

Mesilato de Imatinibe para Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica

Imatinib Mesylate in the Treatment of Chronic Myelogenous Leukemia

Jane de Almeida Dobbin¹ e Maria Inez Pordeus Gadelha²

Resumo

O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC) inclui transplante de medula óssea, hidroxiuréia e esquemas terapêuticos baseados em Interferon-alfa (IFN- α), sendo hoje o transplante de medula óssea alogênico considerado o único tratamento curativo desta doença maligna.

Como a idade média do doente inicialmente acometido de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos de 20% dos doentes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica.

Mais recentemente, foi desenvolvido e comercializado o Mesilato de Imatinibe (STI-571), um derivado da 2-fenil-amino-pirimidina e inibidor seletivo da BCR-ABL-tirosino-cinase, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado, após estudos de fases I e II, para o uso em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica resistentes ou altamente intolerantes a IFN- α .

O presente levantamento bibliográfico é uma revisão relacionada a LMC e a protocolos experimentais dessa chamada *alvo-terapia*, assim como doses, toxicidade, seleção de pacientes e possíveis mecanismos de resistência ao Mesilato de Imatinibe. Aspectos estes que ainda precisam ser esclarecidos em sua totalidade para que se defina o impacto deste medicamento como agente antileucêmico, isolado ou associado, em termos da sobrevida dos doentes de LMC com ele tratados, comparativamente aos tratamentos estabelecidos.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica; mesilato de imatinibe; STI-571; toxicidade; resistência neoplásica a drogas; terapia.

¹Médica. Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital de Câncer I, Instituto Nacional de Câncer. Praça Cruz Vermelha 23, Centro; 20231-000 Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

²Médica. Instituto Nacional de Câncer, Rio de Janeiro, RJ - Brasil.

Recebido em agosto de 2002.

Abstract

The treatment of Chronic Myelogenous Leukemia (CML) includes marrow bone transplantation, hydroxi-urea, and Interferon-alfa (IFN- α) based therapeutic schemes; allogenic marrow bone transplantation is currently considered the only curative treatment of this malignant disease.

The mean age of patients with CML is 50 years, and this associated to a lack of histologically compatible donors limits to a small portion the number of patients that can undergo a transplant. Thus, under 20% of CML patients are cured with transplant.

More recently, Imatinib Mesylate (STI-571) has been developed and marketed. It is derived from 2-fenil-amino-pirimidine, and is a selective inhibitor of the BCR-ABL-tirosino-kinase, inducing hematological and cytogenetic remission, after investigation in phase I and phase II trials in CML patients resistant or highly intolerant to IFN- α in blastic, transformation or chronic stages of the disease.

This bibliography review addresses CML and experimental protocols of the so-called target-treatment, as well as doses, toxicity, patient selection and possible resistance mechanisms to Imatinib Mesylate. These aspects must be fully understood, so that the impact of this drug as an anti-leukemia agent is properly defined in terms of survival time, either in monotherapy or associated to other drugs to treat CML, compared to the other established treatments.

Key words: *chronic myeloid leukemia; imatinib mesylate; STI-571; toxicity; neoplasm drug resistance; therapy.*

INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença clonal da célula precursora (*stem cell*) de medula óssea, que apresenta uma translocação recíproca entre os pares de cromossomas 9 e 22 e que resulta no encurtamento visível dos braços longos de um dos cromossomas 22. O cromossoma anormal t(9,22)(q34;q11) resultante é denominado Cromossoma Philadelphia (Ph). A translocação do cromossoma 9 conduz à fusão entre uma porção do gene BCR, localizado no cromossoma 22, e o segmento do gene ABL, no cromossoma 9. Esse gene quimérico direciona a síntese de uma nova 210-KD tirosino-fosfoproteína-quinase, que se postula ser a responsável pela LMC.

