

Leucemia mielóide crônica

Chronic myeloid leukemia

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença clonal maligna caracterizada por uma excessiva proliferação da linhagem mielóide (Fase Crônica - FC), seguida por uma perda progressiva da diferenciação celular (Fase Acelerada - FA) e terminando num quadro de leucemia aguda (Fase Blástica - FB). A doença é associada a uma anormalidade citogenética específica, o Cromossoma Philadelphia (Ph), que resulta de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomas 9 e 22, isto é, a t(9;22) e leva à formação de um novo gene leucemia-específico, o BCR-ABL, detectável por *polymerase-chain-reaction assay* (PCR).¹

Atualmente, a LMC não é uma doença curável com a terapia medicamentosa, sendo o transplante de medula óssea (TMO) alogênico (aparentado ou não aparentado) a única modalidade curativa de tratamento, por induzir remissão molecular com a eliminação dos transcritos BCR-ABL.²⁻⁴

FASES EVOLUTIVAS

A evolução da LMC apresenta as seguintes fases, podendo ser o diagnóstico dado em qualquer uma delas: **Fase Crônica (FC):** a FC, benigna, é caracterizada por marcada hiperplasia medular e capacidade de maturação das células mielóides, e tem suas manifestações no sangue periférico facilmente controladas pela terapia medicamentosa convencional.

Fase Acelerada ou de Transformação (FA): a LMC em FA é resistente à terapia medicamentosa, tendo por características a evolução clonal e, no sangue periférico, $\geq 15\%$ de blastos, $\geq 30\%$ de blastos e pró-mielócitos, $\geq 20\%$ de basófilos e, não relacionado à quimioterapia, < 100.000 plaquetas/mm³.

Fase Blástica ou Aguda (FB): a LMC em FB, também resistente à terapia convencional, é agressiva, com quadro clínico da leucemia aguda e permitindo ao doente uma sobrevida muito curta. Essa fase se caracteriza seja por $\geq 30\%$ de blastos no sangue periférico ou na medula óssea, seja por infiltrado extramedular de células blásticas.

DIAGNÓSTICO

- Anamnese e exame físico;
- Hemograma e plaquetometria;
- Morfologia de sangue periférico;
- Fosfatase alcalina dos neutrófilos no sangue periférico;
- Mielograma;
- Citoquímica e Imunofenotipagem (apenas na FB);
- Citogenética da medula óssea;
- PCR qualitativo: pesquisa do marcador molecular BCR/ABL no sangue periférico ou na medula óssea;
- Biópsia de medula óssea incluindo determinação de fibrose medular.

AVALIAÇÃO AO DIAGNÓSTICO

- Avaliação da função renal;
- Avaliação da função hepática (incluindo Desidrogenase Lática);
- Ácido úrico;
- Amilase;
- Triglicerídios e Colesterol;
- Exames sorológicos (HIV 1 e 2, Hepatite B e C, HTLV 1 e 2, e sífilis);
- Radiografia de Tórax;
- Outros exames são solicitados de acordo com a indicação clínica.

FATORES PROGNÓSTICOS DA LMC

Os fatores prognósticos, que determinam os grupos de risco são baseados nos seguintes critérios de mau prognóstico: ≥ 60 anos de idade; esplenomegalia de ≥ 10 cm abaixo do rebordo costal; plaquetometria de $\geq 700.000/\text{mm}^3$; $\geq 3\%$ de blastos na medula óssea ou no sangue periférico; $\geq 7\%$ de basófilos no sangue periférico ou $\geq 3\%$, na medula óssea. O risco 1 corresponde a 0 ou 1 desses critérios; o risco 2, a 2 deles; o risco 3, a ≥ 3 deles; e o risco 4, a ≥ 1 critérios da FA, independentemente do número de critérios de mau prognóstico.⁵

Especificamente,⁶ os seguintes fatores podem ser utilizados para prognosticar o risco de doentes submetidos a TMO: *tipo de doador* (0 para doador irmão

com HLA idêntico, 1 para doador não aparentado idêntico); *estágio de doença* (0 para a primeira fase crônica, 1 para a fase de transformação e 2 para a fase blástica e para a segunda ou mais fase crônica); *idade do receptor* (0 para menor de 20 anos, 1 para 20-40 anos e 2 para mais de 40 anos); *gêneros do doador e do receptor* (0 para todas as combinações, exceto 1 para receptor masculino e doador feminino); e *intervalo de tempo entre o diagnóstico e a realização do transplante* (0 para menos de 12 meses e 1 para mais de 12 meses). O mais baixo risco possível corresponde a 0 e o mais alto, a 7.

