



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento da leucemia mieloide crônica na fase acelerada: Uma revisão sistemática

Ailton Heitor de Almeida Carvalho

Salvador - Bahia
Fevereiro, 2014

UFBA/SIBI/Bibliotheca Gonçalo Moniz: Memória da Saúde Brasileira

Carvalho, Ailton Heitor de Almeida

C331 Tratamento da leucemia mielóide crônica na fase acelerada: uma revisão sistemática / Ailton

Heitor de Almeida Carvalho. Salvador: AHA, Carvalho, 2014.

VIII; 35 fls. : il. [fig., quadro, tab.].

Orientador: Prof. Dr. Murilo Pedreira Neves Júnior.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2013.

1. Inibidores da tirosina quinase. 2. Leucemia mielóide crônica. 1. 3. BCR-ABL. I. Neves Júnior, Murilo Pedreira. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina. III. Título.

CDU – 616.155.392



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Tratamento da leucemia mieloide crônica na fase acelerada: Uma revisão sistemática

Ailton Heitor de Almeida Carvalho

Professor orientador: **Dr. Murilo Pedreira Neves Júnior**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2013.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador - Bahia
Fevereiro, 2014

Monografia: *Tratamento da leucemia mieloide crônica na fase acelerada: Uma revisão sistemática*, de **Ailton Heitor de Almeida Carvalho**.

Professor orientador: **Murilo Pedreira Neves Júnior**

COMISSÃO REVISORA:

- **Murilo Pedreira Neves Júnior** (Presidente), Professor Adjunto II do Departamento de Medicina Interna e Apoio Diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Ana Carla Carvalho Coelho**, Programa de Pós Graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia
- **Alex Guedes**, Professor Adjunto I do Departamento de Cirurgia Experimental e Especialidades Cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no VI Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2014.

"Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá." (Ayrton Senna da Silva)

**Aos Meus Pais, Edvânia Maria e
Antônio Carolino**

EQUIPE

- Ailton Heitor de Almeida Carvalho, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Endereço para contato: Rua Magno Valente, 484 Apto. 1206 B bairro Pituba – 41810-620 Salvador, Bahia, Brasil. Correio-e: heitorcarv89@hotmail.com; NÃO REGISTRE TELEFONE.
- Murilo Pedreira Neves Júnior, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

AGRADECIMENTOS

- ◆ Ao meu Professor orientador, Doutor **Murilo Pedreira Neves Júnior**, pela presença constante e substantivas orientações acadêmicas e à minha vida profissional de futuro médico.

Sumário

Índice de Figuras:	2
I. RESUMO:	3
II. INTRODUÇÃO:	4
II.1 As alterações genéticas	6
II.2. Inibidores da tirosina quinase	6
II.3. Justificativa	7
III. OBJETIVO	8
III.1 Geral	8
IV. METODOLOGIA	9
IV.1 Desenho de estudo.....	9
IV.2 Coleta de dados	9
IV.3 Critérios de Inclusão.....	10
IV.4 Critérios de exclusão	10
IV.5 Etapas de seleção dos artigos	11
IV.6 Aspectos éticos e deontológicos.....	11
V. RESULTADOS	12
VI. DISCUSSÃO	20
VII. CONCLUSÃO	22
VIII. SUMMARY	23
IX. REFERÊNCIAS	24

Índice de Figuras:

Quadro 1: Fluxograma de seleção de artigos 13

Figura1: Curva de Kaplan – Meier apresentando a taxa de sobrevida durante o tempo em pacientes que receberam imatinib antes do transplante alogênico e em pacientes que não receberam imatinib.....17

Tabela 1: Resumo dos estudos.....19

I. RESUMO:

Introdução: O tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) vem mudando a história das doenças malignas hematológicas pois se apresenta como uma malignidade que possui um alvo terapêutico específico, a tirosina quinase constitutiva BCR-ABL, o que permite o uso de inibidores específicos, inibidores da tirosina quinase (ITQ), para o seu tratamento. Ainda há muitas falhas no uso dessas terapias o que permite um campo amplo para estudos pois os efeitos adversos e a incapacidade de impedir a evolução natural da doença ainda persistem. O presente estudo, portanto, propõe realizar uma revisão sistemática da literatura com o objetivo de avaliar os principais avanços no tratamento da LMC em fase acelerada e qual a perspectiva de evolução desse tratamento para os próximos anos.

Objetivo: Avaliar qual o melhor tratamento para a leucemia mieloide crônica, segundo a sobrevida, na fase acelerada. Metodologia: Revisão sistemática usando como base de dados o pubmed.

Resultados: Na revisão realizada observamos que os inibidores da tirosina quinase BCR-ABL são as drogas que apresentam as melhores taxas de sobrevida quando comparadas com outros tratamentos.

Discussão: Os artigos estudados mostram que o uso de inibidores da tirosina cinase BCR-ABL causaram uma revolução no tratamento do câncer pois apresentaram um tratamento com alvo bem definido, porém os estudos ainda são muito pobres em relação ao ganho real de sobrevida desses pacientes, sabemos que ela aumentou mais não temos ainda taxas exatas do quanto ela aumentou.

Conclusão: O transplante é o tratamento que confere uma maior sobrevida na pesquisa realizada, outro tratamento que também apresenta altas taxas de sobrevida é o imatinib que é o tratamento de primeira linha.

Palavras Chave: “tirosina quinase”, “leucemina mieloide crônica” e “BCR-ABL”.

