

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Dissertação – Artigo tipo “case report”

Mestrado Integrado em Medicina

2011/2012

**LMC: DESAFIOS DA TERAPÊUTICA COM OS INIBIDORES DAS TIROSINA-QUINASES
A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO**

Joana de Figueiredo Novo

6ºano Profissionalizante

joanafnovo@gmail.com

Orientadora: Dra. Maria Alexandra dos Santos Mota da Silva
Assistente Hospitalar Graduada de Hematologia Clínica

Porto, Junho de 2012

Resumo:

A Leucemia mielóide crónica é a primeira neoplasia associada a uma alteração cromossómica distinta – o cromossoma *Philadelphia* – assim como a primeira neoplasia tratada com terapêutica molecular alvo – o *imatinib*.

E, não obstante a maioria dos pacientes na fase crónica apresentar uma excelente e prolongada resposta ao *imatinib*, uma minoria falha em alcançar tais objectivos terapêuticos.

Este artigo aborda um caso de leucemia mielóide crónica vinculado à minoria, não apresentando, portanto, a resposta esperada ao tratamento com imatinib. A adesão terapêutica, tolerância e possível desenvolvimento de resistência ao tratamento efetuado são os possíveis problemas relacionadas com a terapêutica que são abordados e discutidos neste artigo.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crónica, inibidores das tirosina-quinases, imatinib, resistência, intolerância, adesão terapêutica, dasatinib, nilotinib.

Abstract:

The chronic myeloid leukemia is the first neoplasia associated with a distinct chromosomal abnormality – the *Philadelphia* chromosome – as well as the first cancer treated with targeted molecular therapy – the imatinib.

And although the majority of patients in chronic phase have a great and prolonged response to imatinib, a minority fail to achieve those therapeutic goals.

This article reports a case of CML linked to that minority, not showing the so expected response to treatment with imatinib. Therapeutic adherence, tolerance and possible development of resistance to treatment are the potential problems raised and discussed in this article.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, tyrosine kinase inhibitors, imatinib, resistance, intolerance, therapeutic adherence, dasatinib, nilotinib.

Introdução:

A leucemia mielóide crónica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal derivada de uma célula estaminal hematopoiética pluripotente anormal que adquiriu o gene BCR-ABL1, produto de uma translocação equilibrada – a t(9;22)(q34;q11.2). Esta translocação resulta na justaposição do segmento 5' BCR (breakpoint cluster region) em 22q11 e do segmento 3' do oncogene ABL (ABL1) em 9q34, originando um cromossoma anormalmente pequeno – designado por cromossoma *Philadelphia* [Ph]. Existem diversas variantes do gene BCR-ABL1 correspondendo a diferentes transcritos que podem ser originados desta translocação. Isto acontece porque o cromossoma 22 pode ser quebrado em vários locais, sendo os mais comuns os exões e1, e13, e14 e e19. Estes, por sua vez, juntam-se ao exão a2 do ABL1 formando os transcritos e1a2, e13a2, e14a2 e e19a2 que correspondem às três variantes mais comuns do gene BCR-ABL1, sendo elas^[1]:

- p210 (correspondente ao transcrito e13a2 ou e14a2) – variante presente no maior número de pacientes com LMC e num terço dos pacientes com leucemia linfoblástica aguda Ph+ (LLA Ph+);
- p190 (correspondente ao transcrito e1a2) – variante presente numa minoria dos pacientes com LMC, mas em dois terços daqueles com LLA Ph+;
- p230 (correspondente ao transcrito e19a2) – variante presente nalguns

pacientes com leucemia neutrofilica crónica (figura 1 – Genética do cromossoma *Philadelphia* e Genes ABL e BCR na LMC).

A LMC representa 15% das leucemias em adultos nos países ocidentais^[2,3], podendo ocorrer em qualquer idade. A sua forma de apresentação é extramente variada podendo exibir um diverso leque de sintomas (tabela I).

Apresentação clínica da LMC

Assintomático (20 a 50%)

Fadiga (34%)

Astenia (3%)

Perda ponderal (20%)

Sudorese aumentada (15%)

Saciedade precoce (15%)

Episódios hemorrágicos (21%)

Esplenomegalia (48% e 72%) *

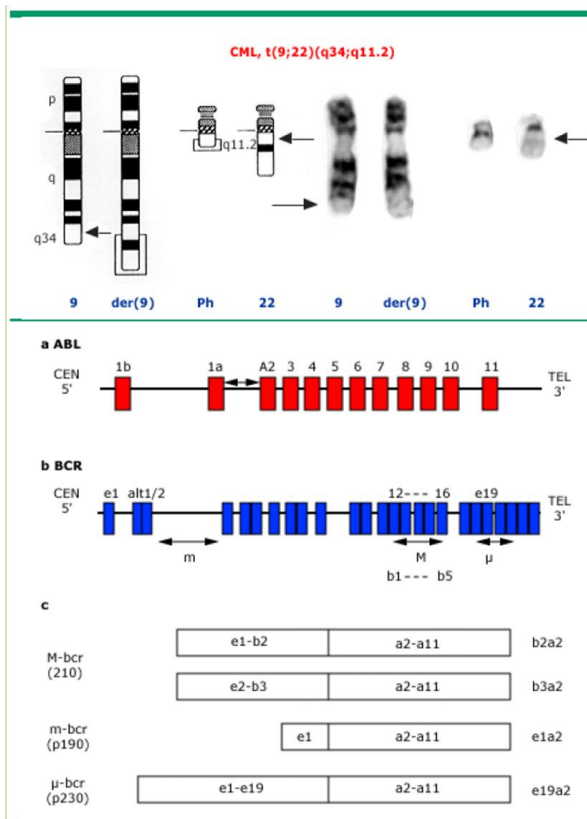
Anemia (45 e 62%) *

Leucocitose >100 000/ μ L (15 e 34%) *

Os últimos três parâmetros apresentam dois valores distintos que se referem ao resultado de diferentes estudos.

Tabela I – Apresentação clínica da LMC

Nomeadamente, queixas sistémicas (fadiga, mal-estar, sudorese, perda ponderal), saciedade precoce, sensibilidade esternal, variados graus de hepatoesplenomegalia e ainda sintomas relacionados com disfunção granulócítica e/ou plaquetária (infecções, trombose ou hemorragia)^[4,5]. Os achados laboratoriais encontrados nestes doentes consistem em contagem elevada de leucócitos (na ordem dos $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$) com esfregaço periférico



A. Ideograma de bandas G (à esquerda) e cariótipo parcial (à direita) da translocação t(19;22)(q34; q11.2) associada à LMC. As setas assinalam os pontos de clivagem nos cromossomas homólogos normais. O segmento translocado liga-se ao cromossoma 9, donde resulta um cromossoma 9 ligeiramente mais longo – der(9) na figura – e um cromossoma 22 ligeiramente mais curto – o der(22) – que é designado por cromossoma *Philadelphia*.

