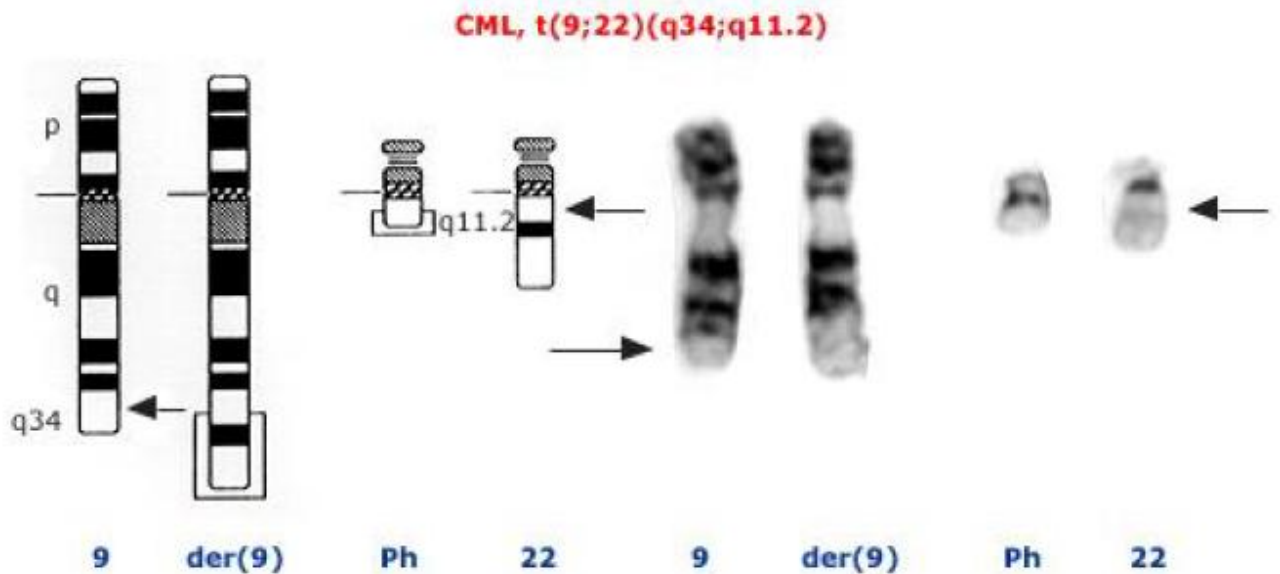
Apesar do primeiro relato formal de caso de LMC datar de 1845, por John Bennett, descrevendo hepatoesplenomegalia, linfadenopatia e «supuração» sanguínea, (5) o conhecimento da biologia e patogénese da

doença viria a dar os primeiros passos apenas em meados do século XX.

A descoberta do cromossoma Philadelphia, Ph, em 1960, como a primeira anomalia cromossómica consistentemente associada a um tipo específico de neoplasia, constituiu a alavanca para uma panóplia de avanços no conhecimento da doença. (6)

Treze anos após a descoberta o cromossoma Ph, Janet Rowley constatou que este consistia num cromossoma 22 mais curto (22q-), fruto da translocação cromossómica recíproca entre os cromossomas 9 e 22 (7) e que representa, hoje, a marca citogenética da LMC em mais de 90% dos doentes. (8)

Volvidos mais 10 anos, concluiu-se que esta translocação envolvia normalmente o protooncogene *ABL1* (*abelson murine leukemia virus*) do braço longo do cromossoma 9 (9q34) (9) e um gene, na altura desconhecido, no braço longo do cromossoma 22, que mais tarde viria a ser denominado BCR – *breakpoint cluster region*. (10) A atividade tirosina-quinase, TQ, desregulada da oncoproteína resultante desse gene de fusão foi então definida como o princípio patogénico da LMC. (11)



**Fig. 1** Translocação recíproca característica da LMC, t(9;22)(q34;q11.2), e gênese do cromossoma Ph (12)

A variação na zona de quebra e splicing do mRNA, está na origem das duas isoformas identificadas em pacientes com LMC: a proteína p210 BCR-ABL1 e a p190 BCR-ABL. A primeira, está presente na grande maioria dos pacientes com LMC e tem atividade TQ intrínseca menor, por oposição à p190, presente numa minoria de paciente, mas com atividade superior. (13)

O tratamento iniciou-se com fármacos derivados do arsénico em meados do séc. XIX, a radioterapia no início do século XX, o bussulfano nos anos 50 e, posteriormente, a hidroxiureia induzindo apenas algum controlo hematológico, sem qualquer efeito no prognóstico da doença. (5) (14)

O alotransplante de progenitores hematopoiéticos surge em 1980 e, apesar dos riscos de morbilidade e mortalidade associados, surge como a única forma possível de cura.

(15) Além do alotransplante, também o interferão alfa, IFN- $\alpha$ , introduzido no início dos anos 80, veio marcar uma nova era no tratamento da LMC, pois foi o primeiro agente a induzir resposta citogenética. (16) O IFN- $\alpha$  constituía, assim, o tratamento de escolha para pacientes não elegíveis para o transplante.

Em 1998 e quase 40 anos após a descoberta do cromossoma Ph, o tratamento foi revolucionado com a introdução do primeiro agente dirigido ao alvo, tendo surgido o primeiro inibidor tirosino quinase, ITQ - o imatinib, IM, que deu início a uma nova era no tratamento. (17)

Contudo, a intolerância ao IM e a identificação de resistências primárias ou adquiridas, vieram colocar novos problemas que, actualmente, os ITQ de 2ª geração têm vindo a tentar colmatar, tendo especial destaque o dasatinib e o nilotinib.



## Diagnóstico, Evolução e Apresentação

Segundo a classificação proposta pela WHO/OMS, a LMC define-se como uma neoplasia mieloproliferativa que se caracteriza pela presença invariável da do cromossoma Ph ou do gene de fusão *BCR-ABL*. Apesar de na maioria dos casos o diagnóstico ser sugestivo na avaliação da morfologia do sangue periférico, a confirmação através de estudos citogenéticos é fundamental. (18) (19)

A evolução da doença decorre, normalmente, em três fases sequenciais: a fase crónica, FC, a fase acelerada, FA, e, por fim, a fase blástica, FB. (tabela1) A grande maioria dos pacientes, cerca de 80-85%, é

diagnosticada na FC da doença, e são frequentemente assintomáticos. Menos de 10-15% apresentam-se na FA ou na FB de novo. Se não tratada, a LMC irá progredir para a FB, muitas vezes via FA, com desfecho fatal. (18) (20)

A apresentação clínica da FC é, geralmente, insidiosa. Neste sentido, alguns pacientes são diagnosticados quando ainda assintomáticos, durante exames de rotina; outros, apresentam-se com fadiga, mal-estar, perda de peso ou com sintomas resultantes da esplenomegalia (saciedade precoce, dor no quadrante superior esquerdo).

**Tabela 1: Fases da LMC segundo a OMS/WHO (adaptado) (18)**

<b>Fase Crónica</b>
Ausência de critérios da FA ou FB
<b>Fase Acelerada</b>
Diagnóstico se um ou mais presentes: <ul style="list-style-type: none"><li>- Blastos 10-19% no sangue periférico ou medula óssea</li><li>- Basófilos <math>\geq 20\%</math> no SP</li><li>- Trombocitopenia persistente <math>&lt;100 \times 10^9/L</math> não relacionada com a terapêutica</li><li>- Trombocitose persistente <math>&gt;1000 \times 10^9/L</math> refratária à terapêutica</li><li>- Leucocitose crescente refratária à terapêutica</li><li>- Esplenomegalia refratária à terapêutica</li><li>- Evolução clonal por citogenética (surgimento de anomalias genéticas adicionais que não estavam presentes na altura do diagnóstico da fase crónica)</li></ul>
<b>Fase Blástica</b>
Diagnóstico se um ou mais presentes: <ul style="list-style-type: none"><li>- Blastos <math>\geq 20\%</math> no sangue periférico ou medula óssea;</li><li>- Proliferação extramedular de blastos</li><li>- Grandes focos ou clusters de blastos na medula óssea</li></ul>

Menos comumente, surgem características relacionadas com disfunção dos granulócitos ou plaquetas, nomeadamente trombose ou sangramento. Ocasionalmente, alguns pacientes apresentam manifestações leucostáticas, como por exemplo doença vasooclusiva, acidentes cerebrovasculares, enfarte agudo do miocárdio, trombose venosa, priapismo, distúrbios visuais e insuficiência pulmonar. A progressão da doença está associada ao agravamento dos sintomas. (4)

Relativamente ao exame físico, a esplenomegalia, mínima a moderada, é o achado mais comum e quando persistente, apesar de terapêutica contínua, é sinal de progressão da doença. Ocasionalmente, pode observar-se hepatomegalia moderada.

Os exames laboratoriais revelam habitualmente leucocitose (com aumento dos granulócitos maduros e imaturos), basofilia, eosinofilia, anemia, trombocitose e baixos níveis de fosfatase alcalina leucocitária. (4)

A apresentação mais comum inclui fadiga, perda de peso, sensação de plenitude

abdominal, hemorragia, púrpura, esplenomegalia, leucocitose, anemia e trombocitose. (tabela 2) (21) (22)

### Tratamento no Passado

Os compostos de arsénico, a partir da segunda metade de séc. XIX, foram os primeiros a serem utilizados. Doses apropriadas pareciam controlar a febre, a leucocitose, a esplenomegalia, aliviavam o prurido e reduziam o grau de anemia.

A partir de 1903, foi introduzida a radioterapia que, segundo estudos que tiveram lugar mais tarde, demonstraram que apesar desta não alterar significativamente a sobrevida, parecia melhorar a qualidade de vida. (5) (14)

Em 1950, o bussulfano constituía a primeira linha no tratamento da LMC, sendo fácil de administrar e relativamente económico. Este agente alquilante do tipo alquilsulfonato, não específico

**Tabela 2 – Formas de apresentação da LMC e prevalência. (21) (22)**

20-50% Assintomáticos	
34% Fadiga	48-78% Esplenomegalia
20% Perda de peso	45-62% Anemia
21% Hemorragia	52-72% Neutrofilia (>100 000/microL)
15% Plenitude Abdominal	15-34% Trombocitose (> 600 000/microL)
15% Hipersudorese	

de nenhuma fase do ciclo de divisão celular, exercia o seu mecanismo de acção via hidrolização e libertação de grupos metanossulfonatos que, por sua vez, produziam iões carbónio que alquilavam e rompiam a estrutura de DNA. O dano resultante no DNA seria, assim, responsável pelo efeito citotóxico do bussulfano. Esta terapêutica estava associada a mielossupressão severa e prolongada, fibrose da medula óssea, coração e raramente, «pulmão do busulfan», uma reacção pulmonar idiossincrática.