II. INTRODUÇÃO:

A leucemia mieloide crônica (LMC), também denominada leucemia mielógena crônica, leucemia mielocítica crônica e leucemia granulocítica crônica, é uma enfermidade mieloproliferativa clonal das células-tronco hematopoiéticas primitivas caracterizada por super produção de células da série mielóide, levando a esplenomegalia e leucocitose acentuada, podendo cursar com basofilia e trombocitose.(1)

A LMC representa aproximadamente 20% de todos os diagnósticos de leucemias em adultos(2,3) com uma incidência anual de 1 a 6 casos a cada 100.000 pessoas e uma média de idade ao diagnóstico entre 50-67 anos (3,4), uma pequena predominância em homens 1.4:1 (4-6) e tem como único fator de risco a exposição a radiação ionizante.(6)

Essa enfermidade é caracterizada pela presença de uma translocação balanceada entre os braços dos cromossomos 9 e 22: t(9;22)(q34;11.2), cromossomo Filadélfia, o que resulta em um oncogene quimérico, o BCR-ABL, que por sua vez sinaliza uma nova oncoproteína, a BCR-ABL, que é uma tirosina quinase com atividade descontrolada, o que estimula sua proliferação e reduz a apoptose das células mutadas dando a essas células uma vantagem de crescimento sobre as células normais.(3,7)

A LMC é historicamente uma doença trifásica. Aproximadamente 85 a 90% dos pacientes estão na fase crônica estável. Sem tratamento é inevitável a evolução mais agressiva para a fase avançada e culmina com a crise blástica que é de difícil tratamento. Além disso 10 a 15% dos pacientes se apresentam inicialmente na fase acelerada ou crise blástica, há ainda alguns que já se apresentam na crise blástica sem uma fase acelerada clinicamente aparente. Isto é suportado pela análise de perfis de expressão gênica em diferentes estágios da LMC que demonstram pares relativamente distintos nas fases crônica e blástica sem um "marcador" específico para a fase acelerada, sugerindo que a LMC é uma doença bifásica e não trifásica.(7)

A fase avançada é definida pela OMS como a presença de um ou mais dos seguintes critérios(8):

- 10 a 19 % de blastos no sangue periférico ou na medula óssea;
- Basófilos no sangue periférico ≥ 20 %;
- Plaquetas $< 100,000/\text{microL}$, relacionada a terapia;
- Plaquetas $> 1,000,000/\text{microL}$, sem resposta a terapia;
- Esplenomegalia progressiva e aumento da contagem de leucócitos que não responde a terapia;
- Evolução citogenética (definida como o desenvolvimento de anormalidades cromossômicas em adição ao cromossomo Filadélfia)

O tratamento da LMC sofreu uma grande mudança nos últimos 40 anos com a descoberta do gene híbrido BCR-ABL sendo, clinicamente, o primeiro exemplo de evolução em terapia com drogas nas malignidades hematológicas. O uso de ITQs, inibidores da tirosina quinase, trouxeram uma nova perspectiva para o tratamento da LMC trazendo uma maior expectativa de vida e melhor prognóstico.(6)

Uma vez que o paciente progride da fase crônica para LMC na fase avançada a sua doença se torna muito mais difícil de ser controlada. Dentre os pacientes que não receberam um inibidor de tirosina quinase BCR-ABL temos como opção de tratamento para a fase acelerada o uso de ITQs e o transplante alogênico de células hematopoiéticas. Os critérios para transplante variam para cada instituição.

Uma pequena porcentagem dos pacientes inicialmente tratados com ITQ na fase crônica evoluem para a fase acelerada. Alguns pacientes inicialmente tratados com ITQ na fase avançada irão desenvolver resistência. Ambos os grupos de pacientes devem ser submetidos a testes para mutações na quinase BCR-ABL. Mutações são encontradas em aproximadamente 50% desses casos. Os mecanismos de resistência em outros pacientes é pouco estudado.(9)

II.1 As alterações genéticas

A LMC é um neoplasma mieloproliferativo clonal que deriva de uma forma anormal de uma célula tronco hematopoiética que adquiriu o gene fundido BCR-ABL1, usualmente através da $t(9;22)(q34;q11)$ também conhecido como cromossomo Filadélfia.(10)

A natureza monoclonal da LMC foi demonstrada em estudos de clonalidade complementar em mulheres com LMC utilizando isoenzimas do cromossomo X ligadas a enzima glicose 6- fosfato desidrogenase (G6PD). (11)

A proteína produzida pelo cromossomo Filadélfia, proteína de fusão BCR-ABL1, é única para as células leucemicas e é a causa fundamental de todas as anormalidades observadas nas leucemias Ph-positivo. Compreender o funcionamento dessa proteína e dos codificados nas células normais dos genes envolvidos na translocação Ph, c-ABL1 e BCR, é essencial para elucidar a fisiopatologia dessa leucemia. (12-15)

II.2. Inibidores da tirosina quinase

O Imatinib foi o primeiro inibidor da tirosina quinase disponível para o tratamento da LMC na fase crônica (16). Relatórios iniciais de ensaios clínicos randomizados têm demonstrado que inibidores mais potentes de segunda geração (exemplo do dasatinib) produzem respostas mais rápidas e mais profundas que o imatinib (17-19). No entanto a significância clínica desses resultados ainda não é clara e não há nenhuma diferença na sobrevida.

II.3. Justificativa

O tratamento farmacológico de LMC ainda não demonstra resultados que levem a cura desse pacientes, porém já é relevante a melhora no quadro e o impedimento da evolução para fases mais avançadas da doença. No curso de uma LMC em fase avançada tem se demonstrado a importância do uso de medicamentos para substituir o transplante naqueles pacientes que não estão aptos para esse procedimento. As novas drogas como ponatinib, dasatinib e nilotinib representam uma esperança no tratamento dessa enfermidade.

Se comprovada a eficácia dessa terapia seria uma alternativa menos invasiva e disponível a todos os pacientes.

III. OBJETIVO

III.1 Geral

- Avaliar qual o melhor tratamento, baseado na sobrevida, para a leucemia mieloide crônica em fase acelerada, segundo a literatura.