B. Representação esquemática do gene ABL no cromossoma 9 (a) e do gene BCR no cromossoma 22 (b). Todos os exões (caixas vermelhas/azuis) encontram-se representados com o mesmo tamanho para simplificar. Os números dos exões encontram-se indicados acima da sequência de codões e os breakpoints encontram-se assinalados abaixo do M-bcr (b1-b5). Os intrões estão representados pelas linhas de ligação dos exões. As várias regiões de breakpoint estão identificadas por setas duplas. Os esquemas dos transcritos típicos M-, m- e μ-bcr estão ilustrados (c), enquanto os produtos da translocação se encontram demonstrados à direita.

Figura 1 - Genética do cromossoma *Philadelphia* e Genes ABL e BCR na LMC

demonstrando aumento do número de células imaturas da linhagem granulócítica (blastos, mielócitos, metamielócitos, promielócitos) associada a anemia leve, trombocitose e basofilia. A biópsia óssea revela hiper celularidade, com aumento da razão mielóide/eritróide^[4,5].

Segundo os critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), o diagnóstico da LMC obedece aos seguintes requisitos^[6]:

- 1) A deteção da presença do cromossoma Ph⁺ ou da subjacente translocação através de técnicas de citogenética convencional (cariótipo); ou
- 2) A demonstração do gene BCR-ABL1 ou do seu produto mRNA por hibridização *in situ* por fluorescência (FISH) ou por reação em cadeia de polimerase via transcriptase reversa (RT-PCR).

Indivíduos com LMC podem apresentar a sua doença numa das três fases seguintes:

- Fase crónica estável – geralmente com uma duração de alguns anos e boa resposta à terapêutica, analiticamente 5-10% de blastos presentes na medula óssea;
- Fase acelerada – neutrófilos progressivamente mais indiferenciados e aumento de leucócitos mais difícil de controlar com o tratamento, analiticamente 10-19% de blastos detetados na medula óssea ou circulação periférica (tabela II)^[7]; e

- Crise blástica – quadro clínico semelhante a uma leucemia aguda, em que blastos proliferam de forma descontrolada, analiticamente mais de 20-30% de blastos presentes na medula óssea ou circulação periférica.

OMS^Δ

Blastos no sangue periférico ou na medula óssea entre 10-19%

Basófilos no sangue periférico $\geq 20\%$

Plaquetas $< 100\ 000/\mu\text{L}$ não relacionado com a terapêutica

Evolução citogenética

Plaquetas $> 1\ 000\ 000/\mu\text{L}$ apesar de terapêutica adequada

Esplenomegalia progressiva e contagem de leucócitos pouco responsivos à terapêutica

OMS – organização mundial de saúde

^Δ Vardiman, JW, et al. Blood 2002; 100:2292.

A fase acelerada da LMC é diagnosticada se um ou mais dos critérios listados estiver presente

Tabela II - Critérios de diagnóstico para fase acelerada da LMC

Adicionalmente, os doentes podem progredir de uma fase para outra dependendo da resposta da doença ao tratamento efetuado. O gene BCR-ABL1 promove diretamente o desenvolvimento da fase crónica da LMC ao permitir a proliferação descontrolada de células transformadas, a maturação celular discordante, a fuga dos mecanismos de apoptose e a interação com a matriz celular alterada^[8,9]. No entanto, a progressão da fase crónica para acelerada ou crise blástica é complexa, não sendo apenas dependente do BCR-ABL1, mas envolvendo um processo com múltiplos

passos que apenas está parcialmente compreendido. De um modo geral, os seguintes eventos parecem ser necessários para se dar essa transformação: expressão constitutiva da tirosina-quinase (TK) BCR-ABL1, suspensão da diferenciação, inativação de genes supressores de tumor, instabilidade genética e alterações cromossómicas adicionais^[10,11].

De modo que o follow-up cuidado e frequente do paciente é de importância crítica, apesar do método ótimo para tal se manter incerto. Estudo cromossómico de rotina a uma amostra de medula óssea tem sido o gold standard para avaliar a resposta citogenética à terapêutica. A PCR, técnica muito mais sensível, tem a vantagem de poder ser executada em amostras de sangue periférico reduzindo a necessidade de efetuar estudo medular. Existem três níveis de respostas avaliadas na LMC^[12,13] (tabela III):

- Resposta hematológica – avaliada através da contagem de leucócitos no sangue, o seu diferencial e contagem de plaquetas:
- Resposta citogenética – avaliada através da percentagem de metafases Ph+ presentes numa amostra de medula óssea.
- Resposta molecular – avaliada por PCR de uma amostra de sangue periférico. Esta técnica é utilizada para detetar a presença ou ausência de células malignas circulantes que contém o gene BCR-ABL

Definição	Monitorização
Resposta hematológica completa (RHC)	
Leucócitos no sangue <10.000/ μ L; Diferencial sem granulócitos imaturos e <5% de basófilos; Plaquetas <450.000/ μ L; Baço não palpável.	Analisar na altura de diagnóstico, depois a cada 15 dias até RHC ter sido alcançada e confirmada e depois a cada 3 meses ou se necessário.
Resposta citogenética	
Completa (RCC) Sem metafases cromossoma Ph +	Analisar aquando diagnóstico, aos 3 meses e aos 6 meses, depois a cada 6 meses até RCC ter sido alcançada e confirmada, depois a cada 12 meses se não poder ser realizado monitorização molecular regularmente. Avaliar sempre ocorrências de falência terapêutica (primária ou secundária) e por ocorrência de anemia, leucopenia ou trombocitopenia inexplicável
Parcial (RCP) 1 a 35% de metafases cromossoma Ph +	
Minor 36 a 65% de metafases cromossoma Ph +	
Mínima 66 a 95% de metafases cromossoma Ph +	
Nenhuma > 95% de metafases cromossoma Ph +	
Resposta molecular	
Completa (RMC) Transcrito BCR-ABL indetetável e não quantificável por PCR em duas amostras de sangue consecutivas de qualidade adequada	RT-Q-PCR – A cada 3 meses até RMC ter sido alcançada depois a cada 6 meses. Análise mutacional – Na ocorrência de respostas sub-ótimas ou falência terapêutica. Necessário antes de alterar o ITK ou para outra terapia.
Major (RMM) Proporção de BCR-ABL sobre ABL \leq 0,1% na escala internacional	

Tabela III - Definição de remissão e monitorização – European Leukemia Net

Até há menos de duas décadas atrás, o tratamento disponível para a LMC era o busulfan, a hidroxiureia e o interferão alfa com ou sem citarabina, bem como o transplante alogénico de células progenitoras hematopoiéticas. Sendo este último, o único tratamento que pode potencialmente levar à cura da LMC.

Pacientes sob terapêutica com o interferão alfa apresentavam, em cerca de 90% dos casos, remissão hematológica, melhoria da sintomatologia, e redução da esplenomegalia. No entanto raramente era alcançada resposta citogenética completa. Com o desenvolvimento de uma nova classe de fármacos – os inibidores das

tirosina-quinase (ITK) – a obtenção de tal nível de resposta passou a ser uma realidade.