Representando 20% de todas as leucemias, clinicamente a LMC se apresenta em três fases distintas: uma fase crônica ou estável, uma fase acelerada (de metamorfose ou de transformação) e fase aguda (blástica). A fase crônica é caracterizada pelo excessivo número não só de células mielóides, mas, também, de células eritróides e plaquetas no sangue periférico e intensa hiperplasia da medula

óssea. Após um intervalo de 4-6 anos em fase crônica, a doença se acelera para uma fase aguda (leucemia aguda) invariavelmente fatal, também conhecida como crise blástica da LMC.

O tratamento da LMC inclui transplante de medula óssea, hidroxiuréia e esquemas terapêuticos baseados em Interferon-alfa (IFN- α), sendo hoje o transplante de medula óssea alogênico considerado o único tratamento curativo da LMC.

Como a idade média do doente acometido inicialmente de LMC é de 50 anos, este fator, combinado com a ausência de doador histocompatível, limita a indicação de transplante a uma minoria de pacientes. Isto faz com que menos do que 20% dos pacientes de LMC sejam curados com esta modalidade terapêutica.

Mais recentemente, foi desenvolvido e comercializado o Mesilato de Imatinibe (STI-571), um derivado do 2-fenil-amino-pirimidina e inibidor seletivo da BCR-ABL-tirosino-quinase, que induz remissão hematológica e citogenética na LMC, tendo sido aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA-USA), após estudos de fases I e

II, para o uso em doentes de LMC em fase blástica, em fase de transformação ou em fase crônica resistentes ou altamente intolerantes a IFN- α . Já as recomendações dos consultores do *National Institute for Clinical Excellence* (NICE-UK) foram as seguintes: 1) doentes de LMC em fase de transformação; 2) uso restrito a pesquisa, para a LMC em fase crônica; e 3) manutenção de uso até decisão médica ao contrário, nos casos de doentes de LMC em fase blástica ou em fase crônica que já viessem tomando o Imatinibe.

A seguir é apresentada uma revisão relacionada a LMC e a protocolos experimentais dessa chamada *alvo-terapia*, assim como doses, toxicidade, seleção de pacientes e possíveis mecanismos de resistência.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Uma meta-análise foi feita para desenvolver um sistema de escore a fim de estimar a sobrevida de pacientes com LMC tratados com IFN- α , e as co-variáveis determinantes foram a idade do doente, o tamanho do baço, a contagem de blastos, a plaquetometria, a contagem de eosinófilos e a contagem de basófilos. Foram incluídos 1.303 pacientes, e a sobrevida média foi de 69 meses (mínimo de 1 e máximo de 117), no período de 1 de janeiro de 1983 a 31 de dezembro de 1994. Os doentes classificados como de baixo risco tiveram uma sobrevida mediana de 96 meses, com taxa de sobrevida de 75% em 5 anos; os de risco intermediário, sobrevida mediana de 65 meses, com taxa de sobrevida de 56% em 5 anos; e os de alto risco, sobrevida mediana de 42 meses, com taxa de sobrevida de 28% em 5 anos.¹

A sobrevida global dos doentes tratados com IFN- α é de 63% aos 05 anos e de 40% aos 10 anos, demonstrando-se, assim, que os seus resultados terapêuticos deste medicamento são conhecidos e quantificados, em termos de resposta e de duração da mesma. Atualmente, sabe-se, confirmado que tem sido por vários estudos randomizados, da superioridade da combinação de IFN- α e citarabina, quando comparada ao IFN- α isolado.²

Em 53% dos casos, os doentes que deixam

de apresentar resposta citogenética completa a IFN- α continuam em fase crônica de LMC e vivos. Esta é associada ao risco da LMC, sendo alta naqueles casos de baixo risco, que têm maior sobrevida aos 10 anos. Os doentes de alto risco perdem mais rapidamente a resposta completa e não sobrevivem nesse período de tempo.³