IV. METODOLOGIA

IV.1 Desenho de estudo

Revisão sistemática

IV.2 Coleta de dados

Essa revisão sistemática foi realizada da seguinte forma:

1. Busca dos artigos na base de dados do PubMed, disponível no endereço eletrônico <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/advanced>. As palavras - chave usadas foram: "accelerated phase chronic myeloid leukemia", "accelerated phase cml", "chronic myeloid leukemia", "cml", "imatinib", "dasatinib", "busulfan", "hydroxyurea", "bone marrow transplantation", "remission", "relapse", "accelerated phase chronic myelogenous leukemia", "accelerated phase chronic myeloid", "accelerated phase chronic myeloid leukaemia", "accelerated phase cml", "accelerated phase cml", "accelerated phase cml patients" e "survival".

Além dessa fonte, foi realizada a busca ativa de artigos e livros-texto referenciados pelos estudos encontrados na fase inicial e que foram considerados imprescindíveis para o entendimento dos trabalhos analisados.

IV.3 Critérios de Inclusão

1. Ensaios Clínico Randomizados
2. Estudos que utilizaram uma ou mais das seguintes terapias: hidroxiureia, busulfan, interferon alfa, citarabina, inibidores da tirosina quinase e transplante de medula óssea em pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica na fase acelerada.
3. Publicações escritas nos idiomas inglês, português ou espanhol.
4. Estudos a partir da fase 3

IV.4 Critérios de exclusão

1. Publicações escritas em qualquer língua que não incluída entre as citadas nos critérios de inclusão.
2. Estudos não disponíveis gratuitamente.
3. Estudos que não falem sobre a fase acelerada.
4. Estudos que não tragam a sobrevida.
5. Estudos que não forem anteriores a fase 3 da pesquisa.

IV.5 Etapas de seleção dos artigos

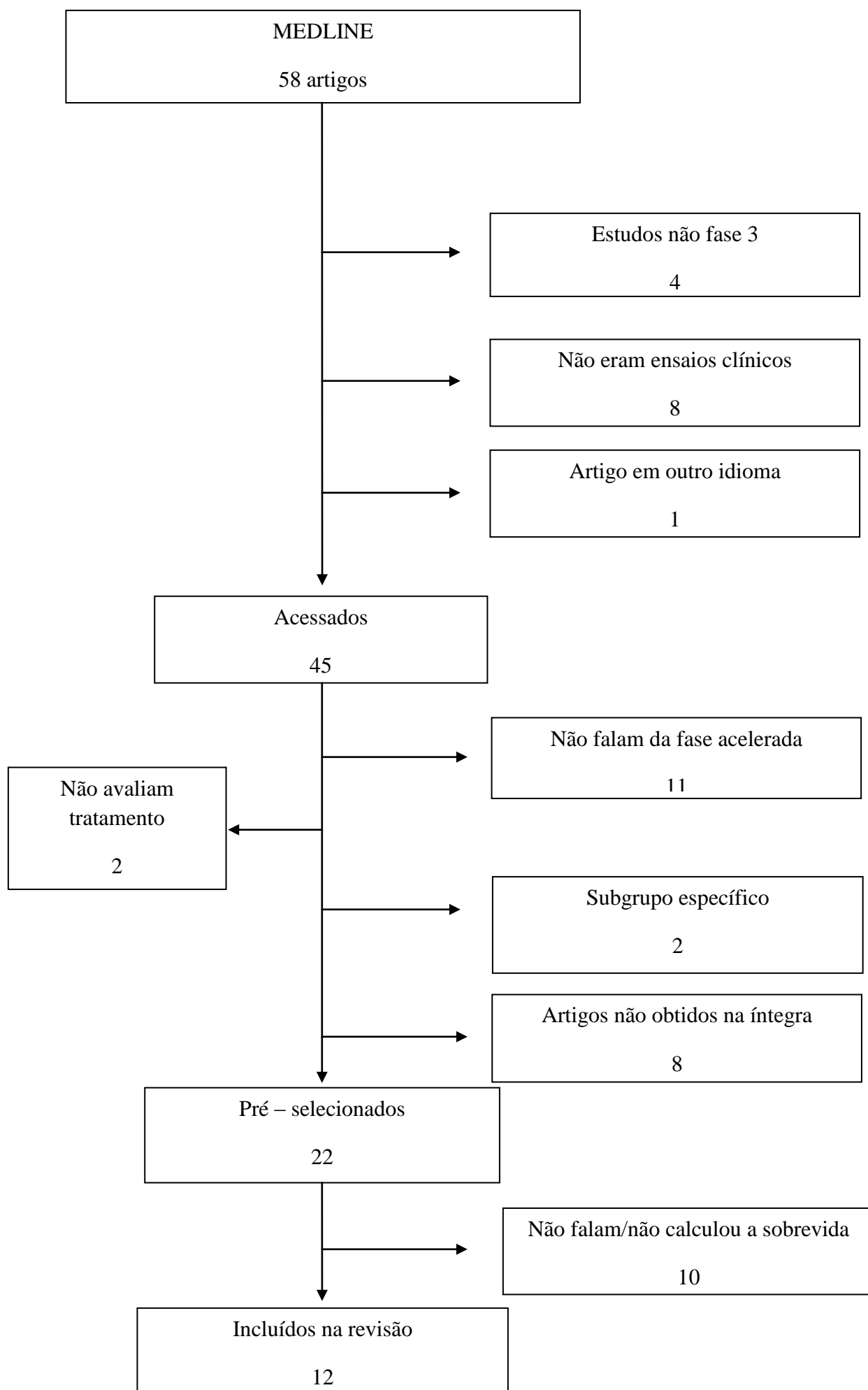
Foi realizada a seleção inicial na base de dados PUBMED pela leitura do título e do resumo de cada um dos artigos avaliando se o artigo abordava o tema proposto, se estava incluso nos critérios de inclusão e exclusão . Quando o texto completo não era acessível à partir das informações acima, o mesmo era solicitado pelo Portal CAPES (<http://www.periodicos.capes.gov.br/>) através do VPN/UFBA. Em seguida foi realizada a leitura do artigo completo que definiria sua seleção ou exclusão.

