

Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM
Universidade Federal do Espírito Santo
Programa de Residência Médica em Clínica Médica

Natasha Carvalho Pandolfi

**PERFIL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Vitória – ES
2019

Natasha Carvalho Pandolfi

**PERFIL DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM HOSPITAL
UNIVERSITÁRIO**

Monografia apresentada no Hospital
Universitário Cassiano Antônio Moraes –
HUCAM, como requisito parcial para obtenção
de título de especialista em Clínica Médica, sob
orientação da Dra. Prisces Amélia dos Santos
Bitencourt Amorim Matos e Dr. Volmar
Belisario Filho.

**Vitória – ES
2019**

LISTA DE ABREVIATURAS

Cromossomo Ph – Cromossomo Philadelphia

FA – fase acelerada da LMC

FB – Fase blástica da LMC

FC – Fase crônica da LMC

HUCAM – Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes

ITK – Inibidores de tirosinoquinase

LMC – leucemia mielóide crônica

TCTH-AL – Transplante de células-tronco hematopoiéticas alogênico

RHC – Resposta Hematológica Completa

RCC – Resposta Citogenética Completa

RCP – Resposta Citogenética Parcial

RMC – Resposta Molecular Completa

RMM – Resposta Molecular Maior

RMI – Resposta Molecular incompleta

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	4
1.1 Classificação e Estadiamento.....	5
1.2 Diagnóstico.....	6
1.3 Tratamento.....	6
1.4 Monitorização.....	7
1.5 Mudança ou interrupção do tratamento.....	8
1.6 Adesão ao tratamento.....	9
2 Objetivo	11
3 Justificativa	12
4 Metodologia	13
5 Resultados	14
5.1 Resposta Hematológica.....	15
5.2 Resposta Molecular.....	16
5.3 Resposta Citogenética.....	16
5.4 Segunda e terceira linhas de tratamento.....	17
6 Discussão	18
7 Conclusão	20
8 Referências	21

1 INTRODUÇÃO

Leucemia mielóide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa caracterizada pela expansão de clones de células hematopoiéticas que apresentam o cromossomo Philadelphia (Ph). Este é resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22 $t(9;22)(q34;q11)$, resultando na fusão e formação de um gene, *BCR-ABL*, que ativa a proteína tirosinaquinase bcr-abl, responsável pela oncogênese.(1)

Os primeiros relatos de LMC foram descritos em 1845, porém somente em 1960 foi identificado o Cromossomo Philadelphia e em 1983 o gene *BRC*, permitindo, assim, além de aprimorar o diagnóstico, o desenvolvimento de terapia dirigida e posterior monitoramento da doença.(2)

Os primeiros tratamentos a partir de irradiação corporal total ou esplênica, e o uso de derivados de arsênico como bussulfano e a hidroxiuréia, resultavam em controle hematológico, porém sem mudança da história natural da doença, com uma inevitável progressão para as fases acelerada e blástica, e por fim, óbito. Na década de 1970, o transplante de medula óssea alogênico surgiu como a única opção terapêutica curativa. Na década de 1980 demonstrou-se a eficácia do alfa-interferon em estabelecer respostas hematológicas e citogenéticas. Em 1996, foi publicado o efeito do Mesilato de Imatinibe, droga inibidora da tirosinoquinase BCR-ABL, atualmente utilizado no tratamento inicial da LMC com excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade. (3) Desde então, outros representantes dessa classe de inibidores da tirosinoquinase foram produzidos, como Dasatinibe e Nilotinibe.

De acordo com o Instituto Nacional de Câncer - INCA, para o Brasil, no ano de 2018, quase 06 mil novos casos de leucemia em geral (aguda e crônica) em homens e mais de 04 mil casos em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 5,75 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 a cada 100 mil mulheres.(20)

A incidência anual brasileira da Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é de 1,0 a 1,5 casos por 100.000 habitantes, correspondendo a 15% das leucemias em adultos, de acordo com o registro do INCA. Comparativamente, a incidência americana gira em torno de 1,0 a 1,3 casos por 100.000 habitantes. A faixa etária se situa entre 50 a 55 anos de idade. Dados brasileiros de 2012 registraram 81 mil procedimentos de quimioterapia para LMC, de acordo com o Sistema de informações Ambulatorias - SIA-SUS. A prevalência no Brasil encontra-se por volta de 10 mil casos/ano.(4)(5)