Em 1970, o bussulfano foi largamente substituído pela hidroxiureia, um inibidor da enzima ribonucleosídeo difosfato redutase, a qual catalisa a conversão de ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, um passo essencial na síntese de DNA. Os resultados demonstraram indução de resposta hematológica rápida mas transitória. Contudo, a sobrevida média em pacientes com hidroxiureia seria superior em relação aos tratados com bussulfano. (58 vs 45 meses  $P = 0.008$ ) (16)

Ambos os agentes quimioterápicos produziam em 50-80% dos pacientes respostas hematológicas completas (RHC), contudo, não induziam respostas citogenéticas e, quando isso eventualmente acontecia, fazia-se acompanhar de pancitopenia grave. (23) (24)

A introdução do INF- $\alpha$ , no início dos anos 80, marcou uma nova era no tratamento da LMC e mudou significativamente o prognóstico, introduzindo pela primeira vez a

possibilidade de induzir respostas citogenéticas, possibilitando uma vantagem significativa na sobrevida relativamente aos agentes quimioterápicos anteriormente usados. (16) (25) O mecanismo de acção exacto do IFN- $\alpha$  não é ainda perfeitamente conhecido, contudo, sabe-se que tem um largo espectro de acção no sistema imune, que se pensa contribuir, pelo menos em parte, para o efeito antileucémico. Tem ainda efeito antiproliferativo e antiangiogénico. O IFN- $\alpha$  foi o primeiro agente a induzir respostas citogenéticas num número considerável de pacientes, com mais de 20-25% a alcançar uma resposta citogenética completa. (26) A combinação IFN, com baixa dose de citarabina veio melhorar as taxas de resposta, especialmente a resposta citogenética, apesar da sobrevivência global, SG, não diferir. (27) (28) (29). Os dados mais recentes apontam para uma SG aos 9 e 10 anos que rondam os 27 e 53%. (30) A toxicidade associada à terapia com IFN não era incomum. Febre, sintomas gripais, fadiga e distúrbios neurológicos, sobretudo depressão, foram os mais comumente identificados. (16) (27) (28) (29)

Devido à associação entre respostas citogenéticas e melhoria na sobrevida, a resposta citogenética tornou-se o objectivo principal da terapia em pacientes com LMC. (16) (31)

## **Tratamento Atual**

Atualmente, o único tratamento disponível potencialmente curativo é o transplante de progenitores hematopoiéticos. Contudo o IM, e mais recentemente outros ITQ, o dasatinib e nilotinib, têm sido preferidos como primeira linha, relegando o transplante para situações mais restritas.

### **Transplante**

Um dos avanços significativos no tratamento da doença foi a introdução do transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos no tratamento da LMC.

Este continua a ser reconhecido como terapêutica potencialmente curativa exclusiva nadoença, provavelmente pelo resultado combinado dos efeitos das altas doses de quimioterapia ou quimiorradioterapia usadas como condicionamento antes do transplante e do efeito enxerto vs leucemia mediado por células imunocompetentes do dador. (15)

O maior follow up de doentes que receberam transplante alogénico de dador compatível foi levado a cabo pelo European Group of Blood and Marrow transplant, EBMT, em 2628 pacientes entre 1980 e 1990. A SG aos 20 anos foi de 34% para todos os pacientes, 41% para pacientes que receberam transplantes

de familiar HLA-identico numa primeira FC e 49% para aqueles com score de risco EBMT entre 0-1. (32) São diversos os estudos com resultados similares. (33) (34) (35) (36)

Contudo, o transplante de progenitores hematopoiéticos tem vindo a ser progressivamente abandonado como terapêutica de primeira linha por dois principais motivos. Primeiramente, o IM constitui uma boa alternativa, permitindo a uma grande parte dos doentes o controlo da doença por um período de tempo significativo até necessidade de alteração de terapêutica e porque não há evidência de que o uso de IM prévio ao transplante altere o prognóstico do mesmo. Por outro lado, existem riscos não negligenciáveis associados ao transplante, nomeadamente morbilidade, principalmente atribuível às infeções e doença do enxerto vs hospedeiro e mortalidade. (15)

Uma vez que esta forma de tratamento acarreta riscos, o EBMT elaborou um estudo que permitiu a formulação de um score prognóstico (tabela 2), que permitisse seleccionar pacientes elegíveis ou não para esta forma de tratamento. Além disso, esse score de risco permite prever a sobrevivência dos doentes face a este tratamento (tabela 3). Este score foi subsequentemente validado por 2 outros estudos. (37) (38) (39)

Tabela 2 - Score de Risco no Transplante pelo EBMT

Factores de Prognóstico	Score de Risco
Idade	
< 20 anos	0
20-40 anos	1
>40 anos	2
Intervalo entre diagnóstico e transplante	
≤ 1 ano	0
> 1 ano	1
Fase da Doença	
Crónica	0
Acelerada	1
Blástica	2
Combinação de sexo dador-receptor	
Dadora sexo feminino-receptor sexo masculino	1
Qualquer outra combinação	0
Tipo de dador	
HLA-identific sibling	0
Qualquer outro	1

Tabela 3 – Sobrevivência global de acordo com o score de risco no transplante do EBMT

SG aos 5 anos, %	
Score Risco Total	Series do EBMT
0-1	72
2	62
3	48
4	40
5-7	22

O condicionamento de intensidade reduzida (RIC) como substituição da terapia mieloablativa está a ser avaliado na LMC (40) (41) (42) (43) com o intuito de permitir o

A recidiva da doença após transplante acarreta um prognóstico sombrio, contudo, a

transplante em pacientes idosos, mas o impacto a longo termo na SG, sobrevivência livre de doença, SLD, e qualidade de vida ainda não estão disponíveis.

infusão de linfócitos do dador pode reinduzir remissão em 60 a 90% nos pacientes

submetidos a transplante com recidiva numa fase crónica. (44)

Face às questões que se colocam quando se pondera o transplante, actualmente, as indicações para o fazer são restritas, e incluem pacientes com falência de resposta ao IM e progressão para FA/FB ou mutação T315I, mutação que confere resistência a todos os ITQ; falência ou resposta subótima ao dasatinib ou nilotinib associada a característica de «aviso» e risco segundo o EBMT  $\leq 2$  (15) (45) (46)

### **Fatores de Prognóstico**

Os factores de base mais importantes que influenciam o prognóstico da doença são a fase em que ela se apresenta e o risco relativo.

A fase da doença influencia significativamente a resposta, a sua duração e a SG, com melhores resultados na FC, depois FA e posteriormente FB. (45)

Relativamente ao risco relativo, este pode ser calculado através dos índices de *Sokal* ou *Hasford* (tabela 4), e relaciona-se com o risco de progressão e morte nos pacientes em fase crónica precoce e com a resposta à terapêutica. O risco de acordo com Sokal e col. foi definido com base em pacientes tratados com hidroxiureia enquanto o risco de acordo com Hasford e col. foi definido com base em pacientes tratados com regimes baseados em

INF- $\alpha$ . O seu cálculo tem em consideração inúmeros parâmetros e ambos incluem idade, tamanho do baço, contagem de plaquetas, percentagem de blastos, enquanto o score de Hasford considera ainda a percentagem de basófilos e eosinófilos. Estes índices podem ser aplicados em pacientes que vão fazer tratamento com IM pois o cálculo do risco requer o uso de dados clínicos e hematológicos ao diagnóstico, antes de qualquer tratamento, apresentando valor prognóstico conhecido somente na fase pré-terapêutica (47) (48)

Mais recentemente, foi desenvolvido o score EUTOS (European Treatment and Outcome Study for CML), com base em pacientes tratados com IM em primeira linha, e superior aos anteriores nesse aspeto mas também em termos de simplicidade, pois considera apenas a percentagem de basófilos e tamanho do baço. O score permite prever os pacientes com menor probabilidade de responder à terapêutica e a sua sobrevivência. (49)

Estudos adicionais estão ainda em curso no sentido de identificar outros factores que possam ter valor prognóstico: polimorfismos genéticos, (50) expressão do gene do tumor de Wilms (51), níveis totais de fosfotirosina nas células CD34+ (52) e os níveis de fosforilação da proteína adaptadora Crkl, (53) e sobreexpressão do oncogene *TWIST-1*. (54)

**Tabela 4 – Cálculo do Risco Relativo (46)**

Score	Cálculo	Definição de Risco
<b>Sokal</b>	$\text{Exp } 0.0116 \times (\text{idade} - 43.4) + 0.0345 \times (\text{baço} - 7.51) + 0.188 \times [(\text{contagem de plaquetas} / 700)^2 - 0.563] + 0.0887 \times (\text{blastos} - 2.10)$	Baixo < 0.8; Intermédio 0.8-1.2; Alto > 1.2
<b>Hasford</b>	0.666 quando idade $\geq 50$ + (0.042 x baço) + 1.0956 quando contagem de plaquetas > $1500 \times 10^9/L$ + (0.0584 x blastos) + 0.20399 quando basófilos > 3% + (0.0413 x eosinófilos) x 100	Baixo $\leq 780$ Intermédio 781-1480 Elevado > 1480
<b>Eutos</b>	7 x basófilos + 4 x tamanho do baço	Alto risco > 87 Baixo risco $\leq 87$

**Definição de Resposta**

A percepção da existência de uma diminuição do número de células Ph+ durante o tratamento com IFN levou à definição do conceito de resposta citogenética.