Os ITKs funcionam bloqueando a ação da via do BCR-ABL. O primeiro composto desta classe desenvolvido – o imatinib – inibe competitivamente a configuração inativa da proteína tirosina-quinase BCR-ABL ao bloquear o sítio de ligação do ATP e desse modo prevenir a transformação desta proteína para a sua forma ativa^[14]. O imatinib foi introduzido como tratamento de primeira linha para a LMC há mais de uma década, e a sua introdução na prática clínica ultrapassou de longe as expectativas, melhorando radicalmente os resultados terapêuticos obtidos (com um aumento de mais de 40% na sobrevida em 5 anos quando em comparação com as terapêuticas anteriormente disponíveis^[15]).

Tais resultados foram primariamente visíveis durante o ensaio clínico IRIS (International Randomized study of Interferon and STI571). Este estudo consistiu num ensaio de fase III, randomizado, aberto, multicêntrico e cruzado, onde se avaliou o uso de imatinib (400mg/dia por via oral) *versus* interferão (5 milhões de unidades/m² por dia) mais citarabina (20mg/m² por dia durante 10 dias por mês) em 1106 pacientes com LMC na fase crónica diagnosticada recentemente^[16]. Os resultados obtidos demonstraram uma eficácia e segurança superior no grupo sob tratamento com imatinib relativamente ao grupo sob terapêutica com o interferão alfa mais citarabina. Aos 8 anos de follow-up

verificou-se no grupo de doentes sob imatinib uma sobrevida livre de doença de 81%, uma sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica em 92% e uma sobrevida global de 85%. A taxa de progressão após iniciação da terapêutica revelou-se maior nos primeiros anos tendo vindo gradualmente a diminuir (respetivamente, do 1º ao 8º ano: 1,5%; 2,8%; 1,6%; 0,9%; 0,5%; 0%; 0% e 0,4%), tendo-se observado progressão da doença em apenas 3% dos pacientes que obtiveram resposta citogenética completa e em nenhum dos pacientes com resposta molecular major documentada aos 12 meses^[17,18].

Contudo, apesar da notável melhoria na sobrevida destes pacientes, uma pequena proporção deles é resistente (5%) ou intolerante (3%) ao tratamento com imatinib^[19]. Adicionalmente, muitos pacientes com resposta inicial ao imatinib posteriormente perdem-na.

Não existe nenhuma definição universal de intolerância ao imatinib. Uma definição proposta será considerar um paciente intolerante ao dito fármaco se um ou mais dos seguintes critérios se verificarem^[19,20]:

- Qualquer evento de toxicidade não hematológica de grau 4;
- Qualquer evento de toxicidade não hematológica de pelo menos grau 3 recorrer apesar de redução de dose;
- Qualquer evento de toxicidade não hematológica grau 2 que persiste por mais de um mês apesar de tomadas

medidas terapêuticas de suporte ótimas; ou

- Eventos de toxicidade hematológica de grau 3/4 que não respondem a medidas de suporte e necessitam de redução da dose abaixo da dose mínima efetiva (tabela IV).

Gradação de toxicidade medicamentosa CTCAE

Grau 1 Assintomático ou sintomas ligeiros; Apenas indicada observação clínica e diagnóstica; Intervenção não se encontra indicada.

Grau 2 Sintomas moderados; Indicada intervenção mínima, local ou não – invasiva; Não limitadora das atividades de vida diária.

Grau 3 Sintomas severos ou medicamento significativos mas não apresentam risco de vida imediato; Indicada hospitalização ou prolongamento da hospitalização; Limitadora das atividades de vida diária:

Grau 4 Situação que apresenta risco de vida imediato: Indicada para intervenção urgente.

Grau 5 Morte relacionada com eventos adversos

CTCAE - United States National Cancer Institute
Common Terminology Criteria for Adverse Events

Tabela IV - Gradação de toxicidade medicamentosa – CTCAE

Efeitos secundários comuns atribuídos ao imatinib incluem queixas gastrointestinais, fadiga, cefaléias, rash cutâneo, e edema periférico e periorbital^[22].

A supressão medular é incomum após os pacientes se encontrarem em remissão, mas neutropenia, trombocitopenia, e anemia podem ocorrer durante o período de tratamento inicial até ser reestabelecida a hematopoiese normal. Alguns efeitos secundários como hepatotoxicidade ou rash severo e recorrente, necessitam de descontinuação medicamentosa permanente, enquanto outros, como os referidos acima, apenas requerem uma breve pausa terapêutica.

Por sua vez, a resistência ao tratamento com imatinib é definida como resistência primária, que é quando um paciente não atinge a resposta desejada ao tratamento inicial, ou resistência secundária, quando um paciente apresenta falência terapêutica após documentada resposta inicial^[23]. Todos os doentes com resistência devem ser questionados cuidadosamente para assegurar a adesão terapêutica à dose recomendada e verificar a possível interação com outros medicamentos ou suplementos que podem influenciar os resultados observados^[24]. A European Leukemia Net desenvolveu critérios para a definição de falência terapêutica e resposta ótima e sub-ótima para pacientes em fase crónica de LMC que estejam sob terapêutica com imatinib^[13] (tabela V).

De modo a combater a falência terapêutica, novos ITKs, designados como de 2ª geração, encontram-se disponíveis (dasatinib e nilotinib). Estes novos ITKs,

Tempo	Resposta ótima	Resposta sub-ótima	Falência
Diagnóstico	Não aplicado	Não aplicado	Não aplicado
3 meses	Resposta hematológica completa; Pelo menos resposta citogenética minor	Sem resposta citogenética	Menos do que resposta hematológica completa
6 meses	Pelo menos resposta citogenética parcial	Menos do que resposta citogenética parcial	Sem resposta citogenética
12 meses	Resposta citogenética completa	Resposta citogenética parcial	Menos do que resposta citogenética parcial
18 meses	Resposta molecular completa	Menos do que resposta molecular completa	Menos do que resposta citogenética completa
A qualquer altura (durante o tratamento)	Estável ou resposta molecular completa a melhorar	Perda de resposta molecular completa Surgimento de mutações	Perda de resposta hematológica completa; Perda de resposta citogenética completa; Surgimento de mutações: Anomalias cromossómicas adicionais

Definições de resposta ótima, sub-ótima, falência terapêutica para doentes não sujeitos a tratamento prévio e com LMC de fase crónica, que se encontram sob terapêutica com imatinib 400mg

Tabela V - Definições de resposta ótima, sub-ótima, falência terapêutica – European Leukemia Net

além de possuírem o mesmo mecanismo de ação que o imatinib, podem também afetar vias de sinalização adicionais^[25,26] (tabela VI – Alvos dos ITKs). Esse facto poderá estar relacionado com os variáveis efeitos clínicos observados nos diversos casos que apresentam diferentes mecanismos de resistência ao imatinib.

Entre os ITKs disponíveis, os de segunda geração nilotinib e dasatinib demonstraram maior benefício clínico quando comparados com o imatinib durante as fases iniciais do tratamento.