No estudo de Fase I com o Imatinibe,⁴ demonstrou-se que 83 pacientes com LMC em fase crônica, que se tornara resistente ao IFN- α , foram tratados com doses escalonadas de 25 a 1.000 mg via oral, diário. Deu-se resposta hematológica completa em 53 de 54 pacientes que foram tratados diariamente com 300 ou mais mg de STI-571, resposta esta que ficou mantida em 51 de 53 pacientes, com um seguimento de 265 dias (mínimo de 17 e máximo de 468 dias), sendo que um paciente recaiu em fase crônica e outro paciente evoluiu para a fase blástica. A resposta citogenética *major* (menos de 35% de células Ph +) foi observada em 31% (17/54) pacientes que recebiam diariamente 300 mg ou mais de STI-571; e a soma das respostas *major e minor* (menos de 65% de células Ph +) alcançou 54% (29/54). Os efeitos colaterais mais comuns foram náusea, mialgia, edema e diarreia. O Mesilato de Imatinibe é metabolizado, primariamente, pela enzima CYP3A4, e as seguintes perguntas não eram esclarecidas: Medicamentos que induzem esta enzima podem reduzir o efeito do Imatinibe? Medicamentos que interferem com a atividade desta enzima podem elevar os níveis do Imatinibe e, portanto, causar mais efeitos tóxicos?

A resposta hematológica ao Imatinibe da LMC em fase de transformação é de 69% e, na fase blástica, de 52%,⁵ porém uma resposta hematológica de curta duração e sem a correspondente resposta citogenética. A remissão da fase aguda da LMC induzida pelo Imatinibe é curta e isto é devido à reativação do BCR-ABL, que caracteriza a resistência ao medicamento.⁶

Os resultados de um estudo de fase II⁷, que incluiu 229 doentes em crise blástica de LMC, mostrou resposta hematológica ao Imatinibe em 52% desses doentes, que se manteve em 31% destes durante 4 semanas. Resposta citogenética *major* foi obtida em

16% dos doentes, com sobrevida mediana de 6,9 meses. Os estudos referentes a fase blástica de LMC concluem que mais outros fazem-se necessários para se determinar a eficácia, a segurança e os resultados do Imatinibe associado a outros antileucêmicos.^{7,8}

Um outro estudo de fase II,⁹ com 181 doentes em fase de transformação de LMC, mostrou que o Imatinibe induz resposta hematológica em 82% dos casos, resposta esta mantida por pelo menos 4 semanas, em 69% destes. Comparativamente à dose de 400mg/dia, o Imatinibe na dose de 600mg/dia levou a maior resposta citogenética (28% *versus* 16%) e, durante 12 meses, maior duração de resposta (79% *versus* 57%), tempo livre de doença (67% *versus* 44%) e sobrevida global (78% *versus* 65%), sem observar-se aumento relevante da toxicidade.

A resistência ao Imatinibe observada nos estágios avançados da LMC também remete às seguintes questões, cujas respostas ainda não podem ser dadas: Qual o resultado terapêutico do Imatinibe associado a outros quimioterápicos? Qual o resultado do Imatinibe, se usado em doses mais elevadas?¹⁰

No relato dos resultados preliminares do primeiro estudo de fase III, com grupos randomizados de doentes de LMC em fase crônica, proposto pelo National Cancer Institute, nos Estados Unidos,¹¹ esses resultados são melhores para o Imatinibe em termos da resposta citogenética, do tempo livre de doença em 01 ano e de toxicidade terapêutica. Porém, somente nos próximos anos é que se poderá verificar se o grau de positividade da resposta citogenética ao Imatinibe corresponde a uma maior sobrevida do doente.¹² Um modelo hipotético que prevê a sobrevida a longo prazo de doentes de LMC em fase crônica resistentes ao IFN- α , e posteriormente tratados com Imatinibe, mostram que a sobrevida mediana estimada é maior naqueles que podem alcançar resposta citogenética *major*.¹³ Pelos distintos mecanismos de regulação imunológica e genética, o papel das remissões citogenéticas ainda não está claro, no presente, podendo ser os resultados a longo prazo e o significado prognóstico das remissões obtidas com o IFN- α diferentes daquelas obtidas com o Imatinibe.¹⁴

Mesmo assim, tem-se sugerido como *clinical trial* que a dose de Mesilato de Imatinibe seja duas vezes a dose padrão, para terapia inicial da LMC em fase crônica.¹⁵ Os resultados de um estudo¹⁶ com dois grupos de doentes de LMC em fase crônica, tratados respectivamente com 400mg/dia e 800mg/dia, mostraram que dose de 800mg/dia relacionou-se com uma maior porcentagem de resposta citogenética completa e resposta citogenética major, mas também com maior incidência de efeitos colaterais. Os mesmos resultados foram concomitantemente relatados.¹⁷