Considerando a elevada percentagem de respostas citogenéticas alcançadas com o IM, novos critérios de resposta a nível molecular foram estabelecidos pelo European LeukemiaNet, ELN. (tabela 5) (46)

**Tabela 5 – Definições de resposta à terapêutica segundo ELN 2009 (46)**

	Resposta Hematológica Completa (RHC)	Resposta Citogenética (RCit)	Resposta Molecular
Definição	<p><b>Leucócitos</b> &lt; <math>10 \times 10^9/L</math>;</p> <p><b>Basófilos</b> no sangue &lt; 5%;</p> <p><b>Ausência mielócitos, promielócitos ou mieloblastos;</b></p> <p><b>Plaquetas</b> &lt; <math>450 \times 10^9/L</math>;</p> <p><b>Baço não palpável</b></p>	<p><b>Completa (RCitC):</b> 0% Ph<sup>+</sup></p> <p><b>Parcial (RCitP):</b> 1-35% Ph<sup>+</sup></p> <p><b>Minor (mRCit):</b> 36-65% Ph<sup>+</sup></p> <p><b>Mínima (mínRCit):</b> 66-95% Ph<sup>+</sup></p> <p><b>Ausência:</b> &gt; 95% Ph<sup>+</sup></p>	<p><b>Completa (RMolC):</b> níveis de transcritos de mRNA BCR-ABL indetetáveis por <i>nested</i>PCR e/ou RQ-PCR em 2 amostras sanguíneas consecutivas de alta qualidade (sensibilidade &gt; <math>10^4</math>)</p> <p><b>Major (RMolM):</b> rácio BCR-ABL:ABL <math>\leq 0.1\%</math> na escala internacional</p>

## Monitorização

A monitorização da resposta à terapêutica com os ITQ é uma das chaves da estratégia da LMC, pois permite avaliar não só a resposta, mas também detectar possíveis resistências ao tratamento.

Recomenda-se que seja efetuada em períodos de tempo pré-estabelecidos e englobe uma avaliação clínica e laboratorial, que inclua hemograma, exame citogenético convencional, estudo molecular e eventualmente, análise mutacional. (tabela 6) Relativamente ao estudo citogenético, as duas técnicas disponíveis para monitorização da resposta citogenética são o cariótipo medular e o FISH. A resposta citogenética é comumente avaliada por morfologia citogenética de pelo menos 20

metáfases da medula óssea. O cariótipo medular permite quantificar o número de metáfases Ph+ e detectar anomalias citogenéticas adicionais, ACAs. O FISH é uma técnica mais sensível que o cariótipo medular para a deteção do gene de fusão BCR-ABL1, mas não detecta as ACA. É um método de grande utilidade diagnóstica quando não é possível obter metáfases, porém, o seu valor prognóstico na monitorização de LMC não está estabelecido. (55) Tem a potencial vantagem de avaliar mais células e de usar sangue periférico em vez de medula óssea, MO, quando isso não é possível (56) (57). A confirmação da resposta deve ser sempre efectuada em 2 ocasiões subsequentes. (45)

**Tabela 6 – Monitorização da terapêutica segundo o ELN 2009 (46)**

	<b>Resposta Hematológica</b>	<b>Resposta Citogenética</b>	<b>Resposta Molecular</b>	<b>Análise Mutacional</b>
<b>Monitorização</b>	Hemograma	Exame citogenético convencional das células da MO	PCR-quantitativo (RQ-PCR) das células do sangue periférico	Em caso de resposta subótima ou falha; sempre antes de mudar para outro ITQ ou outra terapêutica
	Ao diagnóstico, depois a cada 2 semanas até RHC alcançada e confirmada. Posteriormente, pelo menos a cada 3 meses ou sempre que necessário.	Ao diagnóstico, aos 3 e aos 6 meses. Posteriormente, a cada 6 meses, até RcitC confirmada. Depois, a cada 12 meses se monitorização molecular regular não estiver disponível; sempre na falência terapêutica, anemia/leucopenia/trombocitopenia inexplicadas	A cada 3 meses até RmolM alcançada e confirmada. Posteriormente, pelo menos a cada 6 meses	



## Imatinib

A compreensão da patogênese da doença permitiu o desenvolvimento de agentes dirigidos à oncoproteína Bcr-Abl, tendo sido o Imatinib (IM) o primeiro e o mais extensamente utilizado. O uso desta terapêutica dirigida ao alvo, desencadeou uma mudança dramática no prognóstico dos pacientes com LMC, uma vez que permitiu alcançar não só respostas hematológicas e citogenéticas mas também moleculares numa taxa superior às obtidas pelas outras formas de tratamento.

O Imatinib, ou STI571 (Gleevec®, Novartis) é um composto 2-fenilaminopiridimina desenvolvido no início dos anos 90 para uso clínico. (17)

O estudo *International Randomized Study of Interferon vs STI571*, IRIS, um estudo prospetivo de fase III, representou um marco no tratamento dos pacientes com LMC. (58) (59) (60) Neste estudo, que recrutou 1106 pacientes em fase crónica diagnosticada de novo, os pacientes com LMC foram distribuídos de forma randomizada para imatinib 400 mg/d ou INF- $\alpha$ , em combinação com citarabina em baixa dose (20mg/m<sup>2</sup>/dia). Neste estudo, foi inequívoca a superioridade do imatinib face ao IFN, em relação à eficácia.

Aos 19 meses de seguimento, a taxa de resposta citogenética major (RcitC e RcitP) foi de 87.1% vs 34.7%, a RCitC alcançou os 76,2% vs 14.5% e sobrevivência livre de progressão, SLP, para FA ou FB foi de 96.7% vs 91.5%. (58) A RMolM aos 12 meses foi também

significativamente superior 40% vs 2%. (61) A somar a estes dados, o imatinib demonstrou ser igualmente superior em termos de compliance, toxicidade e qualidade de vida. (58) (62) relativamente ao IFN como primeira linha de tratamento.

Os resultados do estudo foram recentemente actualizados e, aos 8 anos, os pacientes com LMC evidenciaram uma SG de 85%, sendo o valor ajustado para 93% quando apenas considerando mortes relacionadas especificamente com o imatinib. As taxas de SLD rondaram os 81% e a SLP atingiu 92%. A maioria das progressões para FA/FB ocorreram mais precocemente, com risco mínimo após 3 anos e nenhuma evidência de aumento ao longo do tempo. mRCit aos 3 meses, RCitP aos 6 e 12 meses e RcitC aos 18 meses foram associadas a RCitC estável durante o período de observação. Relativamente à segurança do IM, não foram identificados novos efeitos adversos. (60)

Uma vez que a frequência de RCitC foi muito elevada nos pacientes tratados com imatinib, tornou-se necessário medir os níveis de transcritos de *BCR-ABL* para determinar doença residual mínima. Em cerca de 50% de todos os pacientes tratados com IM, correspondendo a cerca de 70% dos que alcançaram RCitC, observou-se uma redução substancial (normalmente entendida como uma redução de 3-log da linha de base ou resposta molecular major) em pacientes na fase crónica inicial, (61) (63) (64) apesar de nos pacientes

em fase crónica tardia a resposta ter sido consistentemente inferior (64) (65).

Além de atualmente ser utilizado como primeira linha em pacientes em FC, o IM também induz respostas numa percentagem significativa de pacientes em FA ou FB, apesar destas serem transitórias. (66) (67)

O imatinib está aprovado em adultos com LMC recém diagnosticada na FC ou refratários ao IFN- $\alpha$  na dose standard de 400mg/d e para pacientes em FA ou FB na dose standard de 600mg/d por tempo indefinido. (58) (66) (67)

### **Dasatinib**

O dasatinib (Sprycel® ou formalmente BMS-354825) é um inibidor tirosina-quinase duplo que difere do imatinib por inibir quer a forma activa quer inativa do domínio Abl quinase, inibindo também a família de quinases Src (incluindo Src e Lyn). É cerca de 300 vezes mais activo do que o imatinib e, in vitro, é activo contra a maioria dos subclones mutantes resistentes ao imatinib, com a excepção do clone com a mutação T315I (68) e provavelmente do clone com a mutação F317L. (69) Outras mutações com relativa resistência ao dasatinib incluem G250E e E255V/K e V299L. (68)

Até recentemente, o fármaco vinha sendo usado predominantemente em pacientes com CML resistentes ou intolerantes ao imatinib. (70) Num estudo de fase 2, 186 pacientes com

LMC na fase crónica resistentes ou intolerantes ao imatinib que receberam dasatinib 140mg/dia, RHC foram obtidas em 90% dos pacientes e RCitM foram observadas em 52% dos pacientes, tendo-se observado também ocorrência de respostas moleculares. (71)

O seu uso como fármaco de primeira linha foi sugerido pelo estudo DASISION (*Dasatinib versus Imatinib Study in Treatment-Naive CML Patients*) visava comparar a eficácia e segurança do dasatinib 100mg/d com o imatinib 400mg/d em pacientes com CML recém diagnosticada na fase crónica. A taxa de RcitC confirmada foi superior com o dasatinib (77% vs 66%), bem como a taxa de RmolM (46% vs 28%) e as respostas foram alcançadas num período de tempo inferior. A progressão da doença foi observada em 1.9% dos doentes com dasatinib e 3.5% naqueles a tomar imatinib. (72) Atualizações recentes do estudo, corroboraram os dados obtidos anteriormente, com o dasatinib associado a taxas de resposta mais rápidas e profundas comparativamente com o imatinib. (73)

Em 2010 foi aprovado pela FDA no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em FC, num esquema oral de 100 mg/d. Em 2007 já havia sido aprovado no tratamento de doentes adultos em FC resistentes ou intolerantes a terapia prévia (incluindo com imatinib).