Conforme estatísticas americanas, a incidência de LMC não se alterou com o tempo, porém a mortalidade diminuiu, anteriormente de 10% nos primeiros 2 anos de seguimento e 20 a 25% nos anos seguintes, para 2% ao ano nos primeiros 10 anos de seguimento.(6)

1.1 – CLASSIFICAÇÃO E ESTADIAMENTO

Classicamente, a evolução natural da LMC compreende três fases: fase crônica (FC), com duração média de 4 a 5 anos, fase acelerada ou de transformação (FA), com duração variável e fase blástica (FB), aguda ou terminal. (4)

A fase crônica, presente em aproximadamente 85% dos casos ao diagnóstico, é assintomática em sua maioria e caracterizada por hiperplasia medular e manutenção da maturação celular mielóide. A apresentação clássica é hepato-esplenomegalia e leucocitose, com desvio não escalonado para esquerda, ou seja, presença de células granulocíticas imaturas, como mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos. A hemoglobina pode ser normal ou ocorrer discreta anemia, e o número de plaquetas é geralmente normal ou elevado, com alguns poucos casos de plaquetopenia.

Embora com algumas pequenas variações de classificação, a fase acelerada, ou de transformação, se caracteriza por sinais e sintomas clínicos e laboratoriais que configuram uma progressão da doença, como o agravamento da anemia, aumento do número de leucócitos, basofilia, eosinofilia e esplenomegalia. De acordo com a tabela abaixo, as classificações disponíveis atualmente. (4)

	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	10 – 29	≥ 10	10 – 19
Blastos promielócitos (%) ⁺	≥ 30	≥ 20	NA
Basófilos (%)	≥ 20	≥ 20	≥ 20
Plaquetas (/mm³)	< 100.000 ou > 1.000.000	Aumento ou diminuição persistente independente do tratamento	< 100.000 ou > 1.000.000
Leucócitos (/mm³)	> 100.000	Difícil controle	NA
Anemia	NA	Não responsiva ao tratamento	NA
Esplenomegalia	Persistente	Em aumento	NA
Citogenética	Evolução clonal	Evolução clonal	Evolução clonal
Outros	NA	Sarcoma granulocítico, fibrose	Proliferação de megacariócitos, fibrose

MDACC: M.D. Anderson Cancer Center; IBMTR: International Bone Marrow Registry; OMS: Organização Mundial de Saúde; NA: não se aplica.

Para este trabalho usamos a classificação da OMS, uma vez que é a utilizada no serviço de Hematologia/Oncologia do HUCAM sendo caracterizada por:

- Neutropenia persistente ou em elevação;
- Trombocitose persistente (>1.000.000/mm³) em vigência de tratamento;

- Trombocitopenia persistente ($<100.000/\text{mm}^3$) e não relacionada ao tratamento;
- Evolução citogenética clonal, com aparecimento de novas mutações cromossomiais, além da translocação entre os cromossomos 9 e 22;
- Basofilia igual ou superior a 20% no sangue periférico;
- Contagem de blastos entre 10 e 19% no sangue periférico ou na medula óssea.(6)

Na atualidade, pacientes com LMC dificilmente são diagnosticados em FA e, devido evolução do tratamento com os inibidores de tirosinoquinase (ITK), o número de pacientes que evoluem da FC para a FA tende a reduzir. (4)

A fase blástica é caracterizada pela OMS por número de blastos maior ou igual a 20% em sangue periférico ou medula óssea, ou pela proliferação extramedular de células blásticas, podendo haver formação tumoral, como cloroma ou sarcoma mielóide. (6) É uma fase agressiva da doença, com curta mediana de sobrevida.

Escores foram criados, no intuito de prever desfecho da doença. Os usados atualmente são o escore de Sokal, Hasford e EUTOS. Eles fornecem informações prognósticas úteis para pacientes tratados com ITK, uma vez que a probabilidade de obter uma remissão citogenética completa é significativamente menor em pacientes de alto risco. No entanto, uma vez que essa remissão é obtida, pacientes em todas as categorias de risco têm um excelente prognóstico. (7)(8)(9)

1.2 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da LMC é dado pela detecção do cromossomo Ph em células da medula óssea através da análise cromossômica por exame de citogenética ou detecção do gene BCR-ABL por técnicas moleculares, associado ao quadro clínico-laboratorial já descrito anteriormente: leucocitose neutrofilica, trombocitose, hiper celularidade medular e esplenomegalia.