IV.6 Aspectos éticos e deontológicos

Para este tipo de estudo não há necessidade de análise e parecer por Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), segundo as regras estabelecidas na Resolução CNS-MS nº196 de 1996.

V. RESULTADOS

O estudo utilizou-se da base de dados do Pubmed sendo a última data de acesso o dia 10/09/2013. Foram encontrados 58 artigos, dos quais 4 foram excluídos por não estarem na fase 3; 8 por não serem ensaios clínicos; 1 estava em outro idioma; dos 44 artigos acessados, 11 foram excluídos por não falarem da fase acelerada, 2 não avaliaram tratamento, 2 apresentavam subgrupos muito específicos, 8 artigos não foram obtidos na íntegra. Restaram 22 artigos selecionados dos quais 10 não calcularam ou não falaram de sobrevida. Assim 12 artigos foram selecionados para o estudo.

Quadro 1 – Fluxograma de seleção de artigos.

Um estudo cohort realizado com 132 pacientes entre abril de 2001 e setembro de 2008, tratados no Peking University People's Hospital, com LMC na fase acelerada comparando imatinib (dose entre 400mg e 600mg diários) como a primeira linha de tratamento e transplante de medula óssea, 87 pacientes tratados com imatinibi e 45 com transplante, com uma média de segmento de 37,5 meses mostraram um aumento de sobrevida global usando o transplante pelos critérios de Sokal de pacientes de alto risco (100% x 17,7%; P=0,08), para pacientes de médio e baixo risco não houve diferença significativa. (20)

Um estudo comparando 176 pacientes que receberam mesilato de imatinib (doses entre 400mg e 600mg diários) com 213 pacientes controles históricos que receberam tratamento que não era imatinib desde 1982 (interferon α = 100 pacientes, homoharringtonina = 35, daunorrubicina mais citarabina = 23, decitabina = 47 e outras terapias = 8), mostrou uma sobrevida estimada em 4 anos para os pacientes em uso de imatinib de 53%, com 42% para interferon α , 21% homoharringtonina, com 13% para daunorrubicina mais citarabina, 6% para decitabina e 0% para outras terapias (P=0,0001).(21)

Um estudo realizado com 71 pacientes com LMC na fase acelerada para avaliar o impacto da evolução clonal na resposta ao tratamento com mesilato de imatinib (600mg/dia), onde foram divididos em três grupos: O grupo 1 só apresentava evolução clonal, entendida como duplicação do cromossomo Ph assim como aquisição de novas anormalidades cromossômicas, sem outras manifestações (15 pacientes), o grupo 2 apresentava características da LMC na fase acelerada porém sem evidências de evolução clonal (32 pacientes) e o grupo 3 apresentava tanto características da LMC na fase avançada como evolução clonal (24 pacientes).

Os pacientes do grupo 1, no momento da análise, apresentavam 100% de sobrevida, comparado com 87,5% no grupo 2 e 62,5% no grupo 3 (P=0,01) com sobrevida estimada em um ano de 100% para o grupo 1, com 85% e 67,5% nos grupos 2 e 3 respectivamente.(22)

Entre Junho de 2000 e Abril de 2001, 111 pacientes com diagnóstico confirmado de LMC Ph+ na fase acelerada foram tratados com 600 mg/dia de imatinib pelo Grupo Italiano de Estudo em LMC, nenhuma paciente havia sido tratado previamente com imatinib.

Na avaliação da eficácia 96% dos pacientes retornaram a fase crônica e 79 pacientes (71%) também alcançaram uma resposta hematológica completa (RHC), o tempo médio para RHC foi de 2 meses (variação 1 – 7) com 80% dos pacientes alcançando a RHC aos 3 meses após o início da terapia com imatinib, 43 dos 79 pacientes (54%) perderam a RHC, nove após 3 meses da primeira resposta. Cinquenta e três pacientes (48%) obtiveram resposta citogenética (23 completa, 10 parcial, 6 menor e 14 mínima), os pacientes que obtiveram resposta citogenética completa (RCgC) a alcançaram com um média de 6 meses (variação 1 – 42). A RCgC foi perdida em 6 pacientes (26%) entre 3 e 36 meses (média de 10 meses) depois de terem alcançado a primeira resposta; três pacientes (13%) morreram (dois com RCgC de causas não relacionadas a LMC, um devido a progressão da doença).

Após uma média de seguimento de 82 meses (variação 73 – 87) 70 (63%) pacientes haviam morrido, 61 pacientes morreram devido a progressão para a fase blástica, 25 deles (41%) 1 a 22 meses (média de 6 meses) após interromper o tratamento com imatinib; dois pacientes morreram por causa de neutropenia febril e dois na fase crônica (acidente de carro). Um total de 9 pacientes foram submetidos a transplante de medula alogênico e quatro deles estão vivos e em remissão completa.

A taxa de sobrevida global foi de 43% em 7 anos (IC 95%: 33% - 53%), com um tempo médio de sobrevida de 37 meses, a média para pacientes que alcançaram RHC e RCgC não havia sido alcançada no momento da análise versus 12 e 25 meses para pacientes sem RHC ou RCgC, respectivamente, $P < 0,0001$.

A taxa de sobrevida livre de progressão foi de 36,5% em 7 anos (IC 95%: 27% - 45%) enquanto que a taxa de sobrevida livre de eventos foi de 15% em 7 anos (IC 95%: 7% - 26,5%).