## **Nilotinib**

O Nilotinib (Tasigna®) é um derivado aminopirimidina, activo por via oral, que se assemelha ao IM, mas tem sido modificado para aumentar a afinidade de ligação para a bomba ATP da oncoproteína Bcr-Abl. Tem 20 a 50 vezes a atividade inibitória do IM mas não é ativo contra a mutação T315I. O clone mutante Y253H pode ser também relativamente resistente ao nilotinib, (74) bem como o E255 V/K e F359 V. (75)

Inicialmente, o nilotinib foi indicado em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinib. Um estudo de fase 2, demonstrou que 44% dos pacientes alcançaram RcitC (59% RcitM), com 84% desses pacientes a manterem a resposta ao 24 meses. Entre os pacientes com RcitC, 56% alcançaram RMolM. A sobrevivência global aos 24 meses foi de 87%. (76)

O estudo ENESTnd (*Evaluating Nilotinib Efficacy and Safety in Clinical Trials – Newly Diagnosed Patients*), um estudo de fase 3, randomizado, que envolveu 846 pessoas com LMC em fase crónica sem tratamento prévio, demonstrou a superioridade do nilotinib face ao imatinib. As pessoas foram alocadas no grupo a receber 300mg/bid de nilotinib, 400mg/bid de nilotinib ou 400 mg/dia de imatinib. Aos 12 meses, as taxas de RMolM foram significativamente superiores nos pacientes a tomar nilotinib (44% 300mg e 43% 400mg), quase o dobro das taxas alcançadas pelo imatinib (22%). Além disso, as taxas de RCitC

foram igualmente significativamente superiores. Por outro lado, constatou-se uma melhoria significativa no tempo de progressão para FA ou FB. (77) Este estudo foi recentemente atualizado, e o seguimento aos 24 meses confirmou a superioridade do nilotinib em termos de rapidez e profundidade de resposta, com redução significativa do risco de progressão. (78)

Em 2010 foi aprovado pela FDA no tratamento de pacientes adultos com diagnóstico recente de LMC Ph+ em FC, num esquema oral bidiário de 300 mg. Em 2007 já tinha recebido aprovação no tratamento de doentes adultos em FC ou FA resistentes ou intolerantes a terapia prévia (incluindo com imatinib).

### **Objetivos e Orientação da Terapêutica consoante a resposta**

Dados da literatura põe em evidência que a precocidade e profundidade da resposta citogenética são fatores importantes em termos de prognóstico. (79) (80) (81) Além disso, também o nível de resposta molecular parece ser um fator prognóstico dinâmico relevante (82) (83), baixos níveis de doença residual estão associados a remissão contínua (84) e a presença de RMolM após 12 meses está associada a melhor SLD e SLP (61) (81). . Por outro lado, um aumento nos níveis de *BCR-ABL* tem estado consistentemente associado a mutações e perda de resposta (85) (86) (87) (88).

Neste sentido, foram definidos objetivos para o tratamento e que, em ordem cronológica e de importância são o alcance de RHC, RCitC, RMolM e RMolC. (45)

É operacionalmente de grande utilidade definir em que altura a resposta pode ser considerada satisfatória, encorajando, assim, a continuação do tratamento ou, pelo contrário, requerendo ou sugerindo uma mudança na estratégia terapêutica. Neste sentido, o ELN propôs um conjunto de definições de resposta ao IM. (tabela 7) (46)

Doentes que apresentam uma resposta ótima têm grande probabilidade de manter a resposta a longo prazo e, nessa situação, recomenda-se a continuação do tratamento com IM 400mg/dia indefinidamente e a continuação da monitorização nos prazos definidos.

A identificação de uma resposta subótima significa que o paciente pode ainda ter um benefício substancial se continuar com o tratamento inicial, mas o prognóstico a longo prazo não será favorável.

**Tabela 7. Definição de falência, resposta sub-ótima e ótima em pacientes sem tratamento prévio com LMC em FC, tratados com IM 400mg/d. segundo o ELN 2009 (46)**

Tempo (meses)	Ótima	Sub-ótima	Falência	«Avisos»
<b>Diagnóstico</b>	NA	NA	NA	Alto risco; ACAs nas células Ph+
<b>3</b>	RHC, pelo menos RCitMinor	Ausência de resposta citogenética	Resposta inferior à RHC	NA
<b>6</b>	Pelo menos RCitParcial	Resposta inferior à RCitP	Ausência de resposta citogenética	NA
<b>12</b>	RCitCompleta	RCitP	Resposta inferior à RCitP	Resposta inferior à RMolM
<b>18</b>	RMolM	Resposta inferior à RMolM	Resposta inferior à RCitC	NA
<b>A qualquer altura (durante o tratamento)</b>	RMolM estável ou a melhorar	Perda da RMolM, mutações (ainda sensíveis ao IM)	Perda da RHC, perda da RCitC, mutações pouco sensíveis ao IM e outros ITQ, ACAs nas células Ph+	Aumento do nível de transcritos, ACA em células Ph-

Nestas situações recomenda-se não só a monitorização mais frequente da doença mas também ponderação sobre a conduta terapêutica.

Por outro lado, a falência no tratamento indica que continuar com o tratamento com IM na dose corrente deixa de ser apropriado e o doente provavelmente beneficiará de outros tratamentos.

A ELN atualizou recentemente as orientações terapêuticas relativas a cada uma dessas situações, contemplando também outras em que ocorre intolerância ao tratamento. (46)

### Insucesso Terapêutico

Efectivamente, constatou-se uma pequena proporção de doentes não responde ao tratamento, por baixa adesão, intolerância ou

toxicidade, ou por aquisição de resistência aos fármacos.

### Baixa adesão

A falta de adesão à terapêutica crónica é um problema conhecido e, neste sentido, também relativamente à LMC se levanta esta questão.

Um estudo Belga demonstrou que cerca de 1/3 dos pacientes não aderiram ao tratamento e apenas 14% tomariam a dose total prescrita. (87)

Noutro estudo, cerca de 26% dos pacientes em terapêutica de longa duração teriam uma taxa de adesão inferior a 90% da dose total do fármaco e 14% tinham uma taxa de adesão inferior a 80% da dose. (88)

**Tabela 8– Orientação da terapêutica segundo ELN 2009 em paciente com LMC na FC (46)**

Orientação da terapêutica segundo ELN 2010 em paciente com LMC na FC		
<b>1ª Linha</b>	Todos os pacientes	IM 400mg/d
<b>2ª Linha (após IM)</b>	Intolerância	Dasatinib ou Nilotinib
	Resposta Subótima	Continuar com a mesma dose de IM, testar IM em alta dose, mudar para dasatinib ou nilotinib
	Falência	Dasatinib ou Nilotinib; alotransplante de progenitores hematopoiéticos em pacientes com progressão para FA/FB ou mutação T315I
<b>3ª Linha</b>	Resposta Subótima ao dasatinib ou nilotinib	Continuar com dasatinib ou nilotinib, com a opção de alotransplante em pacientes com características de aviso (por exemplo: resistência hematológica previa ao IM, mutações) e em pacientes com risco EBMT $\leq 2$
	Falência com dasatinib ou nilotinib	Alotransplante de progenitores hematopoiéticos

A não-adesão provavelmente conduzirá a concentrações inferiores do fármaco, com consequente redução de eficácia. (89)

Além disso, um estudo recente demonstrou que a baixa adesão é o principal fator contributivo para a perda de resposta citogenética e falência do tratamento em pacientes com terapêutica de longo curso, (90) corroborando estudos pregressos. (87)

### Toxicidade e Intolerância

A prevenção, detecção e tratamento dos efeitos laterais são um fator fundamental na garantia da adesão a longo prazo ao tratamento, bem como à melhoria da qualidade de vida.

A toxicidade hematológica é o efeito lateral mais comum associado aos ITQ. (tabela 9) O dasatinib associa-se a taxas mais elevadas de trombocitopenia e o nilotinib associa-se a taxas inferiores de neutropenia.

**Tabela 9 – Citopenas grau 3/4 associadas ao tratamento com ITQ**

Inibidor TQ	Citopenas grau 3/4	Incidência (%)
<b>Imatinib</b> <b>400mg/d</b> <b>(58)</b>	Anemia	3.1
	Neutropenia	14.3
	Trombocitopenia	7.8
<b>Nilotinib</b> <b>300mg/bid</b> <b>(77)</b>	Anemia	3
	Neutropenia	12
	Trombocitopenia	10
<b>Dasatinib</b> <b>100mg/d</b> <b>(72)</b>	Anemia	10
	Neutropenia	21
	Trombocitopenia	19

Além dos efeitos hematológicos, os ITQ estão associados a uma variedade de outros efeitos laterais.(tabela 9) (91)

Síndromes de retenção de fluidos associam-se aos 3 ITQ, contudo, o imatinib parece estar associado a maior incidência de edema periférico, palpebral e periorbital de qualquer grau (14, 13 e 12% respectivamente), comparativamente com o nilotinib 300 mg/bid (5, 1, <1%), (77) e, comparativamente com o dasatinib, apesar do IM se associar a maior incidência de síndromes de retenção de fluidos no global (42 vs 19%), o dasatinib estaria particularmente associado a derrame pleural (10 vs 0%), todos grau 1-2. (72)

Relativamente à cardiotoxicidade é uma complicação potencialmente severa que deve ser considerada. Contudo, o imatinib, dasatinib e nilotinib estão associados a taxas de prolongamento do intervalo QT>500ms em apenas cerca de 0-0.4%, 0.4%, e 0% (72) (77) respetivamente.

Elevações nas AST/ALT são mais prevalentes nos pacientes tratados com nilotinib vs IM (66/40% vs 20/23%) (77) apesar das taxas de descontinuação serem semelhantes nos dois grupos e do impacto clínico não ser significativo.

A hipofosfatemia é mais comum em pacientes tratados com IM e eventos grau 3-4 nos estudos de comparação com dasatinib apontam para valores de 21 vs 4% e com o nilotinib de 8 vs 5%. (72) (77)

Distúrbios gastrointestinais (náuseas, vômitos e diarreia) de qualquer grau são mais prevalentes com o IM e podem alcançar 43.7, 21 e 32.8%, respectivamente, bem como as mialgias que alcançam taxas de 21.4%. (58) (72) (77)

As cefaleias associadas ao IM ou dasatinib, com taxas de 31.2% e 34% respectivamente, são outro aspeto a considerar. (58) (72) (77)

O nilotinib é o que mais se associa a rash e prurido de qualquer grau (31 e 15% respectivamente), a esmagadora maioria de baixo grau (<1% de graus 3 e 4). (72) (77)

Admite-se que haja intolerância quando existem um ou mais dos seguintes critérios: qualquer toxicidade não-hematológica grau 4 ameaçadora da vida, qualquer toxicidade não-hematológica graus 3-4 que recorre apesar da redução da dose, qualquer toxicidade não hematológica grau 2 que persiste por mais de um mês apesar das medidas de suporte adequadas ou toxicidade hematológica graus 3-4 que não responde às medidas de suporte e requer redução da dose abaixo da dose efetiva mínima aceitável. Contudo, qualquer combinação de diferentes toxicidades não-hematológicas de qualquer grau que persistem apesar de medidas de suporte ótimas e que comprometem a qualidade de vida de tal forma que é justificável mudança de terapêutica, é igualmente considerado intolerância. (92)

**Tabela 10.** Efeitos laterais mais frequentes com os ITQ. Adaptado. (91)

Efeitos Laterais	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib
<b>Retenção de Fluidos</b>	+++ (> parte de baixo grau)	+	+
<b>Derrame Pleural</b>	-	-	+
<b>Prolongamento do intervalo QT</b>	+	+	+
<b>Aumento ALT/AST/Bilirrubina</b>	+	++	+
<b>Hipofosfatemia</b>	++	+	+
<b>Náuseas, vômitos, diarreia</b>	++	+	+
<b>Rash, prurido</b>	+	++	+
<b>Mialgia</b>	+++	+	+
<b>Cefaleias</b>	+++	+	+++
<b>Níveis de glucose</b>	Hipoglicemia	Hiperglicemia	Constante
<b>Aumento lipase/amilase</b>	+	++ (não, quando história de pancreatite)	+

## Resistência

Uma pequena proporção de pacientes com diagnóstico de LMC em fase crónica de novo, nunca chegam a responder ao IM, admitindo-se que possuem resistência primária e cujos mecanismos não são ainda totalmente compreendidos.

