



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL E ATUALIZAÇÃO EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO DA LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA: REVISÃO DA LITERATURA ESPECIALIZADA

*Differential diagnosis and update concerning treatment of chronic myeloid leukemia: a review of specialized literature*

Mateus Henrique Reinato<sup>1</sup>, Thais Guilherme Martini<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>Serviço de Clínica Médica. Hospital Universitário São Francisco na Providência de Deus (HUSF) – Bragança Paulista, SP.

### Resumo

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa responsável por aproximadamente 15% dos novos casos diagnosticados de leucemia, e representa algo entre 30% a 60% de todas as leucemias adultas. Objetivo: Revisar a literatura atual relacionada ao diagnóstico e tratamento da LMC. Método: Foram considerados artigos publicados nos últimos 10 anos, disponíveis na base de dados PUBMED / MEDLINE. Síntese de Evidências: Em relação ao tratamento, o imatinibe continuava sendo a melhor terapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com LMC em fase crônica, embora os médicos devam estar atentos à resistência e intolerância ao tratamento com imatinibe. Ainda, devem ser considerados possíveis efeitos tóxicos do tratamento, particularmente doenças cardiovasculares, bem como efeitos tóxicos crônicos de baixo grau que afetavam a qualidade de vida. Quanto ao diagnóstico, os métodos laboratoriais na LMC compreendem desde a coleta inicial de amostras de sangue periférico ou medula óssea para cultura celular, até a análise citogenética com preparação de lâminas para identificação de bandas G, incluindo hibridização *in situ* pela técnica de imunofluorescência. Sugere-se também que a avaliação do tamanho do telômero pode ser considerada uma conduta interessante para diagnóstico e manejo adequado dos pacientes com LMC. Destaca-se que uma crise blástica repentina pode ocorrer a partir de um clone blástico indetectável presente no diagnóstico inicial.

Palavras-chave: Clínica Médica; Leucemia Mieloide Crônica; Diagnóstico; Tratamento.

### Introdução

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa com uma incidência de 1-2 casos para cada 100.000 adultos, com leve predileção por indivíduos do sexo masculino. É responsável por aproximadamente 15% dos novos casos diagnosticados de leucemia, e representa algo entre 30% a 60% de todas as leucemias adultas (TRIPATHI; ZAIDI; MEHDI, 2019). Nos Estados Unidos, estima-se que a prevalência de LMC aumentará de 70.000 casos em 2010 para 112.000 em 2020, com estimativa de atingir algo em torno de 181.000 casos em 2050 (HUANG; CORTES; KANTARJIAN, 2012).

A LMC é apontada como um distúrbio mieloproliferativo, uma desordem que afeta as células-tronco hemopoiéticas clonais, descrita como uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9 e 22. Embora a translocação do cromossomo 9 não tenha sido reconhecida até 1973, a anormalidade do cromossomo 22 foi observada pela primeira vez na Filadélfia – EUA, surgindo daí uma terminologia que comumente caracteriza a LMC, que é a presença do cromossomo Filadélfia (Ph) (APPERLEY, 2015).



Segundo Morris (2011), a recombinação entre o gene BCR no cromossomo 22 e o gene ABL1 no cromossomo 9 gera o gene de fusão BCR-ABL1, que caracteriza as células leucêmicas em todos os casos de LMC. Ainda para o autor, em cerca de 90% dos casos o rearranjo do BCR-ABL1 é manifestado citogeneticamente pelo cromossomo Filadélfia (Ph), um derivado da translocação recíproca t (9; 22) (q34; q11.2). Para os demais casos, a recombinação pode ser mais complexa, envolvendo BCR, ABL1 e locais genômicos em uma ou mais outras regiões cromossômicas, ou pode ocorrer de forma criptográfica dentro de um cariótipo aparentemente normal. A detecção da translocação de Ph e t (9; 22) associada é uma característica clínica reconhecida para o diagnóstico de LMC. A doença tem uma patogênese natural em várias etapas e, durante a fase crônica da LMC, a variante t (9; 22) ou complexa geralmente é a única anormalidade. Em 60-80% dos casos, alterações citogenéticas adicionais aparecem e costumam prever a progressão para uma fase de doença acelerada ou uma crise blástica.

A alteração mais marcante na LMC é a codificação de uma tirosina quinase constitutivamente ativa (CHAUFFAILLE *et al.*, 2015). Felizmente, a alteração genética causada pela translocação, presente em todos os casos de LMC, também fornece um biomarcador exclusivo para diagnóstico e monitoramento da resposta terapêutica, o que também possibilita o desenvolvimento de tratamentos bem direcionados para controle da doença. Ressalta-se que a identificação da anormalidade genética é importante para o diagnóstico da doença, assim como para o sucesso do tratamento (APPERLEY, 2015).