1.3 TRATAMENTO

A única terapia curativa para LMC atualmente é o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH-AL). Graças a alta efetividade dos agentes orais, com bom controle de doença a longo prazo e baixa toxicidade, o TCTH-AL fica reservado àqueles pacientes com doença resistente, sem respostas aos ITK de primeira e segunda linha na fase crônica, ou com doença em fase acelerada e blástica.(6)

A hidroxiuréia, utilizada anteriormente aos ITK, não resulta em resposta citogenética ou molecular, sendo indicada com intuito de citorredução ou palição. Já o alfa-interferon é reservado para fase crônica da LMC quando ITK foi contraindicado.(6)

A terapia com ITK tem sua eficácia comprovada por vários estudos clínicos, principalmente na fase crônica da doença. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que alterações cromossômicas adicionais levam resistência à terapia, enquanto outros relatam manifestações clínicas indesejáveis, como cefaléia, náuseas e vômitos. Devido a importância desta terapia alvo-molecular, torna-se necessário analisar a resposta ao tratamento considerando a qualidade de vida dos pacientes.(10)

O tratamento de primeira linha para LMC atualmente preconizado no Brasil é o Mesilato de Imatinibe, inibidor seletivo do gene BCR-ABL. O uso dos inibidores de segunda geração, Dasatinibe ou Nilotinibe, fica reservado para casos de falha terapêutica ou intolerância ao Imatinibe.(6)

O Imatinibe é utilizado para controle da doença nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidores de tirosinoquinases. Para fase crônica, são administrados 400mg/dia. Na fase de transformação, são indicados 600mg/dia com aumento para 800mg/dia caso boa tolerância com uma resposta inadequada.(6)

Os ITK de segunda linha, Dasatinibe e Nilotinibe são indicados para controle de doença nas fases crônica, de transformação e blástica, porém em paciente que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao tratamento inicial com Imatinibe.(6)(11)

Estudos recentes compararam o uso dos diferentes ITK no tratamento inicial de paciente em fase crônica na LMC, evidenciando respostas moleculares citogenética e hematológica mais rápidas. Porém, a heterogeneidade dos desfechos clínicos não comprovam a redução na taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global.(11)(12)(13)

1.4 MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser realizada através de exames de citogenética e análise molecular quantitativa por reação em cadeia de polimerase (PCR), segundo recomendações internacionais.(11) Estão preconizadas as avaliações citogenética e molecular a cada 03 meses no primeiro ano de tratamento, tendo como objetivo principal a RMM.(11)(14) Em caso de divergência recomenda-se repetir todos os testes, citogenéticos e moleculares, em um intervalo menor de tempo. (11)

A resposta citogenética deve ser verificada a cada 6 meses até que a resposta completa seja alcançada, depois anualmente. Se uma remissão citogenética completa é alcançada, a resposta molecular deve ser verificada a cada 3 meses.(15)

Os conceitos e critérios de resposta hematológica, molecular e citogenética encontram-se nas tabelas 2 e 3.

Resposta Hematológica (RH)		Resposta Citogenética (RC)		Resposta Molecular (RM)
Completa (RHC)	Plaquetas < 450 mil Leucócitos < 10 mil Diferencial sem granulócitos imaturos e < 5% basófilos Baço não palpável	RCC	Ph+ 0	Completa (RMC): transcritos não quantificáveis e não detectáveis
		RCP	Ph+ 1 – 35%	
		Menor	Ph+ 36 – 65%	
		Maior	Ph+ 66 – 95%	
		Ausente	Ph+ > 95%	
				Maior (RMM) ≤ 0,1%
				Incompleta > 0,1%

RHC – resposta hematológica completa; RCC – resposta citogenética completa; RMM – resposta molecular maior; NA: não se aplica.

	Ótima	Alerta	Falha
Baseline	NA	Alto risco ou alteração adicional	NA
3 meses	BCR-ABL ≤ 10% e/ou Ph+ ≤ 35%	BCR-ABL > 10% e/ou Ph+ 36 - 95%	Sem RHC e/ou Ph+ > 95%
6 meses	BCR-ABL ≤ 1% e/ou Ph+ 0	BCR-ABL 1 - 10% e/ou Ph+ 1 - 35%	BCR-ABL > 10% e/ou Ph+ > 35%
12 meses	BCR-ABL ≤ 0,1%	BCR-ABL 0,1 – 1%	BCR-ABL > 1% e/ou Ph+ > 0
Após e/ou a qualquer momento	BCR-ABL ≤ 0,1%	Alterações citogenéticas adicionais em células Ph- (-7 ou 7q-)	Perda de RHC Perda de RCC Perda confirmada de RMM Mutações Alterações citogenéticas adicionais em células Ph+

RHC – resposta hematológica completa; RCC – resposta citogenética completa; RMM – resposta molecular maior; NA: não se aplica.