A resistência secundária ou adquirida, é identificada nos pacientes que inicialmente respondiam ao IM mas que posteriormente perderam essa resposta. (93)

A resistência é provavelmente multifatorial. Contudo, deve-se mais comumente à presença de mutações no *gene BCR-ABL*. (94) (95) A sua frequência em pacientes resistentes varia entre 42% e 90%,

conforme os estudos sendo mais frequentes na FA e FB. (96) (97)

Mais de 90 mutações diferentes no domínio quinase da proteína Bcr-Abl foram identificadas até à data como tendo a capacidade de romper a ligação do imatinib ao domínio da proteína quinase, apesar de algumas serem mais prevalentes do que outras, de nem todas partilharem as mesmas propriedades bioquímicas ou possuírem a mesma expressão clínica. (94) A mutação T315I confere resistência a todos os ITQ, algumas mutações afectando o P-loop do *BCR-ABL* conferem um nível elevado de resistência, a resistência bioquímica de outras mutações pode ser ultrapassada com o aumento da dose e algumas mutações são funcionalmente irrelevantes (98)

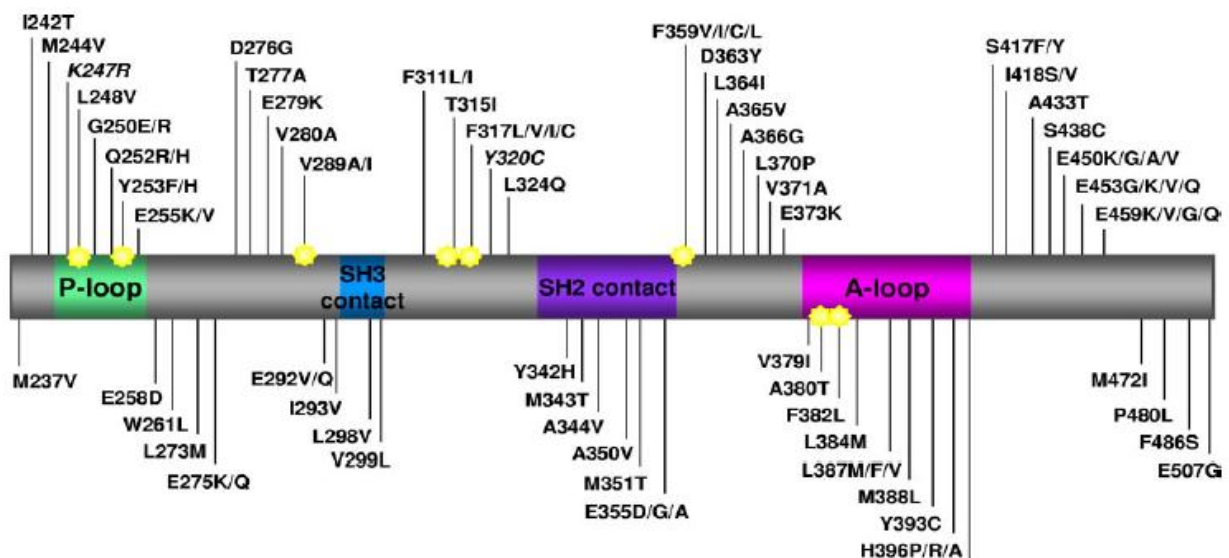


Fig 1 . Mapa de todas as substituições de aminoácidos no domínio quinase da proteína Bcr-Abl identificadas em amostras de pacientes com resistência ao Imatinib. P-loop –zona de ligação ao fosfato, SH2 e SH3 contact – regiões de contacto SH2 e SH3 , A-loop – zona de activação. Estrelas - posições de aminoácidos envolvidas na ligação ao imatinib. (94)



Outros mecanismos de resistência podem incluir expressão aumentada da tirosina-quinase devido a amplificação genética (99), sobreexpressão das tirosinaquinases da família Src que alteram as vias de sinalização do Bcr-Abl (100) (101) e a sobreexpressão de proteínas de efluxo tais como a P-glicoproteína (102). A variabilidade farmacocinética também tem sido considerada como explicação para as diferentes respostas uma vez que pacientes com nível plasmático do fármaco menor, têm igualmente menor probabilidade de resposta à terapia. (103) (89) Por outro lado, numerosos factores podem influenciar a concentração plasmática de IM nas células alvo, incluindo absorção intestinal, metabolismo hepático (através do CYP4503A4), ligação a alfa1-glicoproteína ácida e aos transportadores envolvidos na multirresistência e ao hOTC, transportador de

catiões orgânicos. (45) Além disso, a evolução clonal é outro aspeto a ter em conta e corresponde à identificação de ACAs, por exemplo trissomia 8, isocromossoma 17 e duplicação do cromossoma Ph, dentro do clone Ph+ numa proporção variável de metafases e num número variável de doentes, estando a sua presença associada a taxas de resposta mais baixas e a um período de tempo inferior até à falência terapêutica. (1) (104) (105)

Uma vez que a identificação de mutações com impacto no desenrolar da doença poderá ser preditiva da escolha de um tratamento em detrimento de outro, um conjunto de peritos em nome do ELN e o European Treatment and Outcome Study, em 2011, elaborou um conjunto de recomendações acerca da análise mutacional. (94)

**Tabela 11** - Alternativas terapêuticas mais apropriadas baseadas no status mutacional de *BCR-ABL* do domínio quinase. (94)

Mutação	Alternativa terapêutica
T315I	Altamente resistente a qualquer ITQ: transplante progenitores hematopoiéticos ou fármacos em investigação em ensaios clínicos fase 1-2
V299L, T315A e F317L/V/I/C	Nilotinib
Y253H, E255K/V e F359V/C/I	Dasatinib
Qualquer outra mutação	Considerar doses superiores de imatinib se falência ou resposta subótima ou mudar para dasatinib ou nilotinib

Primeiramente, a análise mutacional não está recomendada em pacientes no momento do diagnóstico de LMC na FC da doença, nem por rotina, mas pode ser realizada quando em FA/FB. A metodologia recomendada é a sequenciação direta. Um resultado positivo é indicação para mudança na terapêutica. Em pacientes em FC a receber imatinib como primeira linha, a análise está recomendada apenas em casos de falência ou resposta subótima e em caso de aumento nos níveis de transcritos de BCR-ABL associado a perda de RMolM (pois a flutuação dos níveis pode dever-se apenas a efeitos da amostragem sendo mais significativa uma tendência para a subida do que propriamente um valor isolado alterado; o cut off definido é um aumento  $\geq 2$  vezes o valor de transcrito de Bcr-Abl, em 2 avaliações consecutivas nos casos de perda concomitante da RMolM). Em pacientes resistentes ao imatinib, já a receber um ITQ alternativo, a análise mutacional está recomendada em caso de falência hematológica ou citogenética. Um resultado positivo, normalmente, representa uma indicação para mudança no tratamento, sendo que o tipo de mutação pode determinar a orientação da escolha. (tabela 11) . Obviamente que a história do paciente, factores de risco, comorbilidades e a própria vontade do paciente devem fazer parte do algoritmo de decisão . (94)

## Interações Medicamentosas

As interações medicamentosas são outro fator a ter em conta no tratamento dos pacientes, sobretudo quando estudos recentes consideram que a idade real da população com LMC está subestimada, e será de cerca de 60 anos de idade. Esta faixa etária é a que obviamente tem maior taxa de comorbilidades e, nesse sentido, a mais exposta aos efeitos da polimedicação. (tabela 12) (106) (91)

**Tabela 12** – Interações Farmacocinéticas entre ITQ e outros fármacos (91)

Fármacos	Interação
<b>Inibidores CYP3A4</b> Levotiroxina, voriconazol, amiodarona, clopidogrel	Aumentam a exposição ao ITQ
<b>Inibidores CYP3A4 e Pgp</b> Verapamil, eritromicina, claritromicina, ciclosporina, cetoconazol, fluconazol, itraconazol, sinvastatina, atorvastatina	Aumentam as concentrações intracelulares de ITQ
<b>Indutores CYP3A4</b> Rifampicina, dexametasona	Reduzem a exposição aos ITQ
<b>Inibidores hOCT1</b> Quinidina, ranitidina, midazolam, metformina	↑ a concentração de IM sérico mas ↓ a concentração intracelular; sem relevância com dasatinib ou nilotinib
<b>Antiácidos</b> Bloqueadores H <sub>2</sub> , IBP	Diminuem a captação do dasatinib
<b>Ácido Acetilsalicílico</b>	Evitar com dasatinib (diátese hemorrágica, trombocitopenia)

## LMC e Gravidez

Relativamente ao uso na concepção e gravidez, os resultados na literatura são mais escassos.