Com relação ao seu diagnóstico, a LMC se caracteriza como uma doença trifásica: a maioria dos pacientes que se encontram na fase crônica, onde os sintomas poderiam ser facilmente controlados, caso não sofram uma intervenção médica eficaz podem evoluir para um período de instabilidade crescente conhecido como “aceleração”, que por sua vez pode originar a leucemia aguda, considerada a última fase. Normalmente, os pacientes apresentam-se na fase crônica com sinais / sintomas como fadiga, sudorese noturna, mal-estar e perda de peso, dor no quadrante superior esquerdo, desconforto, saciedade e esplenomegalia. Dentre os sinais / sintomas menos frequentes destacam-se o priapismo, hemorragias retinianas, trombose, sangramento ou ambos, dor óssea, hepatomegalia, linfadenopatia, infiltração cutânea e presença de massa extramedular (cloroma) (APPERLEY, 2015). Todavia, com a expansão da triagem de rotina, esses pacientes estão sendo cada vez mais identificados pela chance de se observar uma contagem elevada de leucócitos (JABBOUR; KANTARJIAN, 2018).

Ainda em relação ao diagnóstico, a realização de um hemograma diferencial é capaz de demonstrar tipicamente um desvio à esquerda da série mieloide, com a presença de mielócitos imaturos, metamielócitos, basófilos e eosinófilos. Estes grupos celulares devem ser quantificados com precisão, visto que os resultados contribuem para a identificação precisa dos estágios da doença e dos sistemas de pontuação prognóstica. A aspiração de medula óssea permite incluir os percentuais de promielócitos, mielócitos, eosinófilos e basófilos na fase blástica da LMC. Vale ressaltar que o exame citogenético e a cariotipagem não são suficientes para um diagnóstico assertivo, visto que estes são incapazes de identificar anormalidades cromossômicas além das translocações já citadas. Por fim, a avaliação por reação de cadeia de polimerase com base na identificação da transcriptase reversa pode confirmar o diagnóstico da LMC (APPERLEY, 2015).

Há algum tempo, o prognóstico da LMC mudou de uma doença potencialmente fatal, que previa uma sobrevivência de 5 a 7 anos para seus portadores, para um distúrbio capaz de ser tratado clinicamente por toda a vida, permitindo ao paciente a manutenção de suas atividades cotidianas. Tal mudança foi possível graças a um profundo entendimento da patogênese molecular, que permitiu o



desenvolvimento de drogas direcionadas e cada vez mais seletivas. Na atualidade, chega-se a discutir até a possibilidade de cura da LMC, com base em alguns casos de doença indetectável, estável ou de baixo nível de atividade, mesmo na ausência de medicação. Em resumo, o estudo da etiopatogenia da LMC, especialmente com relação aos mecanismos envolvidos na leucemogênese, contribuem não só para os avanços no tratamento da referida condição clínica, mas também de outras neoplasias que se comportam de maneira semelhante (APPERLEY, 2015).

Perante o exposto, julgou-se importante realizar um levantamento bibliográfico, relacionado aos avanços observados nos últimos anos, no que se refere ao diagnóstico e tratamento da LMC. Entende-se que este trabalho fornecerá informações compiladas e em língua portuguesa, de fácil acesso, que poderão ser consultadas por profissionais que buscam por um material compilado e recente, e que por sua vez poderá contribuir para a tomada da melhor decisão clínica frente ao paciente portador de LMC

### **Objetivo**

Realizar uma revisão da literatura buscando sintetizar os principais trabalhos relacionados ao diagnóstico diferencial e conduta médica frente ao paciente portador de LMC.

### **Método**

Trata-se de uma revisão da literatura de caráter exploratório. A seleção dos artigos foi realizada na base de dados PUBMED / MEDLINE, utilizando a seguinte estratégia de busca: (*"chronic myeloid leukemia"*[title] OR *"chronic myelogenous leukemia"*[title]) AND (*diagnosis*[title] AND *treatment*[title]). Como a proposta da presente revisão é sintetizar os avanços relacionados ao tema proposto, somente artigos científicos publicados em periódicos indexados e nos últimos 10 anos foram considerados na seleção. Não foram considerados para revisão as teses, dissertações, trabalhos de conclusão de cursos de especialização e graduação, resumos e trabalhos completos publicados em periódicos, materiais informativos, livros e capítulos de livros.

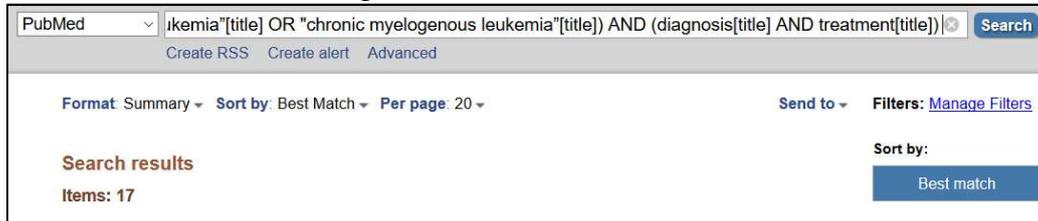
Os artigos previamente selecionados foram inseridos em uma biblioteca digital com a utilização do *software* Zotero (FERRAZ, 2016; ZOTERO, 2019), um programa gratuito de gestão de referências. Em seguida seus títulos foram lidos, e aqueles que destoassem do tema de pesquisa, além de artigos em idiomas diferentes do inglês e português, foram eliminados da amostra. Em um segundo momento foram lidos os resumos dos artigos restantes, sendo considerados para leitura na íntegra e inclusão na revisão os artigos que mantivessem pertinência ao tema escolhido. Neste momento, apenas trabalhos de revisão da literatura foram excluídos.