O acompanhamento pós-tratamento com ITK ou outras drogas é contínuo e a suspensão definitiva ainda não é recomendada, mesmo quando obtida resposta citogenética e molecular completa. A natureza dos cuidados depende de fatores individuais, indicando assim retornos ambulatoriais frequentes seguintes ao tratamento. (6)

1.5 MUDANÇA OU INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Conforme o protocolo do Ministério da Saúde, mudança ou interrupção do tratamento deve ser avaliado quando há resposta sub-ótima, falha terapêutica ou toxicidade da droga.

Falha indica necessidade de troca de terapêutica, a fim de limitar a progressão da doença para fase de transformação e fase blástica e assim, redução de mortalidade. Entre essas respostas, o alerta implica em monitorização frequente, permitindo assim troca de medicamentos no momento oportuno.(11)

Resposta sub-ótima foi definida como falha em atingir RHC aos três meses de tratamento, ausência de RC parcial aos seis meses e ausência de RCC aos 12 meses, ausência de RMM aos 18 meses, evolução clonal, perda da RMM e mutações com baixo grau de insensibilidade ao ITK. No caso, o paciente teria aumento de dose do ITK de primeira linha ou tratamento com outro inibidor tirosinoquinase.(11)(16)

Resistência primária ao ITK pode ser classificada como hematológica, citogenética e molecular. A resistência hematológica primária e secundária é rara em pacientes em fase crônica e ocorre em 2% a 4% dos pacientes. Já a resistência citogenética primária pode ocorrer em 15% a 25% e está relacionada à capacidade de inibição do bcr-abl e à reserva de precursores normais na medula óssea.(16)

As causas de resistência secundária são mais conhecidas. A causa mais frequente é a perda de inibição do BCR-ABL, resultante da presença de mutações do ABL, presente em 50% a 90% dos casos resistentes. As mutações podem ocorrer em diversos domínios da quinase.(16)(17)

As mutações são mais frequentes na resistência secundária do que na primária - 57% vs 30% - e também nas fases avançadas - 80% na fase blástica vs 14% na fase crônica. Desde o primeiro relato de mutações em pacientes resistentes em 2001, já foram descritas mais de 70 mutações em mais de 50 aminoácidos e muitas delas com importância prognóstica.(17) Daí a necessidade de investigação de mutações quando há falha terapêutica.

1.6 ADESÃO AO TRATAMENTO

A não adesão ao tratamento é um das maiores causas de morbidade, mortalidade e alto custo na área da saúde. Estimado que entre 30% a 50% das medicações prescritas, independente de patologia, não são administradas da forma orientada.

Alguns estudos procuram analisar a adesão à terapia com ITK. Na maioria deles, as razões identificadas estão relacionadas a problemas pessoais do paciente, porém também pelo médico e pelo sistema de saúde, a doença e seu tratamento e fatores econômicos e sociais.(18)

O estudo ADAGIO (Adherence Assessment with Glivec: Indicators and Outcomes) foi o primeiro estudo prospectivo que quantificou a prevalência da não adesão ao imatinibe em pacientes com LMC. O estudo evidenciou que a percepção geral da adesão dos pacientes ao imatinibe foi uniformemente muito alta do ponto de vista dos próprios pacientes, médicos e cuidadores, enquanto outras medidas, como quantidade de comprimidos, frequência às consultas, índice de posse do medicamento, mostraram um significativo padrão de não adesão.(18)

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer o perfil dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes - HUCAM.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar a resposta ao tratamento com ITK durante o primeiro ano de uso, aos 3, 6 e 12 meses, seguindo o protocolo do LeukemiaNet 2013;

Avaliar as causas/motivos de troca do inibidor de tirosinoquinase.