Um outro modelo hipotético do uso de Imatinibe nas três fases da LMC evidenciou, com base em um ano de seguimento, uma forte tendência de que ele seja associado a altas taxas de resposta e, conseqüentemente, altas taxas de sobrevida a longo prazo e aceitável custo por qualidade de vida ajustada por ano, quando comparado com Hidroxiuréia, na fase crônica, e com poliquimioterapia ou cuidados paliativos, nas fases de transformação e na fase blástica.¹⁸

Para a indicação do Mesilato de Imatinibe como terapia de primeira linha da LMC em fase crônica, persistem as seguintes dúvidas: sobrevida a longo prazo, dose ótima, efetividade da combinação com IFN- α e papel do TMO alogênico nos casos dos respondedores completos. Por conta de os benefícios a longo prazo do Mesilato de Imatinibe serem desconhecidos, o TMO alogênico permanece como o único tratamento curativo de LMC disponível em todo o mundo.¹⁹

O período de seguimento dos pacientes com LMC na fase crônica tratados com Imatinibe é ainda muito curto, para se concluir sobre a capacidade deste medicamento em prolongar a sobrevida dos doentes.²⁰

Um artigo de revisão²¹ alerta para perguntas ainda sem resposta: Como usar o Imatinibe em outros esquemas terapêuticos para a LMC em fase crônica? Qual a duração da resposta ao Imatinibe, nesta fase, e quais os possíveis efeitos colaterais tardios deste medicamento? Será o Imatinibe efetivo no caso de LMC recém diagnosticada ou o seu uso prejudicará a ação de qualquer outro esquema terapêutico subsequente, com base

em IFN- α ? O tratamento prévio com Imatinibe melhora ou prejudica os resultados de transplante de medula óssea alogênico? Já um outro artigo²² também aponta questões que ainda não podem ser respondidas: Pode o Imatinibe induzir remissão molecular prolongada? Pode este medicamento prolongar a sobrevida dos doentes, comparativamente a outros tratamentos medicamentosos? Doentes de LMC podem ser curados pelo Imatinibe?

A estas perguntas duas mais podem ser agregadas: Considerando-se a possibilidade de doentes de LMC em fase acelerada ou aguda que regridam para a fase crônica, a dose preconizada de Imatinibe seria mantida em 600mg/dia, ou seria ajustada para 400mg/dia? Nos casos de doentes que alcançam respostas citogenética e molecular completa, por quanto tempo o Imatinibe deverá ser mantido?

Um relato de caso²³ de resposta citogenética completa determinada por RQ-PCR, com ausência de RNAm de BCR-ABL em células da medula óssea e do sangue periférico seis meses após o uso de Imatinibe, em paciente de LMC em fase crônica recaída após transplante autogênico de medula óssea, aponta para a necessidade de estudos com um maior número de doentes e maior período de acompanhamento para que se determine a importância prognóstica da remissão molecular ao Imatinibe. Também, questiona se este poderá ser suspenso após essa remissão, ficando o doente sendo monitorado por exames de RQ-PCR para RNAm de BCR-ABL; e alerta para o custo do tratamento com Imatinibe e o risco inerente de resistência a ele.

Estudos têm demonstrado os mecanismos de resistência leucêmica ao Mesilato de Imatinibe, ressaltando-se a necessidade de seu uso ser associado a outros agentes antineoplásicos.²⁴⁻²⁷ Mutações ABL não são restritas à fase acelerada da LMC e mutações podem ocorrer previamente ao uso de Imatinibe, como um provável segundo evento mutacional no curso da LMC, causa de resistência a esse medicamento que precisa ser contornada.^{26,27}

Em um estudo que incluiu 300 doentes de LMC em fase crônica resistente ao IFN- α ou avançada,²⁸ o Imatinibe foi dado como

efetivo, embora todos os 55 doentes que obtiveram resposta citogenética completa também apresentavam BCR-ABL positivo ao exame de RT-PCR, após um tempo médio de 1,3 anos de acompanhamento. Os autores concluíram que este método deve ser o de escolha para a monitoração da resposta terapêutica ao Imatinibe. Também, que em pacientes em recaída, as células leucêmicas resistentes ao Imatinibe têm a atividade do BCR-ABL restaurada, o que sugere que a oncoproteína quimérica permaneça como um alvo potencial.