A terapêutica durante a gravidez poderá estar associada a um risco aumentado de anomalias fetais ou aborto espontâneo, não sendo desse modo aconselhável a sua utilização. (107) Por outro lado, estudos sugerem que uma resposta adequada após reinício do IM depois de o ter descontinuado durante a gravidez ocorre apenas em pacientes que obtiverem RMolM antes dessa interrupção. Nesse sentido, mulheres que desejem engravidar só o devem fazer após alcançarem RMolM, a fim de reduzir o risco de falência após reintrodução da terapêutica. (108)

A literatura refere ainda que crianças cujos pais, no momento da concepção, estavam em tratamento com IM, seriam aparentemente saudáveis pelo que, a recomendação atual é a de não descontinuar o tratamento. (109)

A informação acerca das alternativas no tratamento nestas situações encontram-se resumidas na tabela 13. (91)

## Descontinuação do Imatinib é possível? O estudo STIM.

A terapêutica a longo prazo com ITQ leva a uma redução gradual na doença residual na maioria dos pacientes. Contudo, estudos sugerem que as *stem cells* Ph<sup>+</sup> podem ser menos sensíveis ao imatinib do que as restantes (110) (111). Diversos estudos *in vitro* demonstraram que as células progenitoras Ph<sup>+</sup> CD34<sup>+</sup> quiescentes não foram eliminadas, nem mesmo com os ITQ de 2<sup>a</sup> geração e os mecanismos envolvidos neste efeito parecem ser independentes do BCR-ABL1. (110) (112) (113) (114)

A questão sobre se a terapêutica com IM na LMC deve ser mantida ou pode ser interrompida sem risco de recidiva é importante uma vez que há efeitos laterais associados ao tratamento que interferem na qualidade de vida e a intolerância, a adesão e os custos elevados são parâmetros a considerar.

50% dos pacientes que pararam o tratamento com imatinib e que tinham sido tratados previamente com IFN permaneceram em resposta molecular completa após um seguimento de 18 meses. (115)

**Tabela 13** – Recomendações acerca da melhor alternativa terapêutica na concepção e gravidez. (91)

<b>Antes da concepção</b>	- Sem evidências contra o uso de IM no sexo masculino -IFN para homens/mulheres
<b>1º e 2º Trimestre</b>	IFN em baixa dose 3x3Mill IU/semana, ajustado à contagem celular e tolerabilidade; evitar IFNpeguilado, leucaferése se leucocitose
<b>3º Trimestre</b>	IFN, hidroxureia se perda de resposta hematológica
<b>Amamentação</b>	IFN

O estudo *Stop Imatinib (STIM)*, mais recente, multicêntrico, prospectivo e não-randomizado, foi elaborado com o objetivo de investigar se seria seguro descontinuar o tratamento em pacientes com RMolC há pelo menos 2 anos, incluindo também pacientes que não teriam sido previamente tratados com IFN. O estudo envolveu 100 doentes com LMC na FC ou FA com resposta molecular completa sustentada (isto é, uma redução superior a 5 log nos níveis de *BCR-ABL* e *ABL* bem como níveis indetectáveis de transcriptos na PCR-TR), durante pelo menos 2 anos.

39% dos pacientes permaneceram em RMolC após descontinuação do imatinib, sem evidência de recorrência da doença. Aos 12 meses, a probabilidade de persistência dessa resposta foi de 41%.

Pacientes tratados com interferão antes do imatinib não mostraram diferenças nas taxas de recidiva comparada com aqueles tratados com imatinib primeiro. Além disso, o gênero, o risco Sokal e a duração do tratamento foram considerados preditores significativos e independentes de recidiva molecular, sendo maior o risco para o gênero masculino, para risco Sokal mais elevado e menor tempo de tratamento.

Todos os pacientes que recidivaram foram retratados com imatinib e permaneceram sensíveis, sem perda da resposta

hematológica ou progressão para uma fase avançada, o que sugere que a descontinuação não conduz a resistência adquirida ao fármaco. Dos 42 pacientes que recidivaram, 26 alcançaram RMolC com retratamento com imatinib.

Neste sentido, o estudo concluiu que pode ser seguro descontinuar a toma de imatinib em pacientes com LMC que estejam em remissão molecular completa há pelo menos 2 anos sugerindo que esta parcela de pacientes, cerca de 10%, possa estar curada com o uso deste ITQ. (116)

### **Futuro da LMC**

Actualmente ainda não há fármacos disponíveis capazes de contornar o mecanismo de evasão das células progenitoras nem de eliminar células portadoras da mutação T315I. Nesta perspectiva, os estudos mais recentes têm como alvo estas duas últimas situações.

O estudo *STI571 Prospective Randomized Trial (SPIRIT)* que comparou a utilização de IM 400mg/d vs IM 600 mg/d vs IM associado a citarabina vs IM associado a IFN, demonstrou vantagem da última associação em termos de RMolM e resposta citogenética. (117)

O bosutinib, um inibidor da família Src quinase, sobre investigação no estudo *Bosutinib Efficacy and safety in chronic myeloid Leukemia (BELA)* que comparou bosutinib

vs IM, favoreceu o primeiro em termos de RMolM, tempo de alcance de RcitC e e RMolM, transformação da doença em FA/FB mas esteve associado a elevada toxicidade hepática e gastrointestinal, com apenas 71% dos doentes a manterem-se em tratamento aos 12 meses. (118)

Um novo inibidor aurora-quinase, MK-0457, (119) bem como o inibidor oral multiquinase, AP24534 (ponatinib) (120), o DCC-2036, um inibidor alostérico da BCR-ABL com mecanismo de acção única (121) e o fármaco ON012380 (122) podem ser efectivos em pacientes com a mutação T315I. A omacetaxina, um alcalóide de plantas ainda em investigação, é um inibidor da síntese de proteínas com actividade moderada contra a mutação T315I mas associada a mielossupressão. (123)

Uma panóplia de fármacos têm demonstrado ultrapassar a resistência ao IM ou atuarem em sinergismo em modelos pré-

clínicos, incluindo por exemplo a leptomicina B, (124) inibidores proteassoma, (125) trióxido de arsénio, (126) inibidores farnesil-transferase, (127) inibidores histona desacetilase, (128) ácido micofenólico, (129) mas os resultados são ainda preliminares e limitados. Estudos com vacinas estão também em curso. (130)

Graças ao advento dos ITQ a LMC tem vindo a adquirir o estatuto de doença crónica. A taxa de mortalidade anual foi reduzida para 2% e estudos apontam para que a prevalência da doença esteja a aumentar, prevendo-se que em 2050 atinja 181.000 indivíduos. Contudo, apesar da grande vitória que foi a reversão de uma doença rapidamente fatal numa doença cuja sobrevivência média possa ser, atualmente, superior a 20 anos, (91) levanta questões no domínio socio-económico. Os custos para suportar esta situação serão inevitavelmente astronómicos, pelo que, num futuro a curto prazo, serão necessárias estratégias para contornar esta situação. (131)

**Bibliografia**

1. Quintás-Cardama, A.; Cortes, J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2009; 113(8): p. 1619-1630.
2. Sant, M.; Allemani, C.; Tereanu, C.; et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood*. 2010; 116(19): p. 3724-3734.
3. Howlader N.; Noone, A.; Krapcho, M.; et al. Surveillance Epidemiology and End Results. [Online].: National Cancer Institute. Bethesda; 2012 [cited 2012 Abril 29. Available from: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2009\\_pops09/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/)].
4. Longo, D.; Fauci, A.; Kasper, D.; et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed.: McGraw-Hill; 2012.
5. Geary C. Historical review: The story of chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2000; 110(1): p. 2-11.
6. Nowell, P.; Hungerford, D. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science*. 1960; 142: p. 1497.
7. Rowley J. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa [letter]. *Nature*. 1973; 243: p. 290-293.
8. Goldman, J.; Melo, J. Chronic myeloid leukemia - advances in biology and new approaches to treatment. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(15): p. 1451-1464.
9. Bartram, C.; De Klein, A.; Hagemeijer, A.; et al. Translocation of c-abl oncogene correlates with the presence of a Philadelphia chromosome in chronic myelocytic leukaemia. [letter]. *Nature*. 1983; 306.
10. Groffen, J.; Stephenson, J.R.; Heisterkamp, N.; et al. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell*. 1984; 36(1): p. 93-99.
11. Lugo, T.; Pendergast, A.; Muller, A.; Witte, O. Tyrosine kinase activity and transformation potency of bcr-abl oncogene products. *Science*. 1990; 247(4946): p. 1079-1082.
12. Etten R. Clinical manifestations and diagnosis of chronic myeloid leukemia. [Online].; 2011 [cited 2011 Setembro 29. Available from: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)].
13. Sattler, M.; Griffin, J. Molecular mechanisms of transformation by the BCR-ABL oncogene. *Seminars in Hematology*. 2003; 40(2 Suppl 2): p. 4-10.
14. Melo, J.; Goldman, J. Myeloproliferative Disorders: Hematologic Malignancies New York: Springer; 2007.
15. Pavlu, J.; Szydlo, R.; Goldman, J.; et al. Three decades of transplantation for chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood*. 2011; 117(3): p. 755-763.
16. Hehlmann, R.; Heimpel, H.; Hasford, J.; et al. Randomized Comparison of Interferon-alpha with Busulfan and Hydroxyurea in Chronic Myelogenous Leukemia. The German CML Study Group. *Blood*. 1994; 84(12): p. 4064-4077.

17. Druker, B.; Talpaz, M.; Resta, D.; et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2001; 344(14): p. 1031-1037.
18. Vardiman, J.; Harris, N.; Brunning, R. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*. 2002; 100(7): p. 2282-2302.
19. Vardiman, J.; Thiele, J.; Arber, D.; et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): p. 937-951.
20. Melo, J.; Barnes, D. Chronic myeloid leukaemia as a model of disease evolution in human cancer. *Nature Reviews Cancer*. 2007; 7(6): p. 441-453.
21. Faderl, S.; Talpaz, M.; Estrov, Z.; et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1999; 341(3): p. 164-172.
22. Savage D, Szydlo R, J. G. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol*. 1997; 96(1): p. 111-116.
23. Faderl, S.; Talpaz, M.; Estrov, Z.; et al. Chronic Myelogenous leukemia: biology and therapy. *Annals of Internal Medicine*. 1999; 131(3): p. 207-219.
24. Kantarjian, H.; Deisseroth, A.; Kurzrock, R.; et al. Chronic Myelogenous Leukemia: a concise update. *Blood*. 1993; 82(3): p. 691-703.
25. Chronic Myeloid Leukemia Trialists' Collaborative Group. Interferon Alfa Versus Chemotherapy for Chronic Myeloid Leukemia: a Meta-Analysis of Seven Randomized Trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 1997; 89(21): p. 1616-1620.
26. Kantarjian, H.; Smith, T.; O'Brien, S.; et al. Prolonged Survival in Chronic Myelogenous Leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *The Leukemia Service. Annals of Internal Medicine*. 1995; 122(4): p. 254-261.
27. Guilhot, F.; Chastang, C.; Michallet, M.; et al. Interferon alfa 2b combined with cytarabine versus interferon alone in chronic myelogenous leukemia. *French Chronic Myeloid Leukemia Study Group. New England Journal of Medicine*. 1997; 337(4): p. 223-229.
28. Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Smith, T.; et al. Treatment of Philadelphia Chromosome-positive early chronic phase chronic myelogenous leukemia with daily doses of interferon alpha and low doses of cytarabine. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(1): p. 284-292.
29. Baccarani, M.; Rosti, G.; De Vivo, A.; et al. A randomized study of interferon alpha versus interferon alpha and low dose arabinosyl cytosine in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002; 99(5): p. 1527-1535.
30. Baccarani, M.; Russo, D.; Rosti, G.; et al. Interferon alpha for chronic myeloid leukemia. *Seminars of Hematology*. 2003; 40(1): p. 22-33.