3 JUSTIFICATIVA

Considerando ser o HUCAM um hospital de referência para o atendimento a pacientes hematológicos, justifica-se o levantamento dos casos com LMC em acompanhamento no ambulatório, visando o desenvolvimento de estratégias que auxiliem a melhoria da assistência, como exemplo, adesão ao tratamento, disponibilidade contínua de medicamentos e exames de monitoramento.

4 METODOLOGIA

Estudo retrospectivo com análise de prontuários dos pacientes com LMC em acompanhamento no ambulatório de Hematologia/Oncologia do HUCAM, durante o ano de 2015.

Para este trabalho usamos a classificação da OMS, uma vez que é a utilizada no serviço de Hematologia/Oncologia do HUCAM.

O escore Sokal foi calculado através do site da LeukemiaNet, utilizando dados retirados do prontuário.

O presente trabalho foi previamente aprovado pelo Comitê de Ética da instituição e Plataforma Brasil através do registro 58598616.9.0000.5071. Em anexo, encontra-se o documento comprobatório.

5 RESULTADOS

Foram analisados 56 prontuários de pacientes com diagnóstico de LMC que durante 2015 estavam em acompanhamento no serviço de Oncologia/Hematologia do Hospital Universitário Cassiano Antônio Moraes. Durante este ano, um total de 60 pacientes estava em tratamento, porém 04 destes prontuários não foram encontrados no Serviço de Prontuários de Pacientes do HUCAM – SAME, o que impediu sua análise.

Dos 56 pacientes analisados, 12 deles eram provenientes de outros serviços, como Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Hemocentro da Secretaria de Saúde do Espírito Santo, ou de outros estados como Bahia e Minas Gerais, e já apresentavam o diagnóstico de LMC. Este fato dificultou a pesquisa desses casos, uma vez que faltaram dados sobre o início do tratamento e seu seguimento até a transferência para este serviço. O resgate destas informações foi solicitado como consta nas evoluções, porém não foi encontrado nos prontuários.

Da amostra, 33 são homens, e 23 são mulheres. A média de idade ao diagnóstico foi de 43 anos, sendo a mais nova com 12 anos e o mais velho com 76 anos. Todos foram diagnosticados na fase crônica da doença e até o final da pesquisa, nenhum deles evoluiu para fase avançada ou blástica.

Ao diagnóstico, 37,5% dos pacientes analisados apresentavam esplenomegalia, 19,6% não tinham baço palpável ao exame físico e 42% não constava registro na anamnese. 75% (42/56) dos disponíveis apresentavam leucocitose acima de 10 mil/m^3 ao diagnóstico e nos outros 24 prontuários não havia registro.

Quanto aos exames laboratoriais registrados na primeira consulta, 31 dos 56 pacientes apresentavam BCR-ABL presente, sendo que dados do restante da amostra não foram encontrados em prontuário. Dos 56 pacientes, 29 apresentavam análise de cariótipo registrada, com a presença do cromossomo Philadelphia. A maioria dos pacientes, 73%, não continham análise de medula óssea anotada em prontuário ao diagnóstico.

19 dos 56 prontuários analisados apresentavam dados suficientes ao diagnóstico para cálculo de escore Sokal. Dessa amostra, 8 (42%) foram classificados como baixo risco, 8 (42%) como intermediário e 3 (16%) como alto risco.

Abaixo, os dados acima descritos, na tabela 4:

Tabela 4: Análise de dados ao diagnóstico			
	Analisados		Não analisados*
Sexo	33 homens	23 mulheres	-
Idade	Média 43 anos (12-76)		-
Nível de hemoglobina	43		13
Plaquetas	43		13
BCR-ABL	31		25
Cariótipo	29		27
Análise de Medula Óssea	15		41
Sokal	19		37
	Presentes	Ausentes	
Leucocitose (>10mil/m ³)	42	01	13
Esplenomegalia	21	11	24

*se refere ao não registro no prontuário // tabela confeccionada pela autora

5.1 Resposta Hematológica

Pelos critérios do LeukemiaNet 2013 (tabela 2), 67% (38/56) dos pacientes apresentaram resposta hematológica completa com 03 meses de tratamento. Essa resposta é caracterizada pela normalização do hemograma e do tamanho do baço.

Dos 18 pacientes restantes, considerados como falha de tratamento, 9 (16%) normalizaram o hemograma aos 6 meses, 4 (7%) aos 12 meses e 3 não atingiram resposta hematológica aos final do primeiro ano de tratamento (5%). Apenas 2 prontuários não constavam dados de hemograma nos meses avaliados.