### **Resultados**

A busca pelos artigos ocorreu no dia 05 de setembro de 2019, tendo retornado 17 trabalhos que responderam a estratégia de busca estabelecida (Figura 1).



Figura 1: Resultados da busca.



Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Em seguida, os trabalhos foram inseridos na biblioteca digital para avaliação de seus resumos e *abstracts*. A Figura 2 apresenta os títulos, o ano de publicação, e o nome da revista na qual o artigo foi publicado.

Figura 2: Informações sobre os artigos previamente selecionados.

Título	Autor	Ano	Publicação
> State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyr...	Aguayo e Couban	2009	Leukemia & Lymphoma
> [Overview of chronic myelogenous leukemia and its current diagnosis and treatment patte...	Wang et al.	2009	Zhonghua Xue Ye Xue Za Z...
> [Fundus leucaemicus as first manifestation of chronic myeloid leukemia. Diagnosis and m...	Chankiewitz et al.	2010	Der Ophthalmologe: Zeitsc...
> Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treat...	Morris	2011	Methods in Molecular Biolo...
> Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and ...	Baccarani et al.	2012	Annals of Oncology: Official...
> [The present status and prospect of diagnosis and treatment of chronic myelogenous leuk...	Jiang e Huang	2013	Zhonghua Nei Ke Za Zhi
> [Leukemia: recent progress in diagnosis and treatment. Topics: III. Diagnosis and treatmen...	Kimura	2013	Nihon Naika Gakkai Zasshi. ...
> Patients' perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-...	Hamerschlag et al.	2015	Sao Paulo Medical Journal ...
> Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015	Thompson et al.	2015	Mayo Clinic Proceedings
> Telomere length at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) identif...	Wenn et al.	2015	Leukemia
> Extramedullary T-lymphoblastic blast crisis in chronic myelogenous leukemia: A case repo...	Zeng et al.	2015	Experimental and Therapeu...
> Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Mesylate Era: Repo...	Ayala et al.	2016	Clinical Lymphoma, Myelo...
> [The guidelines for diagnosis and treatment of chronic myelogenous leukemia in China (2...	Chinese Society of...	2016	Zhonghua Xue Ye Xue Za Z...
> [Chronic myelogenous leukemia: diagnosis and treatment]	Demeter et al.	2016	Orvosi Hetilap
> Chronic myelogenous leukemia in chronic phase transforming into acute leukemia under t...	Nakamura et al.	2016	International Journal of He...
> Moderate anemia at diagnosis is an independent prognostic marker of the EUTOS, Sokal, ...	Ko et al.	2017	Current Medical Research a...
> Wide-transcriptome analysis and cellularity of bone marrow CD34+/lin- cells of patients ...	Trojani et al.	2017	Cancer Biomarkers: Section ...

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

Após a leitura dos títulos e resumos, 1 artigo foi eliminado por ter sido redigido em alemão, 2 por terem sido redigidos em chinês, 1 em japonês e 1 em húngaro, restando para revisão final 12 artigos (Figura 3), que foram lidos na íntegra e apresentados na seção a seguir em ordem cronológica de publicação.

Figura 3: Informações sobre os artigos incluídos na revisão.

Título	Autor	Ano	Publicação
> State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyr...	Aguayo e Couban	2009	Leukemia & Lymphoma
> Overview of chronic myelogenous leukemia and its current diagnosis and treatment patter...	Wang et al.	2009	Zhonghua Xue Ye Xue Za Z...
> Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treat...	Morris	2011	Methods in Molecular Biolo...
> Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and ...	Baccarani et al.	2012	Annals of Oncology: Official...
> Patients' perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-...	Hamerschlag et al.	2015	Sao Paulo Medical Journal ...
> Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015	Thompson et al.	2015	Mayo Clinic Proceedings
> Telomere length at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) identif...	Wenn et al.	2015	Leukemia
> Extramedullary T-lymphoblastic blast crisis in chronic myelogenous leukemia: A case repo...	Zeng et al.	2015	Experimental and Therapeu...
> Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Mesylate Era: Repo...	Ayala et al.	2016	Clinical Lymphoma, Myelo...
> Chronic myelogenous leukemia in chronic phase transforming into acute leukemia under t...	Nakamura et al.	2016	International Journal of He...
> Moderate anemia at diagnosis is an independent prognostic marker of the EUTOS, Sokal, ...	Ko et al.	2017	Current Medical Research a...
> Wide-transcriptome analysis and cellularity of bone marrow CD34+/lin- cells of patients ...	Trojani et al.	2017	Cancer Biomarkers: Section ...

Fonte: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.