31. Kantarjian, H.; O'Brien, S.; Cortes, J.; et al. Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alpha-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer*. 2003; 97(4): p. 1033-1041.
32. Gratwohl, A.; Brand, R.; Apperley, J.; et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006. Transplant activity, long term data and current results. *Haematologica*. 2006; 91(4): p. 513-521.
33. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia and Italian Group for Bone Marrow Transplantation. Monitoring treatment and survival in chronic myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 1999; 17(6): p. 1858-1868.
34. Gratwohl, A.; Brand, R.; Apperley, J.; et al. Graft-versus-host disease and outcome in HLA-identical sibling transplantations for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2002; 100(12): p. 3877-3886.
35. Simonsson, B.; Öberg, G.; Björemann, M.; et al. Intensive treatment and stem cell transplantation in chronic myelogenous leukemia: long-term follow-up. *Acta Haematologica*. 2005; 113(3): p. 155-162.
36. Robin, M.; Guardiola, P.; Devergie, A.; et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia*. 2005; 19(9): p. 1613-1620.
37. Gratwohl, A.; Hermans, J.; Goldman, J.; et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet*. 1998; 352(9134): p. 1087-1092.
38. Passweg, J.; Walker, I.; Sobocinski, K.; et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *British Journal of Haematology*. 2004; 125(5): p. 613-620.
39. De Souza, C.; Vigorito, A.; Ruiz, M.; et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005; 90(2): p. 232-237.
40. Crawley, C.; Szydlo, R.; Lalancette, M.; et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood*. 2005; 106(9): p. 2969-2976.
41. Weisser, M.; Schleuning, M.; Ledderose, G.; et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(12): p. 1083-1088.
42. Or, R.; Shapira, M.; Resnick, I.; et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood*. 2003; 101(2): p. 441-445.
43. Baron, F.; Maris, M.; Storer, B.; et al. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplant*. 2005; 11(4): p. 272-279.



44. Dazzi, F.; Szydlo, R.; Craddock, C.; et al. Comparison of single-dose and escalating-dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000; 95(1): p. 67-71.
45. Bacarani, 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 European LeukemiaNet. *Blood*. 2006; 108(6): p. 1809-1820.
46. Bacarani, M.; Cortes, J.; Pane, F.; et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*. 2009; 27(35): p. 6041-6051.
47. Sokal, J.; Cox, E.; Bacarani, M.; et al. Prognostic discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984; 63(4): p. 789-799.
48. Hasford, J.; Pfirrmann, M.; Hehlmann, R.; et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *Journal of the National Cancer Institute*. 1998; 90(11): p. 850-858.
49. Hasford, J.; Bacarani, M.; Hoffman, V.; et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2012; 118(3): p. 686-692.
50. Crossman, L.; Loriaux, M.; Vartanian, K.; et al. Gene expression profiling of CML CD34+ cells prior to Imatinib therapy reveals differences between patients with and without subsequent complete cytogenetic response [abstract]. *Blood*. 2005; 106(11): p. Abstract 1222.
51. Cilloni, D.; Messa, F.; Gottardi, E.; et al. Sensitivity to imatinib therapy may be predicted by testing Wilms tumor gene expression and colony growth after a short in vitro incubation. *Cancer*. 2004; 101(5): p. 979-988.
52. Schultheis, B.; Szydlo, R.; Mahon, F. X.; et al. Analysis of total phosphotyrosine levels in CD34+ cells from CML patients to predict the response to imatinib mesylate treatment. *Blood*. 2005; 105(12): p. 4893-4894.
53. White, D.; Saunders, V.; Lyons, A.; et al. In vitro sensitivity to imatinib-induced inhibition of ABL kinase activity is predictive of molecular response in patients with de novo CML. *Blood*. 2005; 106(7): p. 2520-2526.
54. Cosset, E.; Hamdan, G.; Jeanpierre, S.; et al. Deregulation of Twist-1 in the CD34+ compartment represents a novel prognostic factor in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 117(5): p. 1673-1676.
55. 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): p. 1774-1789.
56. Lesser, M.; Dewald, G.; Sison, C.; et al. Correlation of three methods of measuring cytogenetic response in chronic myelocytic leukemia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2002; 137(2): p. 79-84.
57. Schoch, C.; Schnittger, S.; Bursch, S.; et al. Comparison of chromosome banding analysis, interphase- and hypermetaphase-FISH, qualitative and quantitative PCR for diagnosis and for follow-up in chronic myeloid leukemia: a study on 350 cases. *Leukemia*. 2002; 16(1):

- p. 53-59.
58. O'Brien, S.; Guilhot, F.; Larson, R.; et al. Imatinib Compared with Interferon and Low-Dose Cytarabine for Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348: p. 994-1004.
  59. Druker, B.; Guilhot, F.; O'Brien, S.; et al. Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2006; 355(23): p. 2408-2417.
  60. Deininger, M. W.; O'Brien, S. G.; Guilhot, F.; 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): p. Abstract 1126.
  61. Hughes, T.; Kaeda, J.; Branford, S.; et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349(15): p. 1423-1432.
  62. Hahn, E.; Glendenning, G.; Sorensen, M.; et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21(11): p. 2138-2146.
  63. Baccarani, M.; Martinelli, G.; Rosti, G.; et al. Imatinib and pegylated human recombinant interferon-alpha2b in early chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004; 104(13): p. 4245-4251.
  64. Cortes, J.; M., Talpaz; O'Brien, S.; et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clinical Cancer Research*. 2005; 11(9): p. 3425-3432.
  65. Rosti G.; Martinelli, G.; Bassi, S.; et al. Molecular response to imatinib in late chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004; 103(6): p. 2284-2290.
  66. Talpaz, M.; Silver, R.; Druker, B.; et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. *Blood*. 2002; 99(6): p. 1928-1937.
  67. Sawyers, C. L.; Hochhaus, A.; Feldman, E.; et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: Results of a phase II study. *Blood*. 2002; 99(10): p. 3530-3539.
  68. Shah, N.; Tran, C.; Lee, F.; et al. Overriding imatinib resistance with a novel ABL kinase inhibitor. *Science*. 2004; 305(5682): p. 399-401.
  69. Soverini, S.; Colarassi, S.; Gnani, A.; et al. Resistance to dasatinib in Philadelphia-positive leukemia patients and the presence or selection of mutations at 315 and 317 in the BCR-ABL kinase domain. *Haematologica*. 2007; 92(3): p. 401-404.
  70. Talpaz, M.; Shah, N.; Kantarjian, H.; et al. Dasatinib in Imatinib-Resistant Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(24): p. 2531-2541.

71. Hochhaus, A.; Kantarjian, H.; Baccarani, M.; et al. Dasatinib induces notable hematologic and cytogenetic responses in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of imatinib therapy. *Blood*. 2007; 109(6): p. 2303-2309.
72. Kantarjian, H.; Shah, N.; Hochhaus, A.; et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362: p. 2260-2270.
73. Kantarjian, H.; Shah, N.; Cortes, J.; et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012; 119(5): p. 1123-1129.
74. Ray, A.; Cowan-Jacob, S.; Manley, P.; et al. Identification of BCR-ABL point mutations conferring resistance to the Abl kinase-inhibitor AMN 107 (nilotinib) by a random mutagenesis study. *Blood*. 2007; 109(11): p. 5011-5015.
75. Kantarjian, H.; Giles, F.; Wunderle, L.; et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2006; 354(24): p. 2542-2551.
76. Kantarjian, H.; Giles, F.; Bhalla, K.; et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood*. 2011; 117(4): p. 1141-1145.
77. Saglio, G.; Kim, D.; Issaragrisil, S.; et al. Nilotinib versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010; 362(24): p. 2251-2259.
78. Saglio, G.; le Coutre, P.; Pasquini, R.; et al. Nilotinib versus imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 36-month follow-up [abstract]. *Blood*. 2011; 118(21): p. Abstract 452.
79. Druker, B.; Gathmann, I.; Bolton, A.; et al. Probability and impact of obtaining a cytogenetic response to Imatinib as initial therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase [abstract]. *Blood*. 2003; 102: p. Abstract 182.
80. Guilhot F. Sustained durability of responses plus high rates of cytogenetic responses result in long term benefit for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia treated with Imatinib therapy: update from the IRIS study [abstract]. *Blood*. 2004; 104(11): p. Abstract 21.
81. Simonsson, B. Beneficial effects of cytogenetic and molecular response on long term outcome in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with Imatinib (IM): update from the IRIS study [abstract]. *Blood*. 2005; 106(11): p. Abstract 166.
82. Merx, K.; Müller, M.; Kreil, S.; et al. Early reduction of BCR-ABL mRNA transcript levels predicts cytogenetic response in chronic phase CML patients treated with imatinib after failure of interferon alpha. *Leukemia*. 2002; 16(9): p. 1579-1583.
83. Wang, L.; Pearson, K.; Ferguson, J.; et al. The early molecular response to imatinib predicts cytogenetic and clinical outcome in chronic myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2003; 120(6): p. 990-999.