Após 82 meses de segmento (variação 73 – 87), vinte e um pacientes ainda estão em uso de imatinib (14 em RCgC, 5 com resposta parcial e 2 em resposta menor ou nula). (23)

Um estudo realizado pela OMS com 214 pacientes com diagnóstico de LMC na fase acelerada, onde 51 receberam uma dose diária de imatinib ≤ 400 mg, 145 receberam uma dose de 600mg diários e 18 receberam uma dose ≥ 800 mg. Este estudo mostrou uma taxa de sobrevida global em 3 anos de 65%, pacientes classificados pelos critérios padrões, sobrevida global de 63% em 3 anos, pacientes classificados pelos critérios da OMS, e pacientes que receberam a mesma classificação dentro dos dois critérios apresentaram uma taxa de sobrevida global de 58% e sobrevida livre de progressão de 50% em 3 anos para ambos os critérios (P=0,76). (8)

Em um estudo multicêntrico, 36 centros em 10 países, 119 pacientes com LMC na fase avançada foram tratados com nilotinib 400mg via oral por duas vezes ao dia, um total de 800mg diários. A taxa de sobrevida global estimada em 12 meses foi de 79% (IC 95% = 70% a 87%). (24)

Um estudo que comparou o uso de dasatinib 140mg uma vez ao dia com dasatinib 70mg duas vezes ao dia em 319 pacientes apresentou os seguintes resultados: A sobrevida livre de progressão teve uma média de 25,1 e 26 meses para os grupos de dose única e dose dividida, respectivamente.

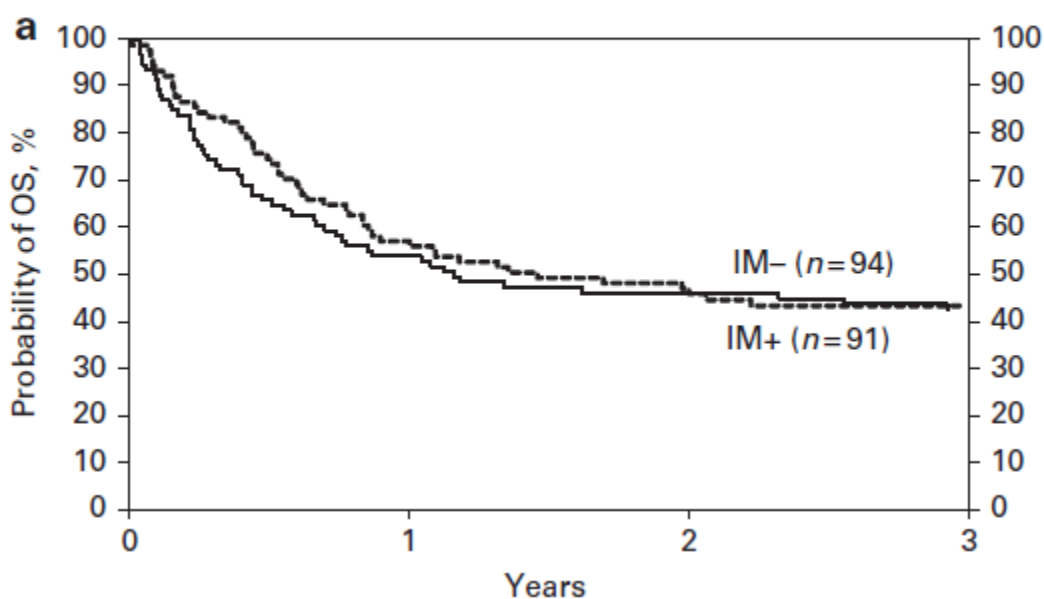
A taxa estimada de sobrevida livre de progressão foi de 68% (IC 95% = 61% - 76%) e 69% (IC 95% = 61% a 77%) em 12 meses, e 51% (IC 95% = 42% - 60%) e 55% (IC 95% = 46%-64%) (P=0,566) em 24 meses para o grupo dose única e dose dividida, respectivamente.

A média de sobrevida global não foi encontrada para o grupo de dose única e foi de 30,7 meses para o grupo de dose dividida. Para os grupos dose única e dose dividida, respectivamente, as taxas estimadas de sobrevida global foi 78% (IC 95% = 71% - 84%) e 84% (IC 95% = 79% - 90%) para 12 meses, e 63% (IC 95% = 56% - 71%) e 72% (IC 95% = 65% - 79%) para 24 meses (P = 0,140).(25)

Outro estudo realizado com 185 pacientes com diagnóstico de LMC na fase acelerada que foram submetidos a transplante de medula alogênico, 91 pacientes receberam imatinib antes do transplante, uma média de 600mg por dia em uma média de 11 meses. A sobrevida global em 1 ano e em 3 anos foram respectivamente 55% (IC 95% = 48 - 60) e 43% (IC 95% = 35 - 50) para o grupo de 185 pacientes. A sobrevida livre de doença de 42% (IC 95% = 35 - 49) para um ano e 37% (IC 95% = 30 - 44) para 3 anos no grupo de 185 pacientes. As taxas encontradas mostram que não houve diferença entre o grupo que recebeu o imatinib antes do transplante e o que não recebeu o que pode ser visto na curva de Kaplan - Meier (figura1). (26)

Figura 1 – Curva de Kaplan – Meier retratando a sobrevida global no grupo com imatinib (n=91) e sem imatinib (n=94).