## Revisão da Literatura

Aguayo e Couban (2009), em seu estudo de revisão da literatura que buscou, à época, avaliar o estado da arte em relação ao tratamento da LMC, iniciaram relatando que a conduta junto a esses pacientes continuava a evoluir rapidamente, à medida em que se obtinham novos conhecimentos sobre as melhores estratégias de monitoramento da doença. Os autores destacaram as experiências com os inibidores de tirosina quinase de segunda geração, afirmando que algumas observações relacionadas à LMC e seu curso clínico permaneciam relevantes, como o curso trifásico e o valor prognóstico dos escores de Sokal e Hasford. Outros aspectos da doença, incluindo as estratégias mais adequadas de monitoramento clínico e acompanhamento, além das indicações para troca de terapia, também se mostravam em rápida evolução. As recomendações de melhores práticas para o monitoramento da resposta não apenas evoluíam com o tempo, mas também foram afetadas pela disponibilidade e confiabilidade da citogenética padrão e do monitoramento molecular. Por fim, os autores relataram que a dose padrão de imatinibe continuava sendo a melhor terapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com LMC em fase crônica, embora já se passasse a considerar algumas alternativas terapêuticas, como por exemplo, doses mais altas de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe, além de transplante halogênico.

Wang e colaboradores (2009), conduziram na China um estudo para identificar as características demográficas, diagnóstico atual para a época e padrões de tratamento de pacientes com LMC. Para tal, analisaram dados de pacientes com LMC hospitalizados em 2005, além de informações ambulatoriais relativas ao segundo semestre do ano de 2006, totalizando 15 hospitais em todo o território chinês. Como resultado, um total de 1824 casos de LMC foram analisados, incluindo 722 pacientes internados e 1102 pacientes ambulatoriais. A proporção homem / mulher foi de 1,78: 1. A média de idade no diagnóstico foi de 40,02 (2,45 - 83,29) anos, e 90,41% dos pacientes foram diagnosticados na fase crônica. A proporção de pacientes em fase acelerada ou em crise blástica aumentou para 21,66% durante o período do estudo. Do total, 93,20% dos pacientes receberam sangue e realizaram exame morfológico da medula óssea no diagnóstico e no monitoramento, 70,29% foram submetidos à análise citogenética, e 51,54% foram avaliados por outras medidas moleculares. A terapia mais comum para o tratamento da LMC foi a hidroxiureia, e a proporção de pacientes tratados com imatinibe e intérféron foi de 37,45% e 25,55%, respectivamente. Dos 722 pacientes internados, 164 (22,72%) receberam transplante de células-tronco hematopoiéticas, e as proporções de pacientes em fase acelerada e com crise blástica tratadas com imatinibe foram de 48,28% e 48,42%, respectivamente, sendo significativamente maiores do que os pacientes em fase crônica. A dosagem média de imatinibe administrada nas três fases não diferiu significativamente, e as taxas de resistência ao imatinibe foram de 6,87% e 16,28% para pacientes ambulatoriais e hospitalares, respectivamente. No grupo ambulatorial, a resistência primária ao imatinibe ocorreu comparativamente à resistência secundária (68,75%), enquanto a resistência primária foi predominante no grupo hospitalar (65,71%). As taxas de intolerância ao imatinibe para pacientes ambulatoriais e hospitalares foram de 3,21% e 11,63%, respectivamente. A maioria dos pacientes tratados com imatinibe não foi monitorada a tempo: em 63,38% dos pacientes a avaliação da resposta hematológica ocorreu após 3 meses de tratamento, e as proporções de pacientes receberam exame citogenético após 6 meses e 12 meses de tratamento foram 41,41% e 27,35%, respectivamente. Com base nestes resultados, os autores concluíram que a LMC na China tendia a afetar uma população mais jovem quando comparada aos países ocidentais, e que a maioria dos pacientes havia sido diagnosticada na fase crônica. Ainda, devido à restrição de apoio financeiro, apenas um terço dos pacientes com LMC foram tratados com imatinibe, e a maioria dos tratados não foi monitorada a



tempo. Por fim, os autores ressaltam que os médicos devem estar atentos à resistência e intolerância ao tratamento com imatinibe, especialmente em pacientes que se encontrem em fase acelerada ou em crise blástica.

Segundo Morris (2011), novas terapias consideradas à época do estudo como linhas de frente, com destaque para o imatinib, visam especificamente o produto proteico anormal do gene de fusão BCR-ABL1, buscando eliminar as células com a referida mutação. O autor também relatou que já existia uma nova onda de confiança na avaliação citogenética das células da medula óssea no momento do diagnóstico, e também em intervalos regulares após o tratamento. Ainda, combinada com outros parâmetros, a presença ou ausência de células Ph-positivas na medula óssea pode ser considerada um poderoso indicador precoce para estratificação de risco clínico de pacientes com LMC. Alterações citogenéticas detectadas em qualquer estágio do tratamento, inclusive nas células negativas para BCR-ABL1, também podem fornecer informações prognósticas úteis. Os métodos laboratoriais na LMC, portanto, compreendem desde a coleta inicial de amostras de sangue periférico ou medula óssea para cultura celular, até a análise citogenética com preparação de lâminas para identificação de bandas G, incluindo hibridização *in situ* pela técnica de imunofluorescência.