Esse facto poderá estar relacionado com os variáveis efeitos clínicos observados nos diversos casos que apresentam diferentes mecanismos de resistência ao imatinib. Atualmente e em geral, nenhum ITK é recomendado em detrimento de outro. A escolha de um inibidor entre os disponíveis deverá ter em consideração o perfil individual de efeitos secundários de cada fármaco e as comorbilidades de cada paciente em particular (tabela VII)^[27,28,29,30]. Os ITKs são geralmente bem tolerados apresentando

Imatinib	Nilotinib	Dasatinib						
ABL	ABL	ABL	LYN	TEC	BRAF	FAK	MYT1	SLK
ARG	ARG	ARG	HCK	BMX	EGFR/ERB	GAK	NLK	STK36/ULK
BCR-ABL	BCR-ABL	BCR-ABL	LCK	TXK	B1	GCK	PTK6/Brk	SYK
KIT	KIT	KIT	FGR	DDR1	EPHA 2	HH498	QIK	TAO3
PDGFR	PDGFR	PDGFR	BLK	DDR2	EPHA3	/NNI3K	QSK	TESK2
DDR1	DDR1	SRC	FRK	ACK	EPHA4	ILK	RAF1	TYK2
NQO2	NQO2	YES	CSK	ACTR2B	EPHA5	LIMK1	RET	ZAK
		FYN	BTK	ACVR2		LIMK2	RIPK2	

Tabela VI - Alvos dos ITKs

apenas efeitos secundários ligeiros e a maioria dos sintomas resolvem espontaneamente em poucos dias após a suspensão do medicamento.

Após uma breve pausa medicamentosa o ITK pode frequentemente ser retomado na mesma dose sem recorrência dos efeitos secundários previamente observados. Imatinib, dasatinib e nilotinib são metabolizados pelo sistema CYP3A4 e podem inibir outras vias do citocromo P450 existindo por isso numerosas interações medicamentosas (tabela VIII)^[31].

Porém, e apesar de todos estes desenvolvimentos, nem todos os pacientes apresentam a resposta desejada. Nos doentes sob terapêutica com ITKs de 2ª geração as mesmas definições de falência terapêutica, resposta sub-ótima e ótima propostas pela European Leukemia Net para o imatinib podem ser aplicadas^[13]. A European Leukemia Net sugere também algumas recomendações gerais de tratamento, ilustradas na tabela IX^[13].

Em caso de evidência de perda de resposta à terapêutica implementada a fase da doença deverá ser reavaliada através do estudo da medula óssea com análise citogenética subsequente. Adicionalmente, em pacientes que apresentam resposta inadequada a um ITK ou perda de resposta, deve ser realizada uma análise à presença de possíveis mutações na quinase BCR-ABL. Uma mutação adquirida de novo pode provocar uma mudança de terapêutica (p. ex.: aumento da dose, alteração do ITK utilizado, transplante de células hematopoiéticas) dependendo do tipo de mutação encontrado. Assim sendo, a análise de mutações no gene BCR-ABL deve ser realizada em todos os pacientes que perderam a resposta ao ITK^[32].

Apesar da pouca informação clínica existente, atualmente já se encontram descritas algumas mutações que apresentam respostas distintas aos diferentes ITK. Nomeadamente, as mutações Y253H, E255K/V e F359V/C/I são resistentes ao imatinib e nilotinib mas

Evento adverso	Imatinib	Dasatinib	Nilotinib
Não hematológicos			
Náusea	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Diarreia	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Vómitos	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Rash	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Prurido	Frequente	Frequente	Muito frequente
Alopécia	Frequente	Frequente	Frequente
Cefaléias	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Fadiga	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Espasmo muscular	Muito frequente	Frequente	Frequente
Mialgia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Edema periférico	Muito frequente	Muito frequente	Frequente
Edema palpebral/periorbital	Frequente/Muito frequente	?	Pouco frequente/?
Derrame pleural	Frequente	Muito frequente	?
Insuficiência cardíaca	Frequente	Frequente	Pouco frequente
Arritmias	Raro	Frequente	Frequente
Intervalo QT prolongado	Raro	Pouco frequente	Frequente
Hematológicos			
Neutropenia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Trombocitopenia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Anemia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Pancitopenia	Frequente	Frequente	Frequente
Neutropenia febril	Frequente	Frequente	Frequente
Anormalidades bioquímica			
AST e ALT elevadas	Frequente	Pouco frequente	Frequente
Bilirrubina elevada	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
Hiperglicemia	Pouco frequente	?	Frequente
Creatinina elevada	Pouco frequente	?	Raro
Amilase elevada	Raro	?	Frequente
Fosfatase alcalina elevada	Pouco frequente	Pouco frequente	Frequente
Fósforo diminuído	Pouco frequente	Frequente	Frequente

ALT – alanina aminotransferase; AST – aspartato aminotransferase; ? – frequência desconhecida; Muito frequentes - $\geq 1/10$; Frequentes - $\geq 1/100$ a $< 1/10$; Pouco frequentes - $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$; Raros - $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$

Tabela VII - Efeitos adversos mais comuns no tratamento com ITK

Diminui os níveis plasmáticos dos ITK	Aumenta os níveis plasmáticos dos ITK
Erva de S. João (<i>Hypericum perforatum</i>) Rifampina Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Diltiazem Verapamil Itraconazol Ketoconazol Claritromicina Eritromicina Sumo de uvas
Os ITK interferem com os níveis plasmáticos de varfarina, pacientes sob tratamento com varfarina devem ser monitorizados a partir do INR.	

Tabela VIII - Interações medicamentosas com ITKs

Fase crónica da LMC		
1ª linha	A todos os pacientes	Imatinib 400mg diariamente
2ª linha	Toxicidade e/ou intolerância	Dasatinib ou nilotinib
	Resposta sub-ótima	Continuar com a mesma dose de imatinib ou testar imatinib em doses mais altas, dasatinib ou nilotinib
	Falência	Dasatinib ou nilotinib Alotransplante de células hematopoiéticas em pacientes que tenham progredido para fase aguda ou crise blástica e em pacientes portadores da mutações T315I.
3ª linha	Resposta sub-ótima ao dasatinib ou nilotinib	Continuar terapêutica com dasatinib ou nilotinib, com a opção de alotransplante de células hematopoiéticas em pacientes candidatos a tal e com sinais de alarme (mutações, resistência hematológica anterior ao imatinib)
	Falência terapêutica ao dasatinib ou nilotinib	Alotransplante de células hematopoiéticas

Tabela IX - Recomendações de tratamento – European Leukemia Net

sensíveis ao dasatinib; enquanto as mutações F317L/V/I/C, V299L e T315A são sensíveis ao nilotinib mas demonstram apenas sensibilidade intermédia ao imatinib e dasatinib. Tal conhecimento poderá, dessa forma, ajudar a nos guiar futuramente na escolha terapêutica^[33]. No entanto, uma mutação – a T315I – demonstrou resistência a todos os TKI disponíveis atualmente. A esses pacientes

deverá ser proposto o transplante alogénico ou tentar um agente em fase investigacional como parte de um ensaio clínico.

Resumindo, as opções terapêuticas dos indivíduos com LMC são variadas e incluem: transplante alogénico de células hematopoiéticas (TCH); uso de ITKs; ou uso de agentes citotóxicos. Entretanto diversos fatores influenciam a escolha da terapêutica, nomeadamente: a fase em que

se encontra a LMC, a viabilidade de um dador para TCH; a idade do paciente; a presença de comorbilidades; e, nos doentes nas fases iniciais da LMC, a resposta ao tratamento com ITKs.