Experimento sobre a resistência *in vitro* já havia mostrado o mecanismo de superexpressão da proteína BCR/ABL intermediado por amplificação gênica,²⁹ como já se sabia que a resistência ao Imatinibe pode ser multifatorial: por superexpressão da proteína BCR/ABL; por amplificação deste oncogene; por metabolismo alterado do Imatinibe; e por mecanismo de transporte.³⁰

Além desses, outros mecanismos de resistência *in vitro* ao Imatinibe outros também já haviam sido identificados, como a Resistência a Múltiplas Drogas (MDR) pela Glicoproteína P (Pgp) e mutações compensatórias por outros genes.³¹ Por outro lado, também já se sabia que o mecanismo de resistência *in vivo* ao Imatinibe é causado pelo Ácido Alfa-1-Glicoproteína (AGP), uma proteína plasmática que não é encontrada nas células leucêmicas, mas, sim, no plasma de murinos.³²

A capacidade para avaliar a atividade do Imatinibe em diferentes linhas celulares e para distinguir entre o tipo primitivo e o mutado, quanto ao Bcr-Abl, sugere um potencial do teste de medição da fosforilação deste gene também em células originais de LMC. Além do mais, isso facilitará a identificação de inibidores do Bcr-Abl mutado resistente ao Imatinibe.³³

A questão da resistência é mais do que relevante, a espelhar-se em que quase todos pacientes com leucemia pró-mielocítica respondem ao ácido trans-retinóico, porém resistência se desenvolve, através da mutação do RAR alfa. Em analogia ao tratamento da AIDS, coquetéis de drogas - cada uma com um mecanismo diferente de ação - pode ser

mais efetivo em induzir uma remissão na fase agudizada da LMC.³⁴

O Imatinibe é bem tolerado e induz remissão, mas não se sabe ainda durante quanto tempo. Assim, seria razoável iniciar-se com ele o tratamento de LMC em fase crônica até encontrar um doador HLA compatível? Como a capacidade de o Mesilato de Imatinibe prolongar a sobrevida dos doentes de LMC, comparativamente a IFN- α , ainda não foi estabelecida, o transplante de medula óssea (TMO) alogênico deve continuar a ser indicado em doentes selecionados.³⁵ Como o Mesilato de Imatinibe é bem tolerado, discute-se a possibilidade de ser combinado a outros agentes antileucêmicos para tratar a LMC em fase crônica resistente a IFN- α ou para otimizar o *status* da doença antes do TMO. Também, é necessário a avaliação da resposta citogenética por método mais sensível, isto é, a PCR, vez que os respondedores completos ao Mesilato de Imatinibe podem ter doença residual e necessitarão de terapia contínua.^{28,35-37}

Um relato de caso de recaída de LMC pós-transplante de medula óssea e sem benefício verificado com a infusão de linfócitos (DLI) mostrou uma rápida resposta hematológica completa e restauração também completa da hematopoese a partir de célula do doador (100% de metáfases 46 XX) alcançada após 06 meses de terapia com Imatinibe na dose de 400mg/dia. Mesmo assim, exames por RT-PCR ainda detectavam baixos níveis de transcripts BCR-ABL no sangue periférico.³⁸

Já se estabeleceu que os resultados do transplante de medula óssea aparentado e de IFN- α são iguais, em 10 dez anos, nos casos de baixo risco de LMC em fase crônica. Em assim sendo, deve ser dado ao doente (com LMC de baixo risco) o direito de compartilhar da escolha terapêutica, entre esses dois métodos. Inclusive deve-se informá-lo de que a mortalidade do transplante de medula óssea entre aparentados é abaixo de 20%, entre doentes jovens, e de 20% a 40%, entre doentes com mais de 50 anos de idade.³⁹