Embora, até o momento, seja comum o uso desses escores para avaliar o risco do paciente ao diagnóstico, no futuro aspectos biológicos das células da LMC poderão ter um significado importante no prognóstico desta doença.⁷

TRATAMENTO

Exceto pelos casos de indicação de transplante, o tratamento da LMC continua sendo um desafio.^{3,4,8,9} Seguimento de mais longo prazo precisa definir a duração da resposta citogenética ao Mesilato de Imatinibe; qual o impacto na sobrevida do doente que tem a obtenção mais precoce desta resposta; e se a LMC pode ser erradicada no nível molecular. A identificação de resistência da LMC ao Imatinibe tem levado à intensa pesquisa sobre os seus mecanismos e de que forma essa resistência pode ser prevenida. Também, estudos precisam ser desenvolvidos para demonstrar os resultados do tratamento com Imatinibe em várias doses, assim como do seu uso em esquemas combinados com outros medicamentos.

O seguinte se aplica ao tratamento da LMC no INCA:

- Alopurinol na dose diária de 300mg - VO (adulto) e 300mg/m² em crianças até 40kg, e com hidratação abundante.
- Leucoferese em caso de gravidez, para evitar o uso de quimioterapia, e de sinais e sintomas de leucostase - por exemplo, o priapismo - para uma rápida redução do volume tumoral.
- Controle hematológico com Hidroxiuréia:

Adulto: iniciar 2g/dia - VO e manter 1-2g/dia. Doses iniciais de 3 a 4g/dia podem ser usadas por períodos curtos nos pacientes com leucometria muito elevada. A dose de manutenção é ajustada conforme a leucometria, devendo ser interrompida se o número de leucócitos ficar abaixo de 2.500/mm³ e o de plaquetas, de 100.000/mm³, voltando-se à dose de manutenção quando as

contagens tenderem aos valores normais.

Criança: na criança com menos de 30kg, a Hidroxiuréia é prescrita na dose de 50mg/kg/dia; e, naquela com mais de 30kg, de 2g/m²/dia. Em ambos os casos, a dose de manutenção é de 10-30mg/kg/dia, ressalvada a interrupção da tomada se o número de leucócitos ficar abaixo de 2.500/mm³ e o de plaquetas, de 100.000/mm³, voltando-se à dose de manutenção quando as contagens tenderem aos valores normais.

- Exame de tipificação HLA-DR para pesquisa de doador aparentado (doente com idade igual ou menor que 55 anos) ou não aparentado (doente com idade igual ou menor que 50 anos).
- Transplante de medula óssea alogênico (aparentado ou não aparentado): indicado para pacientes em fase crônica ou acelerada, com idade inferior a 55 anos (aparentado) ou com até 50 anos de idade (não aparentado).
- Alfa-Interferon - com aumento gradativo da dose, até atingir 5.000.000 U/m²/dia - SC. Não havendo toxicidade Grau 3 ou 4, conforme os parâmetros mensuráveis do *National Cancer Institute* (NCI), de uso internacional,¹⁰ associar Citarabina - 20mg/m²/dia - SC (dose diária máxima de 40mg) durante 10 dias a cada mês.
- Mesilato de Imatinibe - Doentes com mais de 18 anos:

LMC em FC: 400mg/dia -VO, em dose única após a maior refeição do dia, no caso de pacientes intolerantes (graus 3 e 4) ou resistentes ao Alfa-Interferon.

LMC em FA e em FB: 600mg/dia VO, em dose única, ou 400mg após o almoço mais 200mg após o jantar, desde que o paciente não tenha tomado anteriormente este medicamento, como tratamento da LMC em FC.

Nota 1 - A dose de Paracetamol para prevenir ou controlar os efeitos colaterais do Alfa-Interferon é prescrita de acordo com o peso e a idade da criança. Não exceder 2,6g ao dia. Ou, no caso de adulto, na dose de 750mg - VO, de 3 a 4 vezes ao dia. Não ultrapassar 4g/dia.

Nota 2 - Tanto no uso de Alfa-Interferon como no de Mesilato de Imatinibe, a ocorrência de intolerância (toxicidade de graus 3 e 4) indica a suspensão temporária do medicamento em uso, dando-se o retorno a ele, com menor dose do que a anteriormente utilizada.

Nota 3 - Em caso de toxicidade do Mesilato de Imatinibe, a dose diária pode ser reduzida ao mínimo de 300mg, pois doses abaixo desta não apresentam efeito terapêutico. Se o grau de toxicidade impuser a suspensão temporária do medicamento, pode-se, superado o efeito tóxico, reiniciá-lo com a dose diária mínima (300mg)

e, progressivamente, aumentá-la até a dose diária que o doente tolere, no limite da respectiva dose diária preconizada.

Nota 4 - Se esta dose menor ou a dose máxima tolerável ficarem aquém da mínima dose efetiva terapêutica, deve-se suspender definitivamente qual seja dos dois medicamentos citados.