Porém, e apesar de todos os tratamentos disponíveis, os pacientes podem apresentar falência a todas estas terapêuticas e/ou não serem candidatos a outras (como TCH ou ITK dependendo das comorbilidades do doente). Por esse motivo, outras estratégias estão a ser desenvolvidas para otimizar ainda mais o sucesso terapêutico, nomeadamente: novos ITKs (bosutinib, INNO-406 e AP24534), inibidores de aurora-quinase (XL-228, AT9283, PHA-739358, KW-2449 e MK-045), moduladores da apoptose (homoharringtonine) e inibidores “switch pocket” (DCC-2036)^[34].

Apresentação do Caso Clínico:

Mulher de 54 anos, caucasiana, sem antecedentes patológicos de relevo e sem medicação habitual, seguida na consulta de Hematologia Clínica do Hospital Geral Santo António desde 2 de Janeiro de 2008, por apresentar um quadro com um mês de evolução de quebra de estado geral, com astenia, perda ponderal (4Kg) e prurido nos membros inferiores, associada a dor no hipocôndrio esquerdo (HE), em moedeira. Negava ter perda de apetite, suores nocturnos, febre, dispneia, alterações gastrointestinais e/ou urinárias, artralguas, alterações cutâneas, perdas hemáticas e/ou equimoses fáceis.

Ao exame físico, apenas havia a salientar um abdómen mole e depressível, com baço palpável até à linha umbilical (14cm abaixo da grade costal) e span hepático de aproximadamente 20cm, apresentando dor à palpação profunda no hipocôndrio direito (HD) e HE, sem sinais de irritação peritoneal.

O estudo laboratorial inicial efetuado revelou leucocitose franca com neutrofilia, basofilia, eosinofilia e presença de formas imaturas, anemia normocítica e normocrômica, trombocitose ligeira, e ainda aumento da DHL, da gama GT e da transaminase glutâmico oxalacética/TGO (tabela X).

O aspirado medular mostrou uma medula óssea com hipercelularidade, constituída maioritariamente por elementos celulares da série granulócítica, com uma relação mielóide/eritróide muito aumentada, mas sem alterações morfológicas significativas. No cariótipo da medula óssea, identificou-se em vinte metafases analisadas, a presença do cromossoma Philadelphia. Neste contexto, foi assumido o diagnóstico de LMC e iniciado tratamento com hidroxiureia 2500mg/dia e ácido fólico 5mg/dia.

Aproximadamente 1 mês depois (a Fevereiro 2008), foi observada diminuição acentuada do número de leucócitos ($8,88 \times 10^3/\mu\text{L}$), pelo que se suspendeu a hidroxiureia e foi iniciado imatinib 400mg/dia, tendo sido documentada resposta hematológica completa aos 3 meses.

Hemograma

Leucócitos	370,10x10³/μL
Neutrófilos	177,65x10 ³ /μL
Linfócitos	7,40x10 ³ /μL
Monócitos	3,70x10 ³ /μL
Eosinófilos	11,10x10 ³ /μL
Basófilos	22,21x10 ³ /μL
Blastos	7,0%
Promielócitos	6,0%
Mielócitos	10,0%
Metamielócitos neutrófilos	17,0%
Hemoglobina	10,2g/dL
Eritrócitos	3,52x10 ⁶ /μL
Hematócrito	30,4%
Volume Globular Médio (VGM)	86,4 fL
Hemoglobina Globular Média (HGM)	29,0 pg
Concentração HGM	33,6 g/dL
Plaquetas	426 x10³/μL
Bioquímica	
DHL	1546 U/L (valores de referência 135-214 U/L)
Gama GT	50 U/L (valores de referência 6-39 U/L)
TGO	42 U/L (valores de referência 10-30 U/L)

Tabela X – Análises clínicas

Ao 4^o mês de terapêutica com imatinib, a doente apresentava um exantema na face, e queixas de dores ósseas/articulares nos joelhos e na articulação coxo-femural direita, tendo sido medicada com ibuprofeno, em S.O.S., sem sucesso. Por persistência dos sintomas e agravamento do quadro clínico com aparecimento de edemas nas pequenas articulações das mãos e pés, e lesões

maculo-papulares, eritematosas, com aspecto pseudovesiculado, localizadas nos membros e tronco, foi realizada biópsia cutânea, que revelou infiltração dérmica leucémica, compatível com síndrome de Sweet. Consequentemente, procedeu-se à redução da dose de imatinib para 200mg e iniciou prednisolona 40mg/dia. A doente obteve remissão completa das lesões após

30 dias, suspendendo posteriormente a corticoterapia.

Aos 6 meses, a doente mantinha alguma dificuldade em tolerar a terapêutica, referindo cansaço e cefaleias. Tendo surgido um episódio isolado de dor torácica e dispneia a investigação com angio-tomografia computadorizada (angioTAC) de tórax excluiu tromboembolismo pulmonar (TEP) não revelando também qualquer outra alteração. Estas queixas não foram acompanhadas de febre ou tosse e desapareceram espontaneamente poucos dias depois.

O estudo citogenético efetuado na medula óssea revelou presença de cromossoma Philadelphia em 50% das metafases analisadas, o que corresponde a uma resposta citogenética minor. Sendo que, aos 6 meses, uma resposta citogenética desta magnitude é indicadora de uma resposta sub-ótima à terapêutica com imatinib. Ao longo deste tempo, a doente apresentava dificuldade em manter doses plenas, oscilando entre os 200mg e 400mg, com o aumento da dose a implicar aparecimento de cefaleias intensas, mantendo, no entanto, resposta hematológica.

Em Fevereiro de 2009, isto é aos 12 meses, realizada avaliação medular, onde não foi possível obter metafases, sendo que a análise por técnicas de FISH mostrou a presença de translocação t(9;22) em 62% dos núcleos. Este resultado indica falência terapêutica.

No contexto acima referido, foi efetuada a pesquisa de possíveis mutações que pudessem estar implicadas na perda de resposta observada, tendo sido detetada a alteração p.K247R (c.1235A>G) em todos os transcritos. Esta variante origina a substituição de uma lisina (K) por uma arginina (R) no aminoácido 247 e encontra-se descrita como um polimorfismo que não apresenta implicações na resistência aos ITK^[32]. No entanto, a 20/02/2009, a doente iniciou tratamento com dasatinib 100mg/dia.

Desde o início da terapêutica, foi necessário iniciar corticoterapia devido ao aparecimento de lesões pruriginosas na face, com resolução do quadro. Por toxicidade hematológica (trombocitopenia com $53 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas), a doente teve necessidade de diminuição da dose de dasatinib para 50mg em dias alternados. Após melhoria clínica, procedeu-se a uma alteração do esquema terapêutico para 100mg de dasatinib alternado com 50mg.