Quanto à toxicidade do Imatinibe, relatos de casos vêm sendo feitos, como os de graves manifestações de edema cerebral⁴⁰ e de reação cutânea.^{4,41-43} Dois casos de edema

cerebral foram descritos, sendo que um deles evoluiu para o óbito, confirmando-se o edema à necropsia. A fisiopatologia deste efeito colateral permanece desconhecida, embora se cogite de que o medicamento possa agir na inibição do receptor do *platelet-derived growth factor* (PDGF). Já o acometimento cutâneo, relatado em três casos, caracterizou-se por dermatite esfoliativa em um caso, *rash* persistente e progressivo no outro, e urticária grave no terceiro, acompanhada de febre e hipotensão. Neste terceiro caso, edema palpebral e facial se fizeram presentes, porém sem edema laringeo nem broncoespasmo. Em um quarto caso, a reação cutânea constituiu-se de pustulose exantematosa generalizada e aguda. A reação cutânea ao STI-571 parece ser dependente da dose, significando isso que se deve mais ao efeito farmacológico deste medicamento do que a uma reação de hipersensibilidade do indivíduo.

O *rash* cutâneo, do tipo eritema máculo-papular pruriginoso, de grau variável de I a IV, observado em 18 entre 145 doentes de LMC sob o uso do Mesilato de Imatinibe, foi estudado histopatologicamente em 12 deles:⁴⁴ as biopsias demonstraram reação de hipersensibilidade induzida por medicamento. Em 08 doentes, o *rash* foi suficiente para indicar a suspensão do Imatinibe, cuja tomada voltou após a resolução da reação cutânea ou após a redução da dose deste medicamento - exceto em 01 caso, em que ele teve de ser definitivamente suspenso e o doente excluído do estudo. Como medicação sintomática, esteróides foram utilizados em 09 e antipruriginoso em 03 doentes; e, em 10 casos, a reação resolveu-se a despeito da continuidade do uso de Imatinibe. De vários fatores considerados, o único estatisticamente significativo foi o de ser mais freqüente entre mulheres do que entre homens ($p=0,02$). Embora *rashes* cutâneos não sejam incomuns em doentes sob o uso do Mesilato de Imatinibe, eles são auto-limitados, apesar do que podem levar à suspensão deste medicamento, de forma temporária ou, menos freqüentemente, definitiva.

Chama a atenção que, de 147 doentes incluídos no Acesso Expandido, na Argentina, o Imatinibe tenha sido suspenso, por conta de toxicidade grave, em 21 deles (sendo que

17 encontravam-se ou em fase de transformação ou em crise blástica).⁴⁵ Os efeitos colaterais observados foram toxicidade hematológica, edema, náusea, vômitos e *rash* cutâneo.

Por fim, pacientes que exibem 50% ou menos de celularidade da medula óssea mostram uma maior probabilidade de resposta citogenética ao Imatinibe ($p=0,04$).⁴⁶ Porém, esta resposta não é associada a nenhum dos seguintes achados: aplasia medular, normalização da relação mielóide/eritróide, hiperplasia eritróide relativa, resolução da fibrose reticulínica ou redução do número e normalização morfológica dos megacariócitos. Esses achados no exame da medula óssea ocorrem independentemente da resposta citogenética ao Imatinibe, parecendo que este medicamento atua na diferenciação das células precursoras e leva a hematopoese de células Philadelphia-positivo a exibir padrões da hematopoese normal.