5.2 Resposta Molecular

Conforme protocolo do LeukemiaNet 2013, a avaliação da Resposta Molecular deve ser feita aos 3, 6, 12 meses e após e/ou a qualquer momento, sendo optado por análise do 18º mês de tratamento. Resposta Molecular Completa (RMC) foi definida como transcritos não quantificáveis e não detectáveis e Resposta Molecular Maior (RMM) como transcritos presentes porém menores ou iguais a 0,1%. Resposta Molecular Incompleta (RMI), denominada quando o número de transcritos encontra-se acima de 0,1%.

Nos prontuários considerados, no terceiro mês de tratamento, em apenas 14 (25%) constava avaliação de BCR-ABL, sendo que desses, 09 (64%) apresentavam Resposta Ótima – BCR-ABL menor que 10%. 05 pacientes encontravam-se em Alerta – BCR-ABL acima de 10%.

Aos 06 meses de uso de ITK, dos 20 pacientes estudados, 11 exibiam Resposta Ótima (55%), 05 (25%) estavam em Fase de Alerta – BCR-ABL entre 01 e 10% - e 04 (20%) já apontavam Falha terapêutica – BCR-ABL maior que 10%.

No 12º mês de tratamento, 26 prontuários foram pesquisados, onde 08 (31%) pacientes demonstravam Resposta Ótima – BCR-ABL menor ou igual a 0,1%, 10 (38%) em Alerta – BCR-ABL entre 0,1 e 1%, e 08 (31%) já em Falha – BCR-ABL maior que 1%.

Em análise, no 18º mês de tratamento, 16 pacientes foram analisados, sendo que 07 deles apresentavam Resposta Ótima – BCR-ABL menor ou igual a 0,1%, e 09 exibiam Falha terapêutica – perda confirmada da resposta molecular maior ou mutações.

Abaixo, os dados descritos acima, na tabela 5:

TABELA 5: Resposta Molecular				
Meses	Analizados	Ótima	Alerta	Falha
03 meses	14	09	05	00
06 meses	20	11	05	04
12 meses	26	08	10	08
18 meses	16	07	00	09

*Confeccionada pela autora

5.3 Resposta Citogenética

Resposta Citogenética é descrita no LeukemiaNet 2013 em fases: Resposta Citogenética Completa (RCC), onde não é identificado o cromossomo Philadelphia, Resposta Citogenética Parcial (RCP), com Ph entre 1 e 35%, Resposta Menor – Ph entre 35 e 65%, Resposta Mínima – Ph entre 66 e 95%, e nenhuma resposta, com Ph acima de 95%.

Como visto na avaliação da resposta molecular, a resposta citogenética foi vista aos 3, 6 e 12 meses e também aos 18 meses, conforme já explanado anteriormente.

Em observação, aos 03 meses, apenas 05 prontuários apresentavam avaliação da presença do cromossomo Philadelphia, sendo 04 com Resposta Ótima – Ph menor ou igual a 35%, e 01 já

classificado como Falha – Ph maior a 95%. Aos 6 meses, dos 12 prontuários, 08 continham Resposta Ótima – ausência de Ph, 02 em Alerta e 02 em Falha – Ph maior ou igual a 35%.

Aos 12 meses, novamente apenas 05 prontuários continham avaliação, sendo todos com Resposta Ótima ao tratamento – ausência de Ph. Porém em análise aos 18 meses, os 04 analisados estavam em Falha – perda de resposta citogenética completa ou alterações adicionais em células Ph+.

Abaixo, os dados descritos acima, na tabela 6:

TABELA 6: Resposta Citogenética				
Meses	Analisados	Ótima	Alerta	Falha
03 meses	05	04	00	01
06 meses	12	08	02	02
12 meses	05	05	00	00
18 meses	04	00	00	04

*Confeccionada pela autora

5.4 Segunda e terceira linha de tratamento

Em relação à troca de linhas de tratamento, 23 dos 56 pacientes necessitaram mudança de esquema terapêutico. 21 deles iniciaram segunda linha com Dasatinibe e 02 com Nilotinibe. O motivo principal para troca de esquema foi a incapacidade do Imatinibe em alcançar Resposta Molecular Maior. O tempo médio de uso de Imatinibe foi de 3,2 anos. Apenas um paciente apresentou toxicidade hematológica, incapacitando a continuidade do tratamento e sua consequente mudança.