Durante os 6 meses seguintes, a doente manteve resposta hematológica. No entanto, e apesar da diminuição da dose, apresentou dificuldade em tolerar o fármaco referindo continuamente queixas de cefaleia e dor abdominal difusa de características mal definidas. Tal motivou a sua suspensão e início de interferão subcutâneo 180 μg /semana. Contudo, devido aos efeitos secundários do interferão, que consistiram em cefaleias e dores musculares “insuportáveis” (*sic*), só tolerou a medicação durante 30 dias. Assim, a 25/09/2009, retomou o esquema terapêutico anterior

com dasatinib. Concomitantemente, iniciou tratamento sintomático para as cefaleias com bromazepam, cuja dosagem foi fixada em 1,5mg/dia. Tal alteração medicamentosa implicou uma melhoria substancial das cefaleias e uma boa tolerância clínica ao esquema terapêutico proposto.

Com a reintrodução do ITK, ocorreu novo evento de toxicidade hematológica (trombocitopenia com $34 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas) de grau 2 tendo-se suspenso o dasatinib durante 3 semanas e reiniciado com 50mg/dia após se verificar melhoria analítica. Inicialmente a doente voltou a apresentar ligeira dificuldade em manter doses plenas, com surgimento de queixas de dor epigástrica e insónias, que desapareceram após iniciar tratamento com omeprazol 20mg/dia e cloxazolam 1mg/dia. Consequentemente, desde Abril de 2010, a doente conseguiu tolerar o dasatinib 100mg/dia.

Em Agosto de 2010, aos 11 meses sob terapêutica com dasatinib, é realizada avaliação da resposta citogenética, não tendo sido detetada por FISH a translocação t(9;22). No entanto, por técnica de biologia molecular é documentado no sangue periférico um percentagem de 8,83% de transcrito BCR-ABL, portanto sem resposta molecular major. Três meses após, a percentagem de transcrito no sangue periférico aumenta para 34%, resultado que revela falência terapêutica. Posteriormente a pesquisa de mutações no gene relacionadas com

resistência à terapêutica, apenas detetou o polimorfismo previamente identificado.

Considerando que a doente tinha dificuldade em tolerar a terapêutica e não apresentava resposta molecular, apesar de manter resposta hematológica, a 02/09/2011 iniciou tratamento com nilotinib 400mg/12 em 12h.

Discussão:

O nosso caso clínico reporta-se a uma doente de 54 anos, sem antecedentes pessoais ou familiares de relevo, em que foi detetada LMC na fase crónica. Inicialmente, a doença manifestou-se através de sintomas gerais como astenia e perda ponderal assim como por esplenomegalia, sinal presente numa grande proporção de doentes com LMC. O prognóstico inicial da nossa doente, calculado com base em três sistemas existentes para tal efeito – *EUTOS score*, *Hasford score* e *Sokal score* (tabela XI)^[35,36,37] – apresentava-se pouco favorável.

Em todos os sistemas, o resultado obtido colocava a nossa doente no grupo de alto risco, com um Sokal score de 2,1; um Hasford score de 1991,2; e um EUTOS score de 98^[38,39]. No caso particular do EUTOS score, este é específico para pacientes sob tratamento com imatinib e revelou uma probabilidade de 24% de a doente não se encontrar em resposta citogenética completa após 18 meses de terapia com este fármaco. E de facto, a doente nunca apresentou resposta ótima ao imatinib, mas sim, sub-ótima aos 6 meses

Scoring system	Variáveis	Equação para o risco relativo de progressão	Grupos de risco
Sokal Score	Tamanho do baço ao exame físico: 0,0345 x (baço - 7,51 cm)	Risco relativo calculado como o exponencial do total obtido através das variáveis ajustadas pelo seu peso. $\lambda_1(t)/\lambda_0(t) =$ EXP 0,0116 (idade - 43,4) + 0,0345(baço - 7,51) + 0,188 [(plaquetas/700) ² - 0,563] + 0,0887 (mieloblastos - 2,10)	Baixo risco: risco relativo < 0,8
	Percentagem de blastos no sangue periférico: 0,0887 (mieloblastos - 2,10)		Risco intermédio: risco relativo 0,8 a 1,2
	Idade: 0,0116 (idade - 43,4 anos)		Alto risco: risco relativo >1,2
	Contagem de plaquetas: 0,188 [(plaquetas/700) ² - 0,563]		
Euro (Hasford Score)	Tamanho do baço ao exame físico: 0,042 x (tamanho do baço medidos abaixo da grade costal)	Risco relativo calculado como o total obtido das variáveis ajustadas pelo seu peso e depois multiplicado por 1000	Baixo risco: Score ≤780
	Percentagem de blastos no sangue periférico: 0,0584 (mieloblastos)		Risco intermédio: Score > 780 e ≤ 1480
	Idade: 0,666 quando idade superior a 50 anos		Alto risco: Score > 1480
	Contagem de plaquetas: 1,0956 quando ≥1500 x 10 ⁹ /L		
	Percentagem de eosinófilos: 0,0413 (eosinófilos)		
	Percentagem de basófilos: 0,20399 quando basófilos mais de 3%		
EUTOS Score	Percentagem de basófilos	Risco relativo calculado como 7 (basófilos) + 4 (tamanho do baço)	Baixo risco: Soma ≤ 87
	Tamanho do baço medido em cm abaixo da grade costal		Alto risco: Soma >87

Estes scoring systems foram desenhados para pacientes com LMC recentemente diagnosticada que não receberam qualquer tipo de tratamento, incluindo hidroxiureia. Adicionalmente o EUTOS Score foi especificamente desenhado para prever outcomes entre pacientes inicialmente tratados com imatinib.

Tabela XI - Scoring systems de prognóstico para pacientes recentemente diagnosticados com LMC

de tratamento e falência terapêutica aos 12 meses. Nos casos de falência terapêutica é

necessário ter em conta que esta pode ser devido a resistência, a intolerância ou

incumprimento terapêutico. Os estudos moleculares efetuados não revelaram nenhuma mutação que pudesse ser responsável por uma possível resistência ao imatinib. No entanto, este não é o único mecanismo passível de causar resistência, existindo outros que são independentes do gene BCR-ABL, nomeadamente^[34]:

- Mecanismo de efluxo (aumento da expressão da bomba de efluxo glicoproteína P) e de importação do fármaco (diminuição do número de transportadores existentes na membrana celular), alterando a concentração do fármaco no interior das células alvo;
- Ligação do fármaco às proteínas plasmáticas (aumento da concentração da proteína glicoproteína ácida $\alpha 1$ e alteração de percentagem de ligação a esta por interação farmacológica) alterando a concentração do fármaco no plasma;
- Modificação epigenética e mutações noutros genes levando à ativação de vias de sinalização alternativas.

Assim sendo, não podemos excluir como possível causa da falência terapêutica o aparecimento de resistência. Adicionalmente, interação farmacológica com fármacos que afetem o sistema do citocromo P450 isoenzima 3A4 e mecanismos de absorção intestinal também podem afetar a concentração de imatinib no plasma, sendo importante questionar o paciente sobre outros tratamentos farmacológicos a que esteja sujeito. No

caso da nossa doente, não havia nenhum fármaco que pudesse interferir com o metabolismo hepático do ITK.