Para Baccarani et al (2012), os sintomas da LMC não são específicos, incluindo perda de peso, astenia, febre leve, sudorese e mal-estar, que são pouco frequentes, uma vez que em aproximadamente 40% dos casos o diagnóstico é fortuito, baseando-se em um hemograma anormal. Para o autor, os achados físicos consistem principalmente ou apenas na esplenomegalia, que ocorre em pouco mais de 50% dos pacientes. A principal característica do diagnóstico da LMC, portanto, é a leucocitose com basofilia e granulócitos imaturos, principalmente metamielócitos, mielócitos e promielócitos, além de poucos mieloblastos ocasionais. Anemia grave é rara, mas trombocitose é frequente, e contagens sanguíneas e diferenciais são muito importantes para o cálculo de um risco prognóstico e para a distinção entre as fases crônica, acelerada e blástica. Ainda segundo o autor, o diagnóstico deve ser confirmado por citogenética, que deve ser realizada por análise de bandas cromossômicas das metáfases das células da medula, e por reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa, para demonstrar os transcritos de BCR-ABL. Sobre o tratamento, o autor reportou que este foi historicamente baseado no busulfan, que por sua vez passou a ser contraindicado, seguido pela hidroxiureia, que ainda era utilizada em uma fase curta e rápida do pré-tratamento em caso de leucocitose acentuada ou trombocitose. Ainda, o interferon- $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) tornou-se o padrão ouro a partir dos anos 1990, permanecendo assim por uma década antes da introdução dos inibidores de tirosina quinase. O imatinibe foi o primeiro desses inibidores a ser utilizado, e ainda era o padrão-ouro à época da publicação do estudo, como tratamento de primeira linha em todo o mundo para a LMC, sendo o nilotinibe e o dasatinibe aprovados como terapêutica de segunda, e também de primeira linha.

Em um estudo realizado no Brasil, Hamerschlak et al. (2015), avaliaram as percepções dos pacientes com LMC sobre a doença, seu acesso a informações relacionadas ao diagnóstico, monitoramento e tratamento, efeitos adversos e associações dessas variáveis à demografia, região e acesso à assistência médica. Como resultados, entre os 1.102 pacientes entrevistados por telefone, os sintomas que mais frequentemente os levaram a procurar atendimento médico foram fraqueza ou fadiga, sendo um terço diagnosticado por meio de testes de rotina. O tempo decorrido entre os primeiros sintomas e a procura de atendimento médico foi de  $42,28 \pm 154,21$  dias. A maioria dos pacientes havia sido testada pelo menos uma vez para o cromossomo Filadélfia, mas 43,2% não conheciam os resultados. Ainda, 64,8% haviam realizado testes de reação em cadeia da polimerase para o gene BCR / ABL a cada três meses, 47% acreditavam que a LMC poderia ser controlada, mas 33,1% acreditavam que não havia tratamento. Cerca de 24% relataram interromper a medicação



ocasionalmente. Por fim, o imatinibe foi associado à náusea, cãibras e dores musculares, e a adesão autorreferida ao tratamento foi significativamente associada ao hemograma normalizado e positivamente associada ao imatinibe. Em resumo, a conclusão dos autores ressaltou que faltavam informações ou entendimento sobre as ferramentas de monitoramento entre pacientes brasileiros com LMC, embora estes tenham sido diagnosticados rapidamente e conseguido acesso ao tratamento.

Para Thompson, Kantarjian e Cortes (2015), o avanço dos conhecimentos em relação à LMC permitiu o desenvolvimento do exemplo mais notável de uma terapia específica para o câncer, que visa a atividade desregulada da quinase, a alteração molecular característica da LMC. Segundo os autores, o amplo uso de inibidores de tirosina quinase resultou em uma melhoria significativa na sobrevida global dos pacientes, a ponto de essa expectativa ser quase igual à da população em geral. Ainda assim, existiam desafios e perguntas sem resposta que definiam as razões pelas quais o progresso ainda escapava a muitos pacientes, e os detalhes que separavam esses afetados da cura definitiva. Os autores relataram ainda que embora a LMC continuasse sendo uma das mais interessantes histórias de sucesso no tratamento oncológico moderno, vários desafios permaneciam. A identificação dos pacientes para pré-tratamento ainda se mostrava grosseira, e as ferramentas preditivas para orientar a escolha ideal dos medicamentos como linha de base, por não estarem amplamente disponíveis, tornavam as decisões de tratamento amplamente empíricas. Pacientes com falha de mais de um inibidor de tirosina quinase apresentavam resultados relativamente ruins, e não existiam dados para a terapia de segunda linha para pacientes tratados inicialmente com um inibidor de segunda geração. Os mecanismos subjacentes ao risco de eventos arteriotrombóticos observados em vários inibidores precisavam ser melhor compreendidos para que a prevenção e o manejo pudessem ser abordados de maneira mais racional. Finalmente, a maioria dos pacientes necessitava de terapia supressora indefinida, com risco cumulativo associado de possíveis efeitos tóxicos, particularmente doenças cardiovasculares, bem como efeitos tóxicos crônicos de baixo grau que afetavam a qualidade de vida. Nesse sentido, os autores finalizam o trabalho ressaltando que estratégias de tratamento da LMC com efeitos tóxicos mínimos, se mostravam essenciais para solucionar os problemas apontados e reduzir a carga farmacoeconômica em longo prazo decorrente da terapia indefinida com os inibidores da tirosina quinase.