A indicação do Mesilato de Imatinibe é restrita a indivíduos adultos. Tanto o FDA⁴⁷ como a *The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products* (EMA)⁴⁸ aprovaram o Imatinibe no tratamento do paciente adulto com LMC, com base nas respostas hematológica e citogenética observadas e ressaltando a necessidade de se acompanhar os estudos em andamento para o estabelecimento de resultados de sobrevida dos doentes: *tratamento de doentes adultos de leucemia mielóide crônica em fase crônica com cromossoma Philadelphia (bcr-abl) positivo após falha da terapia com Interferon-alfa, ou em fase acelerada ou em crise blástica*. A EMA,⁴⁸ em novembro de 2001, condicionou a autorização à apresentação de todos os resultados, primários e secundários, dos estudos com término previsto para dezembro de 2001, 30 de abril de 2002, 31 de julho de 2002, dezembro de 2002 e, relativo ao uso de Imatinibe por crianças, 31 de dezembro de 2003. Na Inglaterra,⁴⁹ o Imatinibe foi inicialmente, em 2001, aprovado pelo *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) apenas para o tratamento de adulto com Leucemia Mielóide Crônica em fase de transformação; e, recentemente, este instituto britânico deliberou sobre o uso deste medicamento também para o tratamento de adulto com

Leucemia Mielóide Crônica em fase blástica ou em fase crônica com cromossoma Philadelphia (bcr-abl) positivo, por intolerância ou resistência ao IFN- α , em todos os casos sem uso prévio de Imatinibe. Seguindo-se a esta decisão, o NICE manifesta que "*It is strongly advised that a national registry would provide valuable information on longer-term effectiveness of imatinib treatment. It is also strongly recommended that data collection from original registration studies should be continued in order to: investigate the comparative long-term efficacy of imatinib in terms of quality of life and survival for all phases of CML; elucidate further the relationship between response rates (HR and CR) and long-term survival with a range of treatments in all phases of CML; and investigate the adverse effects and potential for the development of treatment resistance of long-term imatinib use.*"

Encontra-se em curso o Protocolo 103 *Phase I Study in Children with Refractory/Relapsed Ph+ Leukemias* pelo COG (*Children's Oncology Group*) que deverá ser concluído no final do ano 2002. Outro estudo com doentes pediátricos, de fase II, está em curso nos EUA (COG, financiado pelo *National Cancer Institute*), com final previsto para 31 de dezembro de 2003.⁴⁸

No Brasil, o uso do Imatinibe na população pediátrica ainda não foi discutido, no âmbito da Comissão Nacional de Ética na Pesquisa (CONEP), do Conselho Nacional de Saúde. Sabe-se que uma comissão de ética na população pediátrica é muito mais rigorosa do que na população adulta. De fato, os Comitês de Ética em Pesquisa só aceitam estudos na população pediátrica após a conclusão dos estudos em adultos, salvo se a indicação terapêutica for exclusiva para esse grupo.

A segurança e a eficácia do Mesilato de Imatinibe em pacientes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas, e sequer ainda se definiu a dose adequada deste medicamento para o doente não adulto.⁵⁰⁻⁵²

CONCLUSÕES

As seguintes conclusões podem ser tiradas dos dados de literatura antes apresentados:

a) O Mesilato de Imatinibe é um medicamento anti-LMC de fácil tomada e de baixa incidência de efeitos colaterais graves.

b) O seu uso é indicado nos casos de fase de transformação de LMC e de doentes de LMC em fase crônica resistentes ou intensamente intolerantes a IFN- α .

c) As respostas são fugazes, com impacto mínimo na sobrevida, quando se considera os resultados do tratamento com Imatinibe nos doentes de LMC em fase blástica, razão por que pesquisas devem buscar estabelecer que resultado se obtém com a associação de outros agentes antineoplásicos a este medicamento.

d) A utilização de Imatinibe para tratamento de primeira linha da LMC em fase crônica continua experimental.

e) Os estudos sobre a resistência ao Imatinibe em casos de LMC em fase crônica apontam para a necessidade de se desenvolver experimentos sobre os resultados que podem ser obtidos com a combinação deste medicamento e outros agentes antineoplásicos.

f) O transplante de medula óssea alogênico continua sendo o único tratamento curativo da LMC.