Relativamente à intolerância terapêutica, como referido anteriormente, ela pode ser definida como o acontecimento de qualquer um dos seguintes eventos^[20]:

- Observada toxicidade não hematológica:
 - Grau 4;
 - Grau 3 ou superior que recorre apesar de redução de dose;
 - Grau 2 persistente por mais de um mês apesar de medidas terapêuticas de suporte ótimas; ou
- Observada toxicidade hematológica de grau 3/4 que não responde a medidas de suporte e necessitam de redução da dose abaixo da dose mínima efetiva.

Esta definição de intolerância não contempla, no entanto, a subjetividade individual de cada paciente e de que modo, um determinado efeito adverso sentido pode alterar a qualidade de vida do doente. Sendo que o carácter persistente de certos efeitos adversos, mesmo se de pouca intensidade, representam um papel importante no quotidiano afetando a percepção do doente sobre a sua qualidade de vida. Essa própria percepção de qualidade de vida é por si só algo subjetivo, estando relacionada com o grau de satisfação que a pessoa sente pela vida, e é influenciada por todas as dimensões da personalidade – física, psicológica, social e espiritual. Desta forma, a intolerância terapêutica poderá também ser definida

como qualquer combinação de toxicidades não hematológicas de qualquer grau que persiste apesar das medidas ótimas de suporte e comprometem a qualidade de vida de um modo que uma mudança de terapêutica estaria justificada^[20].

No caso aqui descrito, a nossa doente não apresentou toxicidade de grau elevado, no entanto a paciente não suportava doses elevadas de imatinib apresentando cefaleias persistentes e algumas queixas difíceis de valorizar mas que abalava o seu quotidiano e a impediam a toma de doses plenas de imatinib.

Em casos em que o paciente tem a percepção de que a sua qualidade de vida se encontra bastante afetada, e perante a perspetiva de cronicidade da doença e consequentemente da terapêutica, questões como a adesão destes indivíduos ao tratamento são levantadas. A hipótese de incumprimento terapêutico é extremamente difícil de verificar pois mesmo medindo a concentração plasmática do imatinib esta é afetada por inúmeros fatores acima já referidos, tornando-se, dessa forma, pouco eficaz. A problemática rodeando esta não adesão à terapêutica consiste na provável diminuição das concentrações plasmáticas do fármaco verificadas e a sua associação à redução da sua eficácia.

Com o intuito de promover melhor adesão à terapêutica, um dado importante a trabalhar é a percepção do doente sobre a qualidade de vida. Existe boa qualidade de vida quando as aspirações de um indivíduo

são atingidas e preenchidas pela sua situação atual e existe pouca qualidade de vida quando há grande divergência entre as aspirações e a situação atual. Para melhorar a qualidade de vida, é necessário diminuir o afastamento entre as aspirações e aquilo que é possível. Neste contexto, a educação do paciente com o objetivo de uma melhor compreensão deste sobre a natureza da sua doença e a necessidade de tratamento contínuo é extremamente importante. Outro fator importante na adesão à terapêutica consiste na gestão dos efeitos secundários apresentados por determinado doente (tabela XII)^[20]. A eliminação, quando possível, ou atenuação destes efeitos secundários poderá ter um impacto importante na melhoria da qualidade de vida do paciente e consequentemente na sua adesão.

No caso de falência terapêutica ao imatinib, algumas estratégias possíveis e recomendadas são a alteração para ITK de segunda linha ou aumento da dose de imatinib. Esta última hipótese não entrou em consideração já que a doente não tolerava essa escalada da dose, de modo que procedeu-se à alteração do ITK. Não havendo nenhuma mutação detetada a condicionar a escolha do ITK de segunda linha a ser utilizado, esta escolha poderia ter sido feita com base no perfil de efeitos secundários de cada um. A nossa paciente apresentou como efeitos adversos principais ao imatinib rash cutâneo e cefaleias intensas, sendo que em alguns estudos realizados demonstrou-se que o

Efeito adverso	Imatinib	Nilotinib	Dasatinib	Gestão
Retenção de fluidos	+++ (>de baixo grau)	(+)	(+)	Diuréticos Ajuste de dose
Náusea, diarreia, vômitos	++	(+)	(+)	Imatinib deverá ser tomado com uma refeição ligeira, nilotinib com o estômago vazio.
Efusão pleural	-	-	++	Diuréticos Ajuste de dose/ interrupção do fármaco Glicocorticóides
Mialgia	+++	(+)	(+)	Água tônica, quinina, magnésio
Prolongamento do intervalo QT	+	+	+	Suplementação com potássio, e/ou magnésio Monitorização com ECG
Aumento dos níveis da ALT/AST e bilirrubinas	+	++	+	Ajuste de dose Interrupção da dose se grau 3 ou 4
Aumento da amilase/lipase	+	++ (não deverá ser prescrito se pancreatite pré-existente)	+	Ajuste de dose Interrupção da dose se grau 3 ou 4
Níveis de glicose	hipoglicemia	hiperglicemia	constante	Adaptar a terapêutica antidiabética
Hipofosfatemia	++	+	+	Suplementação com fosfato
Rash, prurido	+	++	(+)	Esteróides tópicos
Anemia	+	+	+	Eritropoietina em casos particulares
Neutropenia	++	+	+	Maioritariamente transitório numa fase inicial da terapêutica
Trombocitopenia	+	+	++	Interrupção terapêutica Ajuste da dose Fatores de crescimento em casos particulares

Tabela XII - Efeitos adversos mais frequentes da terapêutica com ITK e a sua gestão

nilotinib apresenta uma maior incidência de eventos semelhantes aos descritos quando em comparação com o dasatinib.

Nesse contexto, a doente iniciou terapêutica com dasatinib e inicialmente, apesar de apresentar igualmente dificuldades em manter doses plenas, foi obtida uma certa resposta a este ITK. Tal resposta é difícil de analisar no contexto de resposta ótima ou sub-ótima ao dasatinib, pois a avaliação medular foi realizada aos 11 meses de tratamento e os patamares indicados para proceder a uma análise direta são 3, 6, 12 e 18 meses. Este dado demonstra a dificuldade por vezes sentida em cumprir as recomendações da European Leukemia Net devido aos contratempos encontrados no tratamento de um doente apesar da sua indiscutível importância. No nosso caso as inúmeras interrupções terapêuticas e a dificuldade em tolerar doses plenas foram os obstáculos sentidos. Numa tentativa de analisar a resposta obtida poderíamos tentar comparar com o patamar mais próximo – o dos 12 meses. Assim sendo e com um resultado de 8,83% de transcrito presente, estaríamos presente a uma resposta sub-ótima se tal fosse verificado aos 12 meses.

No entanto, e apesar de numa fase posterior a doente tolerar doses plenas do fármaco, esta mesma resposta foi perdida, tendo a doente apresentado novamente falência terapêutica verificada através da subida do transcrito BCR-ABL.

À semelhança do sucedido anteriormente, não foi detetada nenhuma

mutação que justificasse uma resistência e também não foi constatado nenhum efeito adverso de grau elevado não hematológico que indicasse intolerância.