Imatinib pre-HCT for advanced-phase CML
HJ Khoury *et al*



Pesquisa realizada entre 15 de Dezembro de 1999 e 31 de Maio de 2001 com 253 pacientes tratados com mesilato de imatinib. A taxa de sobrevida estimada em 12 meses e 18 meses foram respectivamente, 83% e 70%. Quarenta pacientes receberam uma dose diária de 400mg e tiveram uma taxa de sobrevida estimada de 73% e 58% para 12 e 18 meses respectivamente, 14 pacientes morreram. Duzentos e treze pacientes receberam uma dose diária de 600mg e apresentaram uma taxa de sobrevida estimada em 85% e 78% para 12 e 18 meses respectivamente, 17 pacientes morreram. (27)

Estudo realizado com 235 pacientes com diagnóstico de LMC na fase acelerada entre agosto de 1999 e dezembro de 2002 tratados com mesilato de imatinib, 77 pacientes receberam 400mg via oral por dia e 158 receberam 600mg via oral por dia, a sobrevida global média em meses foi de 20.9 para os pacientes que usaram 400mg, não foi alcançado para os pacientes que usaram 600mg, e a taxa estimada de sobrevida em 24 meses foi de 46,2% (IC 95% = 35 – 58) e 65,8% (IC 95% = 58 – 73) para os pacientes de 400mg e 600mg respectivamente. (28)

Uma pesquisa realizada com entre março de 1987 e março de 1990 com 60 pacientes, 20 na fase acelerada, que comparava o uso de interferon α mais citarabina (ara – C) com uma série histórica que só utilizou interferon α obteve os seguintes resultados para pacientes na fase acelerada: dos 20 pacientes só foram considerados 16 pois esses só apresentavam evolução clonal e 9 dos 19 da série histórica pois também só apresentavam evolução clonal, a taxa de sobrevida em três anos para o grupo em uso de interferon e ara – C foi de 74% e para o grupo da série histórica que só usou o interferon foi de 49% ($p = 0,17$). (29)

Um estudo realizado entre dezembro de 2004 e julho de 2005, em 39 locais em todo mundo, com 174 pacientes que apresentavam resistência ao imatinib (n=161) ou intolerância ao imatinib (n=13). Eles receberam uma dose diária de dasatinib de 140mg (70mg duas vezes ao dia). A taxa de sobrevida livre de progressão em 12 meses foi de 66%, a média de duração não pode ser estimada com o seguimento disponível. A taxa de sobrevida global em 12 meses com uso do dasatinib foi de 82%. (30)

A tabela 1 apresenta um resumo dos estudos com as suas principais características destacadas:

Tabela 1 – Resumo dos estudos

Estudo	n	Tratamento	Tempo de seguimento	Sobrevida global	Sobrevida livre de doença	Sobrevida livre de progressão
Jiang <i>et al.</i> (2011)	132	87 imatinib (400mg – 600mg) x 45 transplante	Média de 37,5 meses*	17,7% (imatinib) x 100% (transplante)* em 5 anos	9,3% (imatinib) x 66,7% (transplante)* em 5 anos	18,8% (imatinib) x 100% (transplante)* em 5 anos
Kantarjian <i>et al.</i> (2005)	389	176 imatinib (400mg – 600mg) x 100 Iα x 35 homo x 23 dau + cit; 47 dec x 8 outras terapias	Média de 41 meses	Estimada em 4 anos: 53% imatinib; 42% Iα; 21% homo; 13% dau + cit; 6% dec; 0% outras terapias		
O'Dwyer <i>et al.</i> (2002)	71	71 imatinib 600mg	Média de 11,2 meses	100% grupo 1; 87,5% grupo 2; 62,5% grupo 3**		
Palandri <i>et al.</i> (2009)	111	111 imatinib 600mg	Média de 82 meses	43% em 7 anos	15% em 7 anos	36,5% em 7 anos
Cortes <i>et al.</i> (2006)	226	226 imatinib (400mg – 800mg)	Média de 48 meses	65% critério padrão x 63% critérios OMS***		50% em ambos***
Le Coutre <i>et al.</i> (2008)	119	119 nilotinib 800mg	12 meses	Taxa estimada em 1 ano: 79%		

Kantarjian <i>et al.</i> (2009)	319	319 dasatinib 140mg (dose única x dose dividida)	34,5 meses com média de 15 meses	Taxa estimada para 1 ano: 78% dose única x 84% dose dividida Taxa estimada para 2 anos: 63% dose única x 72%		Taxa estimada para 1 ano: 68% dose única x 69% dose dividida
Khoury <i>et al.</i> (2012)	185	91 imatinib antes do transplante x 97 não usaram imatinib	Média de 38 meses	Taxa em 1 ano: 55% Taxa em 3 anos: 43%	Taxa em 1 ano: 42% Taxa em 3 anos: 37%	
Kantarjian <i>et al.</i> (2002)	253	40 imatinib 400mg x 213 imatinib 600mg	Média de 8,5 meses	Taxa estimada em 1 ano: 73% (400mg) x 85% (600mg) Taxa estimada em 18 meses: 58% (400mg) x 78% (600mg)		
Cohen <i>et al.</i> (2005)	235	77 imatinib 400mg x 158 imatinib 600mg	3 a 7 meses	Taxa estimada em 24 meses: 46,2% (400mg) x 65,8% (600mg)		
Kantarjian <i>et al.</i> (1992)	25	16 citarabina + I α x 9 I α		Taxa em 3 anos: 74% citarabina + I α x 49% I α		
Apperley <i>et al.</i> (2009)	174	174 dasatinib 140mg com dose dividida	Média de 14,1 meses	Taxa em 12 meses: 82%		Taxa em 12 meses: 66%

* Pacientes de alto risco na escala de Sokal;

** Grupo 1: somente evolução clonal; grupo 2: critérios da fase acelerada sem evolução clonal; grupo 3: critérios da fase acelerada + evolução clonal;

*** Dois grupos divididos pela classificação da doença: um grupo com o critério standard e outro com o critério da OMS;

I α – Interferon α ; homo – homoharringtonina; dau + cit – daunorrobicina + citarabina; dec – decitabina.