· Nos casos de falha às terapias medicamentosas citadas, com evolução da LMC para a FB, desde que não haja critérios para o alcance de uma possível segunda FC, visando ao transplante de medula óssea alogênico, mantém-se o paciente sob quimioterapia branda, sempre que possível em regime ambulatorial, e cuidados paliativos.

EXAMES DURANTE O TRATAMENTO

- LMC em todas as fases - semanalmente, até a estabilização dos índices hematológicos: exame físico, hemograma completo, contagem de plaquetas, desidrogenase láctica, ácido úrico, uréia, creatinina e provas funcionais hepáticas.

Nota: outros exames são solicitados conforme a gravidade do quadro clínico e o grau de toxicidade medicamentosa.

- LMC em FC - hemograma de 1/1 mês e mielograma de 6/6 meses ou à suspeita de recaída pós-remissão, com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia).
- LMC em FA - hemograma de 1/1 mês e mielograma de 3/3 meses ou à suspeita de recaída pós-remissão, com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia).
- LMC em FB - hemograma semanal até a remissão hematológica; depois, mensal. Mielograma de 3/3 meses ou à suspeita de recaída pós-remissão, com exame de citogenética (inclusive com percentual de células com o cromossoma Philadelphia), se mantiver remissão hematológica.

DEFINIÇÃO DE RESPOSTA TERAPÊUTICA

A **Resposta Hematológica** corresponde à redução de 50% da leucometria inicial, mantida pelo menos durante duas semanas. A Resposta Hematológica Completa dá-se quando a leucometria fica abaixo de $10.000/\text{mm}^3$, ausência de pró-mielócitos ou mieloblastos, menos dos que 5% de mielócitos ou metamielócitos e a plaquetometria em torno de $450.000/\text{mm}^3$, mantidas

por pelo menos quatro semanas.

Já a **Resposta Citogenética** pode ser Ausente (>90% de células com cromossoma Ph positivo), Menor (35% a 90% de células com cromossoma Ph positivo); Parcial (5% a 34% de células com cromossoma Ph positivo); Completa (0% de células com cromossoma Ph positivo) e Maior, que corresponde à soma de Completa mais Parcial, isto é, com <35% de células com cromossoma Ph positivo.

MUDANÇA DE TRATAMENTO

O tratamento prescrito deverá ser modificado nas seguintes circunstâncias:

- Grau de toxicidade 3 e 4 do NCI - Critério de suspensão tanto de Alfa-Interferon como de Mesilato de Imatinibe.
- Ausência de resposta hematológica completa dentro de três meses, na vigência do uso de Alfa-Interferon ou de Mesilato de Imatinibe.
- Ausência de resposta citogenética completa ou maior, após, no mínimo, 12 meses de uso de Alfa-Interferon (LMC em fase crônica).
- Progressão hematológica sem mudança de fase da LMC, na vigência do uso de Alfa-Interferon ou de Mesilato de Imatinibe.
- Progressão citogenética sem mudança de fase da LMC, na vigência do uso de Alfa-Interferon.
- Progressão de fases da LMC com ou sem recaída hematológica, na vigência do uso de Alfa-Interferon.
- Progressão de fases da LMC com recaída hematológica, na vigência do uso de Mesilato de Imatinibe.

NOTA FINAL

Para o INCA, qualquer conduta aplicada em suas unidades hospitalares que se encontre fora das aqui especificadas é considerada experimental ou irregular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 1999;340:1330-40.
2. Dobbin JA, Gadelha MIP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mielóide crônica. Rev Bras Cancerol 2002;48(3):429-38.
3. Druker BJ, O'Brien SG, Cortes J, Radich J. Chronic myelogenous leukemia. Education Program Book. Proceedings of the 44th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2002 Dec 6-10. p. 111-35.
4. Peggs K, Mackinnon S. Imatinib Mesylate: the new gold standard for treatment of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 2003;348(11):1048-50.

5. Kantarjian HM, Faderl S, Talpaz M. Chronic myelogenous leukemia. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. Cancer: principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2433-47.
6. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. *Lancet* 1998;352:1087-92.
7. Barnett MJ, Eaves CJ. Chronic myelogenous leukemia. In: Henderson E, Lister A, Greaves M. Leukemia. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 583-600.
8. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348(11):994-1004.
9. Gambacorti-Passerini CB, Gunby RH, Piazza R, Galiotta A, Rostagno R, Scapozza L. Molecular mechanisms of resistance to imatinib in Philadelphia-chromosome-positive leukaemias. *Lancet Oncol* 2003;4(2):75-85.
10. National Cancer Institute (US). Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria manual: common toxicity criteria [computer program]. Version 2.0. Bethesda, Md; 1999. Available from: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCManual_v4_10-4-99.pdf