A European Leukemia Net recomenda como terapêutica de terceira linha, e aquando falência terapêutica com dasatinib, o alotransplante de células hemato-poéticas. Entretanto a nossa doente não é uma boa candidata para transplante, pois não tem irmãos dadores compatíveis, tem 54 anos, e já foi diagnosticada há mais de 12 meses. Portanto mesmo só considerando estes parâmetros, obtemos um score de 4 de acordo com o sistema de avaliação da EGBMT (tabela XIII)^[40], representando uma mortalidade de 51% relacionada com o tratamento e uma sobrevivência aos 5 anos de 40%. Assim sendo, foi decidido tentar um terceiro ITK – o nilotinib.

Conclusão

A elucidação da patogénese da LMC e a introdução dos ITK tornaram atualmente esta patologia, na leucemia com melhor prognóstico, sendo que a sobrevivência média associada à LMC se encontra estimada em mais de 20 anos. Devido ao sucesso terapêutico alcançado nos últimos tempos a prevalência desta doença tem vindo a aumentar gradualmente.

Concomitantemente, com o surgimento do novo leque de ITK, o tratamento dos pacientes com LMC tornou-se mais complexo. Todos os ITK disponíveis

Item	Categorias	Score
Dador	Irmã(o) com HLA idêntico	0
	Dador não relacionado compatível	1
Estadio	Primeira fase crónica	0
	Fase acelerada	1
	Crise blástica ou ≥segunda fase crónica	2
Idade	<20 anos	0
	20 a 40 anos	1
	>40 anos	2
Compatibilidade de género sexual entre dador/beneficiário	Todas as outras combinações	0
	Dador feminino, beneficiário masculino	1
Tempo desde o diagnóstico até o transplante	<12 meses	0
	>12 meses	1
Score	Mortalidade relacionada com o tratamento (%)	Sobrevida aos 5 anos (%)
0	20	72
1	23	70
2	31	62
3	46	48
4	51	40
5	71	18
6	73	22
7	-	-

Tabela XIII - EGBMT score – risco de transplante alogénico na LMC

apresentam efeitos adversos ligeiros mas frequentes que poderão necessitar de tratamento sintomático. A adesão à terapêutica é um pré-requisito chave para a eficácia farmacológica dos ITK e para o sucesso terapêutico a longo prazo. Sendo

que a melhor maneira de promover a adesão à terapêutica passa por providenciar uma explicação adequada acerca da doença e do seu tratamento.

O caso clínico aqui apresentado veio deste modo ilustrar as dificuldades que

podemos enfrentar no tratamento da LMC, apesar de todos os avanços realizados nesta área. Entretanto, novos fármacos e estratégias terapêuticas estão constantemente a ser investigadas na esperança de alterar o prognóstico desta doença e oferecer cada vez mais e melhor

qualidade de vida aos pacientes que sofrem de LMC.

Agradecimentos

Pretendo expressar a minha gratidão à Doutora Alexandra Mota, orientadora deste trabalho, pela sua disponibilidade, empenho e dedicação.

Bibliografia:

- 1) Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996; 88:2375.
- 2) Kantarjian HM, Cortes J, La Rosée P, Hochhaus A. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2010; Mar 15;116(6):1419-30.
- 3) Sant M, Allemani C, Tereanu C, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE Project. *Blood* 2010; 116:3724.
- 4) Faderl S, Talpaz M, Estroy Z, et al. The biology of the chronic myeloid leukaemia. *N Engl J Med* 1999; 341:164.
- 5) Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukaemia seen at a referral centre over a 16-year period. *Br J Haematol* 1997; 96:111.
- 6) Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, IARC Press, Lyon 2008; :262-4.
- 7) Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100:2292.
- 8) Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96:3343.
- 9) Fialkow PJ, Martin PJ, Najfeld V, et al. Evidence for a multistep pathogenesis of chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1981; 58:158.
- 10) Faderl S, Talpaz M, Estroy Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:164.
- 11) Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1-positive chronic myeloid leukemia. *Blood* 2009; 113:1619.
- 12) Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood* 2008; 111:1774

- 13) Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leucemia: na update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. J Clin Oncol 2009; 27:6041.
- 14) Holtz MS, Slovak ML, Zhang F, et al. Imatinib mesylate (STI571) inhibits growth of primitive malignant progenitors in chronic myelogenous leucemia through reversal of abnormally increased proliferation. Blood 2002; 99:3792.
- 15) Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leucemia. Leukemia 2009;23:1054-61.
- 16) Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leucemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. J Clin Oncol 2003; 21:2138.
- 17) Denninger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-year Follow-up: Sustained Survival and Low Risk for Progression of Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase (CML-CP) Trated with Imatinib (abstract 1126). Blood 2009; 114:126.
- 18) Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International Randomized Study of Interferon Vs STI571 (IRIS) 8-Year Follow up: Sustained Survival and Low Risk for Progression or Events in Patients with Newly Diagnosed Chronic Phase (CML-CP) Treated with Imatinib. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 114: Abstract 1126.
- 19) O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid luekemia. N Engl J Med 2003; 348:994.
- 20) Hochhaus A, Educational Session: Managing Chronic Myeloid Leukemia as a Chronic Disease. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2011. 2011; 128-35.
- 21) http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf
- 22) Guilhot F, Indications for Imatinib mesylate therapy and clinical management. Oncologist 2004; 9:271.
- 23) O'Dwyer ME, Mauro MJ, Blasdel C, et al. Clonal evolution and lack of cytogenetic response are adverse prognostic factos for hematologic relapse of chronic phase CML patients treated with imatinib mesylate. Blood 2004; 103:451.
- 24) Noens L, van Lierde MA, De Bock R, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leucemia: the ADAGIO study. Blood 2009; 113:5401.
- 25) Weisberg E, Manley PW, Cowan-Jacob SW, et al. Second generation inhibitors

- of BCR-ABL for the treatment of imatinib-resistant chronic myeloid leukaemia. *Nat Ver Cancer* 2007; 7:345.
- 26) Hagop M, Kantarjian, Cortes J, La Rosée P, Hochhaus A. Optimizing therapy for patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Cancer* 2010; 116(6): 1419-30.
- 27) Wei G, Rafiyath S, Liu D. First line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. *Jornal of Hematology & Oncology* 2010, 3:47.
- 28) http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000406/W/C500022207.pdf
- 29) http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000709/W/C500056998.pdf
- 30) http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000798/W/C500034394.pdf
- 31) Haouala A, Widmer N, Duchosal MA, et al. Drug interactions with the tyrosine kinase inhibitors imatinib, dasatinib, and nilotinib. *Blood* 2011; 117:e75.
- 32) Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors: recommendations from an expert panel on behalf of European LeukemiaNet. *Blood* 2011; 118:1208.
- 33) O'Hare T, Eide CA, Deininger MW. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110:2242.
- 34) Bixby D, Talpaz M. Mechanisms of resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia and recent therapeutic strategies to overcome resistance. *Hematology* 2009; 461-76.
- 35) Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in "good-risk" chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789.
- 36) Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850.
- 37) 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. *Blood* 2011; 118:686.
- 38) http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/
- 39) http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/eutos_score/
- 40) Gratwohl A, et al. *Lancet* 1988; 352:1087