Wenn e colaboradores (2015), verificaram que o encurtamento acelerado dos telômeros se correlacionava com o estágio da LMC, com o estado de remissão citogenética, e com a progressão para a fase acelerada e a crise blástica, bem como a pontuação de risco clínico no diagnóstico. Sendo assim, ainda para os autores, se o comprimento do telômero pudesse ser utilizado como indicador prognóstico e / ou para prever a profundidade e a cinética da resposta à terapia com inibidores de tirosina quinase em pacientes com LMC, este fato poderia ser considerado um avanço na conduta junto aos portadores da doença. Com base nessas informações, os pesquisadores investigaram se o tamanho médio do telômero em leucócitos do sangue periférico coletado para diagnóstico, medida por reação em cadeia de polimerase quantitativa monocromática multiplex, poderia ser utilizado como um biomarcador prognóstico e / ou preditivo independente em pacientes com LMC em tratamento de primeira linha com nilotinibe. Para tal, o telômero de 96 pacientes com LMC recentemente diagnosticados antes do início do tratamento foi medido, sendo os valores comparados àqueles de pacientes sem a doença. Os resultados demonstraram um declínio esperado no telômero dos indivíduos controle com o aumento da idade - uma característica não detectável em pacientes com LMC. Ainda, o comprimento médio do telômero ajustado pela idade dos pacientes com LMC foi mais disperso em diferentes faixas etárias, e significativamente mais curto. Segundo os pesquisadores, acredita-se que este encurtamento acelerado decorra principalmente do aumento da



rotatividade do clone leucêmico, em oposição ao compartimento normal de células-tronco coexistente. Por fim, os resultados sugeriram que a avaliação do tamanho do telômero poderia ser considerada uma conduta interessante para diagnóstico e manejo adequado dos pacientes com LMC.

Segundo Zeng et al. (2015), a crise blástica linfocítica T extramedular na LMC é incomum, e quando ocorre está associada a um prognóstico ruim. Geralmente, a condição era diagnosticada erroneamente como a coexistência de linfoma T-linfoblástico (T-LBL) e LMC. Sendo assim, os autores relataram o caso de um paciente com LMC que desenvolveu crise blástica linfocítica T extramedular, e que foi tratado com sucesso com transplante de células-tronco incompatíveis com antígeno leucocitário humano (HLA). O paciente era um homem de 44 anos que apresentava linfadenectasia e leucocitose antes do diagnóstico. O esfregaço de medula óssea, a biópsia e a hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) da região de cluster de ponto de interrupção / leucemia murina Abelson (BCR / ABL), apoiaram o diagnóstico de LMC na fase crônica, enquanto a imunohistoquímica dos linfonodos apoiou o diagnóstico de T-LBL. Ainda com relação ao caso, foi realizado o teste FISH para BCR / ABL em células blásticas linfonodais, demonstrando resultado foi positivo. Com base nos achados descritos, o paciente foi diagnosticado com crise extramedular de blastos linfoblásticos T da LMC, e após vários cursos de quimioterapia combinada, o doente foi tratado com transplante de células-tronco incompatível com HLA, obtendo remissão contínua por 51 meses até a data da última avaliação, realizada em 2013. Em conclusão, os autores sugeriram que a crise blástica linfocítica T extramedular da LMC como primeiro diagnóstico é rara, e pode ser diagnosticada como linfoma sem detecção de BCR / ABL por FISH. Por fim, apesar da visão de que os aloenxertos podem ser a causa de uma recidiva extramedular ou crise blástica da LMC, a terapia com alo-TCTH pode ser eficaz nos casos de LMC.

Ayala et al. (2016), revisaram a experiência do grupo com o mesilato de imatinibe (IM) como tratamento de primeira e segunda linha para diferentes estágios da LMC, buscando examinar as características demográficas e clínicas dos pacientes, as taxas de resposta citogenética e molecular, a sobrevida global livre de progressão (OS), além da sobrevida livre de eventos em pacientes atendidos em um hospital mexicano. Os resultados da análise de 302 pacientes com LMC que receberam IM como tratamento de primeira (n = 234) ou segunda linha (n = 68), demonstraram que 198 de 302 pacientes (66%) alcançaram uma resposta citogenética completa, e pelo menos 115 de 302 (38%) alcançaram uma resposta molecular importante. Entre 302 pacientes tratados com IM, 55 (18%) alcançaram uma resposta molecular 4,5 (MR4,5) ou maior, e 283 (93,7%) estavam vivos. A conclusão do estudo ressaltou que o IM oferece expectativas em longo prazo não observadas anteriormente com qualquer outra terapia, além de uma boa qualidade de vida. No entanto, mais de um terço dos pacientes necessitou de tratamento adicional com um TKI de segunda geração e, conseqüentemente, as expectativas de remissão sem tratamento e sobrevida global livre de progressão em longo prazo mostraram-se reduzidas, sugerindo que a mudança oportuna dos TKIs de segunda geração pode melhorar as expectativas com relação ao prognóstico.