84. Paschka, P.; Müller, M.; Merx, K.; et al. Molecular monitoring of response to imatinib (Glivec) in CML patients pretreated with interferon alpha. Low levels of residual disease are associated with continuous remission. *Leukemia*. 2003; 17(9): p. 1687-1694.
85. Wang, L.; Knight, K.; Lucas, C.; et al. The role of serial BCR-ABL transcript monitoring in predicting the emergence of BCR-ABL kinase mutations in imatinib-treated patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica*. 2006; 91(2): p. 235-239.
86. Branford, S.; Rudzki, Z.; Parkinson, I.; et al. Real-time quantitative PCR analysis can be used as a primary screen to identify patients with CML treated with imatinib who have BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood*. 2004: p. 2926-2932.
87. Noens, L.; Van Lierde, M.; De Bock, R.; et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009; 113(22): p. 5401-5411.
88. Marin, D.; Bazeos, A.; Mahon, F.; et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in chronic myeloid leukemia patients who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 28(14): p. 2381-2388.
89. Picard, S.; Titier, K.; Etienne, G.; et al. Through imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007; 109(8): p. 3496-3499.
90. Ibrahim, A.; Eliasson, L.; Apperley, J.; et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood*. 2011; 117(14): p. 3733-3736.
91. Hochhaus A. Educational Session: Managing Chronic Myeloid Leukemia as a Chronic Disease. Hematology American Society of Hematology Educational Program. 2011;: p. 128-135.
92. Jabbour, E.; Deininger, M.; Hochhaus, A. Management of adverse events associated with tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25(2): p. 201-210.
93. Goldman J. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007; 110(8): p. 2828-2837.
94. Soverini, S.; Hochhaus, A.; Nicolini, F.; et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood*. 2011; 118(5): p. 1208-1215.
95. Jabbour, E.; Kantarjian, H.; Jones, D.; et al. Frequency and clinical significance of BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia*. 2006; 20(10): p. 1767-1773.
96. Shah, N.; Nicoll, J.; Nagar, B.; et al. Multiple BCR-ABL kinase domain mutations confer polyclonal resistance to the tyrosine kinase inhibitor imatinib (STI571) in chronic phase and blast crisis chronic myeloid leukemia. *Cancer Cell*. 2002; 2(2): p. 117-125.
97. Hochhaus, A.; La Rosée, P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*. 2004; 18(8): p. 1321-1331.
98. Soverini, S.; Colarossi, S.; Gnani, A.; et al. Frequency, distribution and prognostic value

- of ABL kinase domain mutations in different subsets of Philadelphia-positive patients resistant to Imatinib, by the GIMEMA working party on CML [abstract]. *Blood*. 2005; 106(11): p. Abstract 435.
99. Hochhaus, A.; Kreil, S.; Corbin, A.; et al. Molecular and Chromosomal mechanisms of resistance to imatinib (STI571) therapy. *Leukemia*. 2002; 16(11): p. 2190-2196.
- 100 Dai, Y.; Rahmani, M.; Corey, S.; et al. A Bcr/Abl-independent, Lyn-dependent form of imatinib mesylate (STI-571) resistance is associated with altered expression of Bcl-2. *The Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(33): p. 34227-34239.
- 101 Klejman, A.; Schreiner, S.; Nieborowska-Skorska, M.; et al. The Src family kinase Hck couples BCR/ABL to STAT5 activation in myeloid leukemia cells. *The EMBO Journal*. 2002; 21(21): p. 5766-5774.
- 102 Thomas, J.; Wang, L.; Clark, R.; et al. Active transport of imatinib into and out of cells: Implications for drug resistance. *Blood*. 2004; 104(12): p. 3739-3745.
- 103 Larson, R.; Druker, B.; Guilhot, F.; et al. Imatinib pharmacokinetics and its correlation with response and safety in chronic phase chronic myeloid leukemia: A subanalysis of the IRIS study. 2008; 111(8): p. 4022-4028.
- 104 O'Dwyer, M.; Mauro, M. J.; Kurilik, G.; et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood*. 2002; 100(5): p. 1628-1633.
- 105 Markt, S.; Marin, D.; Foot, N.; et al. Chronic myeloid leukemia in chronic phase responding to imatinib: the occurrence of additional cytogenetic abnormalities predicts disease progression. *Haematologica*. 2003; 88(3): p. 260-267.
- 106 Haouala, A.; Widmer, N.; Duchosal, M.; et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib and nilotinib. *Blood*. 2011; 117(8): p. e75-e87.
- 107 Pye S.; Cortes, J.; Ault, P.; et al. The effects of imatinib on pregnancy outcome. *Blood*. 2008; 111(12): p. 5505-5508.
- 108 Kuwabara, A.; Babb, A.; Ibrahim, A.; et al. Poor outcome after reintroduction of imatinib in patients with chronic myeloid leukemia who interrupt therapy on account of pregnancy without having achieved an optimal response. *Blood*. ; 2010(116): p. 1014-1016.
- 109 Apperley J. CML in pregnancy and childhood. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. ; 22(3): p. 455-474.
- 110 Graham, S.; Jorgensen, H.; Allan, E.; et al. Primitive, quiescent, Philadelphia-positive stem cells from patients with chronic myeloid leukemia are insensitive to STI571 in vitro. *Blood*. 2002; 99(1): p. 319-325.
- 111 Michor, F.; Hughes, T.; Iwasa, Y.; et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature*. 2005; 435(7046): p. 1267-1270.
- 112 Copland, M.; Hamilton, A.; Elrick, L.; et al. Dasatinib (BMS-354825) targets an earlier progenitor population than imatinib in primary CML but does not eliminate the quiescent fraction. *Blood*. 2006; 107(11): p. 4532-4539.
- 113 Jørgensen, H.; Allan, E.; Jordanides, N.; et al. Nilotinib exerts equipotent antiproliferative effects to imatinib and does not induce apoptosis in CD34 + CML cells. *Blood*. 2007; 109(9): p. 4016-4019.

- 114 Hamilton, A.; Helgason, G.; Schemionek, M.; et al. Chronic myeloid leukemia stem cells are not dependent on Bcr-Abl kinase activity for their survival. *Blood*. 2012; 119(6): p. 1501-1510.
- 115 Rousselot, P.; Huguet, F.; Rea, D.; et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007; 109(1): p. 58-60.
- 116 Mahon, F.; Réa, D.; Guilhot, F.; et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet*. 2010; 11(11): p. 1029-1035.
- 117 Preudhomme, C.; Guilhot, J.; Nicolini, F.; et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010; 363(26): p. 2511-2521.
- 118 Gambacorti-Passerini, C.; Kim, D-W.; Kantarjian, H.; et al. An Ongoing Phase 3 Study of Bosutinib (SKI-606) Versus Imatinib In Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia [Abstract]. *Blood*. 2010; 116(21): p. Abstract 208.
- 119 Giles, F.; Cortes, J.; Jones, D.; et al. MK-0457, a novel kinase inhibitor, is active in patients with chronic myeloid leukemia or acute lymphocytic leukemia with the T315I BCR-ABL mutation. *Blood*. 2006; 109(2): p. 500-502.
- 120 Cortes, J.; Talpaz, M.; Bixby, D.; et al. A Phase 1 Trial of Oral Ponatinib (AP24534) In Patients with Refractory Chronic Myelogenous Leukemia (CML) and Other Hematologic Malignancies: Emerging Safety and Clinical Response Findings [abstract]. *Blood*. 2010; 116(21): p. Abstract 210.
- 121 Chan, W.; Wise, S.; Kaufman, M.; et al. Conformational control inhibition of the BCR-ABL1 tyrosine kinase, including the gatekeeper T315I mutant, by the switchcontrol inhibitor DCC-2036. *Cancer Cell*. 2011; 19(4): p. 556-568.
- 122 Gumireddy, K.; Baker, S.; Cosenza, S.; et al. A non-ATP-competitive inhibitor of BCR-ABL overrides imatinib resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2005; 102(6): p. 1992-1997.
- 123 Cortes-Franco, J.; Khoury, H.; Nicolini, F.; et al. Safety and Efficacy of Subcutaneous-Administered Omacetaxine Mepesuccinate in Chronic Myeloid Leukemia (CML) Patients Who Are Resistant or Intolerant to Two or More Tyrosine Kinase Inhibitors – Results of A Multicenter Phase 2/3 Study [abstract]. *Blood*. 2009; 114(22): p. Abstract 644.
- 124 Aloisi, A.; Di Gregorio, S.; Stagno, F.; et al. BCR-ABL nuclear entrapment kills human CML cells: ex vivo study on 35 patients with the combination of Imatinib Mesylate and Leptomycin B. *Blood*. 2006; 107(4): p. 1591-1598.
- 125 Gatto, S.; Scappini, B.; Pham, L.; et al. The proteasome inhibitor PS-341 inhibits growth and induces apoptosis in Bcr/Abl-positive cell lines sensitive and resistant to imatinib mesylate. *Haemaologica*. 2003; 88(8): p. 853-863.
- 126 La Rosée, P.; Johnson, K.; O'Dwyer, M.; et al. In vitro studies of the combination of imatinib mesylate (Gleevec) and arsenic trioxide (Trisenox) in chronic myelogenous leukemia. *Experimental Hematology*. 2002; 30(7): p. 729-737.

- 127 Hoover, R.; Mahon, F.; Melo, J.; et al.  
. Overcoming STI571 resistance with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336. *Blood*. 2002; 100(3): p. 1068-1071.
- 128 Fuino, L.; Bali, P.; Wittmann, S.; et al. Histone deacetylase inhibitor LAQ824 both lowers expression and promotes proteasomal degradation of Bcr-Abl and induces apoptosis of imatinib mesylate-sensitive or -refractory chronic myelogenous leukemia-blast crisis cells. *Cancer Research*. 2003; 63(16): p. 5126-5135.
- 129 Gu, J.; Santiago, L.; Mitchell, B. Synergy between imatinib and mycophenolic acid in inducing apoptosis in cell lines expressing Bcr-Abl. *Blood*. 2005; 105(8): p. 3270-3277.
- 130 Bocchia, M.; Gentili, S.; Abruzzese, E.; et al.  
. Effect of a p210 multipeptide vaccine associated with imatinib or interferon in patients with chronic myeloid leukemia and persistent residual disease: a multicentre observational trial. *Lancet*. 2005; 365(9460): p. 657-662.
- 131 Huang, X.; Cortes, J.; Kantarjian, H.  
. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy [abstr]. *Cancer*. 2012; 118(12): p. 3123-3127.