Dos 23 em segunda linha, 10 necessitaram troca de esquema para terceira linha de tratamento. 08 deles fizeram uso prévio de Dasatinibe e escalonaram para Nilotinibe, e os 02 pacientes com uso anterior de Nilotinibe em segunda linha, progrediram para Dasatinibe em terceira linha.

Diferentemente da primeira troca, o principal motivo para mudança de esquema de segunda para terceira linhas nesse caso foram os efeitos colaterais, sendo eles toxicidade hematológica, e 2 relatos de alterações cardíacas, como cardiopatia e derrame pericárdico. Menos da metade dos pacientes necessitou de troca por não Resposta Molecular ou Citogenética.

6 DISCUSSÃO

Em avaliação inicial, é de suma importância que os dados estejam sempre registrados em prontuário, o que infelizmente não ocorreu neste estudo. Daí a dificuldade de análise.

Após verificação dos dados retirados do prontuário, podemos traçar o perfil dos pacientes, sendo eles em sua maioria do sexo masculino, com média de idade de 43 anos, fugindo da faixa etária descrita na literatura, por volta dos 60 anos. Os pacientes foram diagnosticados da fase crônica, compatível com o descrito nos artigos de revisão, e com baixo a intermediário fator de risco pelo escore Sokal.

LMC em jovens é um evento raro, correspondente a 3% das leucemias em crianças. Crianças e adultos jovens tendem a apresentar uma apresentação clínica mais agressiva do que os idosos, e os escores prognósticos para a LMC não se aplicam. Como as crianças com LMC podem receber terapia com inibidor de tirosina quinase (TKI) por muitas décadas, e são expostas a ITKs durante um período prolongado, as morbidades em crianças com LMC podem ser distintas daquelas em adultos e requerem monitoramento cuidadoso.(19)

Quanto a avaliação de resposta ao tratamento, 67% dos pacientes apresentaram Resposta Hematológica até os 03 meses, Resposta Molecular Maior foi obtida em 64% dos pacientes aos 03 meses, aos 06 meses 55% dos mesmos mantinham essa resposta e aos 12 meses apenas 31% apresentavam essa resposta.

Resposta Citogenética Maior foi alcançada em 80% dos pacientes aos 03 meses, com uma queda para 66% aos 06 meses. Infelizmente essa análise é prejudicada pelo pequeno número de prontuários avaliados.

As altas taxas de Resposta Citogenética Completa com ITK requerem monitoramento molecular para medir a doença residual. Remissões moleculares maiores são observadas em uma proporção substancial de pacientes com resposta citogenética completa. A monitorização molecular mostrou que a redução de transcritos de BCR-ABL melhora o prognóstico.

Em geral, pacientes que alcançam Resposta Molecular rapidamente, tendem a atingir RMM e tem baixa probabilidade de progressão para fase blástica.

Importante também mencionar que o estudo se baseou nos critérios da LeukemiaNet 2013, onde o seguimento é realizado aos 3, 6 e 12 meses. A grande maioria dos pacientes não apresentava exames definidores de conduta nesses meses específicos, porém os mesmos foram avaliados em meses

subsequentes, aos 05 meses e aos 10 meses, por exemplo, permitindo afirmar, sem sombra de dúvidas, que foram assistidos durante o tratamento.

Uma justificativa para falha na definição de conduta nos meses estipulados pelo protocolo deve-se a dificuldade de acesso aos exames para pesquisa de BCR-ABL e cariótipo no sistema SUS, além do perfil do paciente que desfruta do sistema único de saúde, muitas vezes com baixo entendimento sobre a doença oncológica, sua gravidade e cronicidade.

Ao diagnóstico, 31 dos 56 pacientes apresentavam BCR-ABL presente, sendo que o restante da amostra não foi encontrado em prontuário. Isso nos permite concluir que o diagnóstico foi dado a partir de análise de cariótipo ou biópsia de medula óssea.

A causa da troca de tratamento de primária para segunda linha foi a incapacidade do paciente atingir Resposta Molecular Maior, independente do mês avaliado. Já na substituição da segunda para terceira linha terapêutica, o principal fator para tal foi intolerância aos tratamentos, seja por toxicidade hematológica ou por eventos cardíacos, descritos especificamente como derrame pericárdico, ou por termos mais genéricos como cardiopatia.