VI. DISCUSSÃO

Na presente pesquisa foi observado que os inibidores de tirosina cinase são a principal linha de tratamento nos casos de LMC na fase acelerada e por isso o número de estudos com esses inibidores é muito maior do que aqueles que usaram outras terapias, isto está de acordo com os dados encontrados na literatura onde observamos que os inibidores de tirosina cinase são a primeira linha de tratamento para estes casos. (1,3,19)

Os estudos encontrados apresetam que muitos fatores influenciam de forma direta o prognóstico e sobrevida desses pacientes, os principais fatores são: Evolução clonal, número de mutações, locais das mutações, resposta inicial aos inibidores de tirosina cinase e evolução para crise blástica. Esses achados estão estabelecidos na literatura. (6,7)

Em muitos estudos foram encontrados taxas estimadas de sobrevida em intervalos de 1 ano o que pode ser explicado devido ao tratamento com inibidores ainda ser muito recente e não existirem estudos com uma longa série de acompanhamento, outro motivo é que muitos desses pacientes acabam falecendo por evolução para crise blástica ou problemas relacionados com a doença. Para que esse problema seja resolvido é necessário que se façam estudos com um maior tempo de segmento para saber qual a sobrevida real encontrada nesses grupos de pacientes e estratificar isso melhor dentro desses grupos levando em consideração o número de mutações e a evolução clonal. (7,9)

Outro problema nos estudos encontrados foi que eles apresentam muitas vezes como desfecho principal a resposta citogenética e a resposta hematologica o que nem sempre está ligado a uma melhor sobrevida para estes pacientes. (22,23)

Os estudos encontrados apresentam taxas variáveis de sobrevida e intervalos de tempo variáveis indo desde 43% em 7 anos até 100% em um ano o que mostra a necessidade de estudos com um maior segmento e com uma avaliação mais focada na sobrevida. (20,23)

Os inibidores de tirosina cinase foram usados na maioria dos estudos como tratamento de primeira linha (imatinib), segunda linha (dasatinib) e terceira linha (nilotinib), ficando assim outras terapias como recursos a serem utilizados após esses tratamentos, o transplante é uma terapia que está associada aos inibidores pois confere um alto poder de cura, esses resultados estão de acordo com a literatura vigente. (1,3,6)

Os resultados encontrados apresentam a importância de um tratamento precoce e de se avaliar as anormalidades genéticas presentes para analisar melhor o prognóstico desses pacientes, em alguns estudos apresentados são mostrados as anormalidades genéticas mais comuns que podem trazer um pior prognóstico para os pacientes. O uso de inibidores nesses casos também se mostrou eficaz. (22,23,26)

O transplante de medula alogênico ainda permanece como uma alternativa de cura para esses pacientes e foi apresentado que o uso do imatinib não alterou a sobrevida nos pacientes transplantados o que mostra uma alternativa aos pacientes que apresentam intolerância ou resistência a essa droga. Esses dados estão de acordo com a literatura estudada em relação ao uso do transplante para tratamento. (6,16,20)

A pesquisa realizada indica o benefício atingido com a introdução dos inibidores de tirosina cinase na terapia da LMC na fase acelerada quando comparado a o uso de outras terapias como o busulfan, citarabina, interferon α e outras. Isso está de acordo com a literatura estudada que mostra o aumento nas taxas de sobrevida após o início do uso desses inibidores no arsenal terapêutico dessa enfermidade. (6,8,21)

Através da pesquisa realizada observamos que ainda existe uma lacuna no conhecimento do ganho de sobrevida nesses pacientes com a terapia utilizada atualmente e que são necessários novos estudos para preencher essa falha. Para isso é preciso realizar estudos multicêntricos com um tempo de seguimento maior e que possam evidenciar de forma mais clara e objetivar qual o real ganho para esses pacientes em termos de sobrevida global e sobrevida livre de doença.

VII. CONCLUSÃO

1. O transplante alogênico foi quem conferiu uma taxa mais alta de sobrevida em um ano;
2. O imatinib apresenta altas taxas de sobrevida durante períodos maiores e em pacientes com resistência/intolerância ao imatinib pode ser introduzido o dasatinib e o nilotinib, que são inibidores da tirosina cinase de segunda geração;
3. O imatinib em doses de 600 mg diários apresenta uma maior sobrevida do que a dose de 400 mg diários;
4. O uso de imatinib como terapia neoadjuvante antes do transplante alogênico não aumenta a sobrevida;
5. O dasatinib apresenta uma melhor sobrevida quando usamos a dose diária de 140 mg dividida em duas do que em dose única;
6. Ainda faltam mais estudos que apresentem como desfecho principal a sobrevida para uma melhor avaliação das reais taxas na população;
7. O uso de inibidores de tirosina cinase revolucionaram os tratamentos com terapia alvo e trouxeram um aumento significativo na sobrevida desses pacientes.

VIII. SUMMARY

The treatment of chronic myeloid leukemia (CML) is changing the history of hematologic malignancies as is presented as a malignancy that has a specific therapeutic target, constitutive tyrosine kinase BCR-ABL, which allows the use of specific inhibitors, inhibitors tyrosine kinase (ITQ) for their treatment. There are still many shortcomings in the use of these therapies allowing a wide field for study because adverse effects and the inability to prevent the natural course of the disease persist. The present study, therefore, proposes to conduct a systematic literature review with the aim of evaluating the major advances in the treatment of CML in accelerated phase and what the perspective of evolution of this treatment for years to come. Objective: To evaluate the best treatment for chronic myeloid leukemia, according to survival in advanced stage. Methods: Systematic review as using the Pubmed database. Results: In the review of observed that inhibitors of tyrosine kinase BCR-ABL are drugs that have the best survival rates when compared with other treatments. Discussion: The articles studied show that the use of tyrosine kinase BCR-ABL caused a revolution in cancer treatment because they presented with clear target, but studies are still very poor compared to the actual gain of survival in these patients, know that she does not yet have increased more exact rates as it increased. Conclusion: Transplantation is the treatment that confers increased survival in the survey, another treatment that also has high survival rates is that imatinib is the first-line treatment.