Nakamura e colaboradores (2016), relataram o caso de uma mulher de 64 anos com diagnóstico morfológico de LMC na fase crônica. Apesar de a paciente ter atingido uma resposta hematológica completa após o tratamento com dasatinibe, desenvolveu crise linfoblástica 4 meses depois. As células blásticas estavam em uma fração CD45 negativa e SSC baixa, e positivas para expressão e rearranjo de CD10, CD19, CD34 e HLA-DR no gene da cadeia pesada de imunoglobulina. A quimioterapia com regime HyperCVAD / MA levou a uma resposta citogenética completa e, após o transplante de sangue do cordão, a paciente obteve uma remissão molecular completa, embora a crise tenha retornado 6 meses mais tarde. Sendo assim, outra terapia de resgate



com o regime L-AdVP seguido de nilotinib levou a uma remissão molecular completa. Análises retrospectivas usando citometria de fluxo e reação em cadeia da polimerase revelaram um clone mínimo de crise blástica presente na medula inicial na fase crônica. Os autores finalizaram a descrição afirmando que a paciente relatada constituiu um caso bastante informativo, pois sugeriu que uma crise blástica repentina pode ocorrer a partir de um clone blástico indetectável presente no diagnóstico inicial, e que as células-tronco leucêmicas podem sobreviver à quimioterapia citotóxica que elimina a maioria das células blásticas.

Ko et al. (2017), objetivaram em seu estudo examinar o valor prognóstico da anemia para o diagnóstico de LMC na fase crônica (CML-CP) recebendo imatinibe. Para tal, 154 pacientes com LMC-CP foram avaliados considerando a influência da anemia moderada com hemoglobina (Hb) <10 g / dl, quatro sistemas de pontuação, e a resposta molecular inicial em 3 meses (BCR-ABL  $\leq$ 10%; 3M-EMR) na obtenção de uma resposta molecular profunda (DMR), MR4.5), além da sobrevida livre de progressão (PFS), sobrevida livre de eventos (EFS) e sobrevida global (OS). Os resultados apontaram que anemia moderada foi identificada em 44 (28,6%) pacientes, todos com características basais mais agressivas e riscos mais altos, conforme avaliado pelos sistemas de pontuação, e respostas menos favoráveis ao tratamento, em comparação àqueles sem anemia, incluindo EMM 3M (50,0% vs. 69,1%), uma resposta citogenética completa em 6 meses (20,5% vs. 50,9%), e uma grande resposta molecular aos 12 meses (22,5% vs 45,2%), com acompanhamento médio de 54,0 meses. Além disso, uma Hb de 10 g / dl distinguiu de forma mais clara DMR, EFS, PFS e OS do que outros escores como EUTOS, Sokal e Hasford, tendo sido ainda capaz de prever melhor as respostas e sobrevida, em combinação com 3M-EMR do que 3M-EMR isoladamente. Em suma, a conclusão dos autores foi que a importância da anemia na LMC-CP sugere que os pacientes com anemia no diagnóstico devam ser cuidadosamente monitorados para que possam se beneficiar de TKIs mais potentes, se não atingirem o 3M-EMR.

Por fim, Trojani e colaboradores (2017), com base no fato de que os mecanismos biomoleculares da resposta da LMC aos inibidores de tirosina-quinase ainda não estavam totalmente definidos, realizaram um estudo para avaliar o perfil de expressão gênica (GEP) de células CD34 + / linhagens de medula óssea (BM) de 30 pacientes com LMC em fase crônica, no diagnóstico e após 3, 6 e 12 meses de terapia com o inibidor de tirosina quinase (TKI) nilotinib, buscando investigar marcadores moleculares capazes de caracterizar o mecanismo preciso de ação da droga. Em resumo, a pesquisa demonstrou que as células CD34 + / lin-linfo após os 12 meses de tratamento com nilotinibe apresentaram expressão alterada dos genes envolvidos nos processos metabólicos envolvidos com perfil lipídico, glicemia, resistência à insulina, cascata de coagulação e ativação plaquetária. A partir desses resultados, os autores concluíram que o nilotinibe pode interferir com os mecanismos metabólicos relevantes para os pacientes com LMC, conforme previamente determinado. Porém, tais vias ser investigadas funcionalmente, buscando avaliar um possível impacto nos pacientes com LMC tratados com nilotinib. Além disso, observou-se a regulação positiva de várias vias envolvidas na proliferação celular, como fatores de crescimento, vias de sinalização RAS, transportadores de drogas, adesão celular e citoesqueleto, diferenciação de células B, regulação negativa do metabolismo esfingolipídico e a apoptose nas células linfomas CD34 + / CML no diagnóstico. Por fim, as alterações das vias selecionadas podem influenciar mecanismos envolvidos no aumento da proliferação celular característica de LMC, além de desempenhar um papel significativo no reconhecimento de mecanismos de resistência, como interações entre as células-tronco e seus nichos, ciclo celular, sobrevivência, auto renovação e metabolismo.