Uma observação válida, tendo em vista que LMC surge em pacientes idosos em sua maioria, comorbidades constitutivas dessa faixa etária contribuiriam para a toxicidade a medicação. O que vimos no trabalho foi que a troca de esquema ocorreu em pacientes de diversas faixas etárias e sem comorbidades descritas no prontuário, invalidando essa hipótese, nessa análise.

O ITK mais utilizado na troca de esquema de primeira para segunda linha foi o Dasatinibe, em 21 dos 23 pacientes que progrediram doença. O motivo para a escolha desse ITK ao invés do Nilotinibe não é descrita, porém podemos inferir que o mesmo pode ter melhor disponibilidade no serviço, apresentar menos efeitos colaterais ou ter um menor custo.

A análise de mutações além da BCR-ABL, como JAK2, que contribuiriam para escolha do melhor ITK, não foi motivo de pesquisa para esse trabalho. Porém seria uma análise válida para avaliação de resposta de ITK de segunda geração.

7 CONCLUSÃO

Podemos concluir com este estudo a necessidade de monitorização de resposta hematológica, citogenética e molecular, conforme orientado pelos *guidelines*. Não apenas com intuito acadêmico, mas para um melhor monitoramento da evolução da doença, permitindo melhor assistência ao paciente.

O pequeno número de prontuários estudados impossibilita traçar um perfil de melhor respondedor ao tratamento com Imatinibe, ou Dasatinibe e Nilotinibe, ou definir quais fatores, além do escore Sokal, contribuiriam para pior desfecho. Porém, podemos afirmar que o tratamento para LMC deu um passo muito importante para a cronificação com a introdução dos inibidores de tirosinoquinase, resultando num melhor controle da doença e redução da evolução para fase blástica.

Dar atenção devida a esses pacientes é de suma importância, uma vez que se trata de uma doença com bom controle na fase crônica, sem custos estrondosos, com baixas taxas de progressão para fases agudas e terminais.

8 REFERÊNCIAS

1. Gathmann I, Sc M, Kantarjian H, Gattermann N, *et al.* Five-Year Follow-up of Patients Receiving Imatinib for Chronic Myeloid Leukemia. 2006;
2. Faderl, S., Alpaiz M. T., Strov Z. E. *et al.* The Biology of chronic myeloid leukemia. NEJM. 1999;
3. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. (55 41).
4. Bortolheiro TC, Chiattonne CS. Leucemia Mielóide Crônica : história natural e classificação. 2006;(11).
5. Huang X., Cortes J., Kantarjian H. Estimations of the Increasing Prevalence and Plateau Prevalence of Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors Therapy. NIH Public Access. 2015;118(12):3123–7.
6. Saúde M da. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia. In 2014.
7. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, *et al.* Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment : the EUTOS score. 2019;118(3):686–93.
8. Hasford J, Allan NC, Johanna C. A New Prognostic Score for Survival of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Treated With Interferon Alfa Hassan Ansari * Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group servative and widely used alternative to started . The . 1998;90(11).
9. Sokal J.E., Cox E.B., Baccarani M., *et al.* Prognostic Discrimination in good-risk chronic granulocytic leukemia. Blood. 1984;63(4):789–99.
10. Alvarenga TF, Carvalho LO, Lucenas SB, *et al.* Efeitos adversos e resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica tratados com imatinibe.
11. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, *et al.* European leukemianet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013;122(6):872–85.
12. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, *et al.* Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised enestnd trial. Lancet Oncol. 2011;12(9):841–51.
13. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, *et al.* Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. 2016;34(20):7–18.
14. Hochhaus A, Druker B, Sawyers C, *et al.* Favorable long-term follow-up results over 6 years for response , survival , and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alfa treatment. 2019;111(3):1039–44.
15. Hochhaus A. Chronic myeloid leukaemia. 2007;(October 2006).

16. Funke VAM, Medeiro CR, Lima DH, *et al.* Therapy of chronic myeloid leukemia with imatinib mesylate in Brazil: a study of 98 cases. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2005;27(3):159–65.
17. Soverini S, Colarossi S, Gnani A, *et al.* Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: By the GIMEMA working party on chronic myeloid leukemia. *Clin Cancer Res.* 2006;12(24):7374–9.
18. Noens L, Lierde M Van, Bock R De, *et al.* Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. 2019;113(22):5401–12.
19. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, *et al.* Perspectives Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood.* 2016;127(4):392–400.
20. <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>> Disponível em: 11 de junho de 2018. Acesso em 11 de junho de 2018.