Key words: " tyrosine kinase ", " chronic myeloid leukemia " and " BCR-ABL.

IX. REFERÊNCIAS

1. Goldman L, Ausiello D. Cecil: Tratado de Medicina Interna. 23ª Edição. Rio de Janeiro:ELSEVIER, 2009;
2. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics , 2013. 2013;63(1):11–30.
3. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Chen Z-S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: a review. *Leuk. Res.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010 Oct [cited 2013 Sep 25];34(10):1255–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20537386>;
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, Angelis R De, Capocaccia R, Visser O, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. 2010;116(19):3724–34;
5. Smith a, Howell D, Patmore R, Jack a, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *Br. J. Cancer* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011 Nov 22 [cited 2013 Sep 18];105(11):1684–92. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3242607&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>;
6. Leukaemia CM. Chronic myelogenous leukaemia. 2000;(Cml);
7. Radich JP, Dai H, Mao M, Oehler V, Schelter J, Druker B, et al. Gene expression changes associated with progression and response in chronic myeloid leukemia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* [Internet]. 2006 Feb 21;103(8):2794–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1413797&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>;
8. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* [Internet]. 2006 Mar 15 [cited 2013 Oct 10];106(6):1306–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16463391>;
9. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, Gruber F, Lange T, Saglio G, et al. Review article 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. 2011;118(5):1208–15;
10. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008;
11. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977; 63:125;
12. Deininger MWN, Goldman JM, Melo J V. Review article The molecular biology of

- chronic myeloid leukemia. 2000;96(10):3343–56;
13. Holyoake DT. Recent advances in the molecular and cellular biology of chronic myeloid leukaemia: lessons to be learned from the laboratory. *Br J Haematol* 2001; 113:11;
 14. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, Talpaz M. Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 2003;138:819;
 15. Ren R. Mechanisms of BCR-ABL in the pathogenesis of chronic myelogenous leukaemia. *Nat. Rev. Cancer* [Internet]. 2005 Mar [cited 2013 Sep 18];5(3):172–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15719031>;
 16. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2009 Dec 10 [cited 2013 Oct 10];27(35):6041–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19884523>;
 17. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* [Internet]. 2010 Jun 17;362(24):2260–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22915637>;
 18. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010; 362:2251;
 19. Gurion R, Gafter-Gvili A, Vidal L, Leader A, Ram R, Shacham-Abulafia A, et al. Has the time for first-line treatment with second generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myelogenous leukemia already come? Systematic review and meta-analysis. *Haematologica* [Internet]. 2013 Jan [cited 2013 Oct 10];98(1):95–102. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3533665&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>;
 20. Jiang Q, Xu L-P, Liu D-H, Liu K-Y, Chen S-S, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood* [Internet]. 2011 Mar 17 [cited 2013 Oct 10];117(11):3032–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21252092>;
 21. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Giles F, Faderl S, Verstovsek S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated-phase chronic myelogenous leukemia--comparison with historic experience. *Cancer* [Internet]. 2005 May 15 [cited 2013 Oct 10];103(10):2099–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15830345>;
 22. O'Dwyer ME, Mauro MJ, Kurilik G, Mori M, Balleisen S, Olson S, et al. The impact of clonal evolution on response to imatinib mesylate (STI571) in accelerated phase CML. *Blood* [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2013 Oct 10];100(5):1628–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176881>;
 23. Palandri F, Castagnetti F, Alimena G, Testoni N, Breccia M, Luatti S, et al. The long-term durability of cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib 600 mg: the GIMEMA CML Working Party experience after a 7-year follow-up. *Haematologica* [Internet]. 2009 Feb [cited 2013

Oct 10];94(2):205–12. Available

from:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2635408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>;

24. Le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim D-W, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2013 Oct 10];111(4):1834–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048643>;
25. Kantarjian H, Cortes J, Kim D, Dorlhiac-Ilacer P, Pasquini R, Dipersio J, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. 2009;113(25):6322–9;
26. Khoury HJ, Kukreja M, Goldman JM, Wang T, Halter J, Arora M, et al. Prognostic factors for outcomes in allogeneic transplantation for CML in the imatinib era: a CIBMTR analysis. *Bone Marrow Transplant*. [Internet]. Nature Publishing Group; 2012 Jun [cited 2013 Oct 10];47(6):810–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21986636>;
27. Kantarjian HM, Brien SO, Cortes JE, Kantarjian HM, Brien SO, Cortes JE, et al. Treatment of Philadelphia Chromosome-positive , Accelerated-phase Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib Mesylate Treatment of Philadelphia Chromosome-positive , Accelerated-phase Chronic Myelogenous Leukemia with Imatinib Mesylate 1. 2002;2167–76;
28. Cohen MH, Johnson JR, Pazdur R. U . S . Food and Drug Administration Drug Approval Summary : Conversion of Imatinib Mesylate (STI571 ; Gleevec) Tablets from Accelerated Approval to Full Approval U . S . Food and Drug Administration Drug Approval Summary : Conversion of Imatinib Mesylate. 2005;12–9;
29. Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and low-dose cytarabine. *J. Clin. Oncol.* 1992;10(5):772–8. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1569449>;
30. Apperley JF, Cortes JE, Kim D-W, Roy L, Roboz GJ, Rosti G, et al. Dasatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia in accelerated phase after imatinib failure: the START a trial. *J. Clin. Oncol.* [Internet]. 2009 Jul 20 [cited 2013 Oct 10];27(21):3472–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19487385>;