### Síntese de Evidências

Em relação ao tratamento, o imatinibe continuava sendo a melhor terapia de primeira linha para a maioria dos pacientes com LMC em fase crônica, embora o nilotinibe e o dasatinibe também tenham sido aprovados como terapêutica de segunda, e também de primeira linha. Todavia, os médicos devem estar atentos à resistência e intolerância ao tratamento com imatinibe, especialmente em pacientes que se encontrem em fase acelerada ou em crise blástica. Ainda, devem ser considerados possíveis efeitos tóxicos do tratamento, particularmente doenças cardiovasculares, bem como efeitos tóxicos crônicos de baixo grau, que afetavam a qualidade de vida. Por fim, a despeito do fato de que os aloenxertos podem ser a causa de uma recidiva extramedular ou crise blástica da LMC, eles podem ser bastante eficazes nos casos da doença. Não se deve ignorar ainda o fato de que as células-tronco leucêmicas podem sobreviver à quimioterapia citotóxica, que elimina a maioria das células blásticas. Quanto ao diagnóstico, os métodos laboratoriais na LMC compreendem desde a coleta inicial de amostras de sangue periférico ou medula óssea para cultura de células com ou sem sincronização, colheita de metáfase ou interfase, tratamento e fixação hipotônicos, até a preparação de lâminas para bandas G ou hibridização *in situ* fluorescente. Cabe apontar que os pacientes com anemia no diagnóstico devem ser cuidadosamente monitorados para que possam se beneficiar de TKIs mais potentes. Sugere-se também que a avaliação do tamanho do telômero pode ser uma conduta interessante para diagnóstico e manejo adequado dos pacientes com LMC. Destaca-se que uma crise blástica repentina pode ocorrer a partir de um clone blástico indetectável presente no diagnóstico inicial.

### Referências

- AGUAYO, A.; COUBAN, S. State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyrosine kinase inhibitors: evolutionary trends in diagnosis, monitoring and treatment. *Leukemia & Lymphoma*, v. 50 Suppl 2, p. 1–8, 2009.
- APPERLEY, J. F. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, v. 385, n. 9976, p. 1447–1459, 2015.
- AYALA, M. *et al.* Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in the Imatinib Mesylate Era: Report of the Experience at “La Raza” Medical Center in Mexico. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, v. 16, n. 2, p. 57–62, 2016.
- BACCARANI, M. *et al.* Chronic myeloid leukemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, v. 23 Suppl 7, p. vii72-77, 2012.
- CHAUFFAILLE, M. DE L. L. F. *et al.* *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 37, n. 1, p. 17–20, 2015.
- FERRAZ, R. R. N. Como inserir citações e listar as referências do meu trabalho acadêmico de maneira automatizada? *Redação Científica, Princípios de Estatística e Bases de Epidemiologia para simples mortais*. Erechim: Deviant, 2016. p. 313.
- HAMERSCHLAK, N. *et al.* Patients’ perceptions about diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia: a cross-sectional study among Brazilian patients. *Sao Paulo Medical Journal*, v. 133, n. 6, p. 471–479, 2015.
- 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. *Cancer*, v. 118, n. 12, p. 3123–3127, 2012.
- KO, P.-S. *et al.* Moderate anemia at diagnosis is an independent prognostic marker of the EUTOS, Sokal, and Hasford scores for survival and treatment response in chronic-phase, chronic myeloid



- leukemia patients with frontline imatinib. *Current Medical Research and Opinion*, v. 33, n. 10, p. 1737–1744, 2017.
- MORRIS, C. M. Chronic myeloid leukemia: cytogenetic methods and applications for diagnosis and treatment. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, v. 730, p. 33–61, 2011.
- NAKAMURA, Y. *et al.* Chronic myelogenous leukemia in chronic phase transforming into acute leukemia under treatment with dasatinib 4 months after diagnosis. *International Journal of Hematology*, v. 103, n. 3, p. 348–353, 2016.
- THOMPSON, P. A.; KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J. E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia in 2015. *Mayo Clinic Proceedings*, v. 90, n. 10, p. 1440–1454, 2015.
- TRIPATHI, T.; ZAIDI, N.; MEHDI, S. R. Chronic myeloid leukemia: review of pathogenesis and diagnosis. *Global Journal For Research Analysis*, v. 8, n. 4, p. 205–207, 2019.
- TROJANI, A. *et al.* Wide-transcriptome analysis and cellularity of bone marrow CD34+/lin- cells of patients with chronic-phase chronic myeloid leukemia at diagnosis vs. 12 months of first-line nilotinib treatment. *Cancer Biomarkers: Section A of Disease Markers*, v. 21, n. 1, p. 41–53, 2017.
- WANG, J.-X. *et al.* Overview of chronic myelogenous leukemia and its current diagnosis and treatment patterns in 15 hospitals in China. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi = Zhonghua Xueyexue Zazhi*, v. 30, n. 11, p. 721–725, 2009.
- WENN, K. *et al.* Telomere length at diagnosis of chronic phase chronic myeloid leukemia (CML-CP) identifies a subgroup with favourable prognostic parameters and molecular response according to the ELN criteria after 12 months of treatment with nilotinib. *Leukemia*, v. 29, n. 12, p. 2402–2404, 2015.
- ZENG, D. F. *et al.* Extramedullary T-lymphoblastic blast crisis in chronic myelogenous leukemia: A case report of successful diagnosis and treatment. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 9, n. 3, p. 850–852, 2015.
- ZOTERO. *Your personal research assistant*. Disponível em: <<https://www.zotero.org/>>. Acesso em: 3 dez. 2018.