g) O Mesilato de Imatinibe ainda não está suficientemente testado entre crianças e adolescentes para poder ser incluído no arsenal terapêutico de doentes desta faixa etária.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hasford J, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treatment with interferon alpha. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(11):850-8.
2. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg AS. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 2440-1.
3. Bonifazi F, et al. Chronic myeloid leukemia and interferon- α : a study of complete cytogenetic responders. *Blood* 2001;98(10):3074-81.
4. Druker BJ, et al. Efficacy and safety of specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344(14):1031-7.
5. Gleevec more effective for treating CML than initially thought. *Reuters Medical News for the Professional* 2001 Jun 28.
6. Cancer resistance to gleevec caused by reactivation of BCR-ABL gene. *Reuters Medical News for the Professional* 2001 Jun 21.
7. Sawers CL, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002;99(10):3530-9.
8. Kantarjian HM, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002;99(10):3547-53.
9. Talpaz M, et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99(6):1928-36.
10. Gorre ME, Mohammed M, Ellwood K, Hsu N, Paquette R, Rao PN, et al. Clinical resistance to STI-571 cancer therapy caused by BCR-ABL gene mutation or amplification. *Science* 2001;293(5531):876-80.
11. National Cancer Institute (US). PHASE III randomized study of STI571 vs interferon alfa and cytarabine in patients with newly diagnosed, previously untreated, Philadelphia chromosome positive, chronic phase chronic myelogenous leukemia. *CancerNet, PDQ® Citation, Clinical Trial Line*; 2001.
12. Druker B. Gleevec (Imatinib) appears superior to interferon plus cytarabine as front-line therapy in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; 2002.
13. Schrover RJ, et al. Prognosis of patients with CML in chronic phase post interferon-alpha therapy treated with imatinib - a survival model [abstract 2649]. *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; 2002.
14. Burchert A, et al. Interferon-alpha, but not STI571-induced remissions from chronic myelogenous leukemia is associated with a myeloblastin-specific cytotoxic T-cell response potentially via induction of myeloblastin expression in monocytes [abstract 1093]. *Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology*; 2002.
15. O'Brien S. New data suggest twice the standard dose of gleevec (imatinib) may be even more effective as initial therapy for patients with chronic myeloid leukemia. *Proceedings of the*

- 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
16. Kantarjian H, et al. High rates of early major and complete cytogenetic responses with imatinib mesylate therapy given at 400mg or 800mg orally daily in patients newly diagnosed Philadelphia-positive chromosome chronic myeloid leukemia in chronic phase (Phi+CML-CP) [abstract 1043]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 17. Cortes JE, et al. High-dose imatinib mesylate (STI571, Gleevec) in patients with chronic myeloid leukemia (CML) resistant or intolerant to interferon-alpha (IFN) [abstract 1044]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 18. Warren E, et al. The clinical and cost effectiveness of imatinib (Glivec, STI571) for chronic myeloid leukaemia (CML) [abstract 1094]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 19. Mocharnuck RS. Imatinib (STI571) in treatment-naive CML. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 20. Júnia VM. Inviting leukemic cells to waltz with the devil. *Nature Med* 2001;(7)2:156-7.
 21. Savage DG, Antman KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346(9):683-93.
 22. Goldman J. Implications of imatinib mesylate for hematopoietic stem cell transplantation. *Semin Hematol* 2001;38(3 Suppl 8):28-34.
 23. Barbany G, et al. Complete molecular remission in chronic myelogenous leukemia after imatinib therapy. *N Engl J Med* 2002;347(7):539-40.
 24. Peck P. Two months quantitative RT-PCR predicts cytogenetic resistance chronic phase CML. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 25. Rumiana B, Zhivko Z, Hideki O. Decrease of resistance to imatinib in leukaemia [letter]. *Lancet* 2002;359(9319):1776-7.
 26. Roche-Lestienne C, et al. Several types of mutations of the Abl gene can be found in chronic myeloid leukemia patients resistant to STI571, and they can pre-exist to the onset of treatment. *Blood* 2002;100(3):1014-8.
 27. Luzzatto L, Melo JV. Acquired resistance to imatinib mesylate: selection por pre-exist mutant cells [letter]. *Blood* 2002;100(3):1105-6.
 28. Hochhaus A, et al. Interim analysis of imatinib treatment in 300 patients with chronic myeloide leukemia (CML): evaluation of response and resistance [abstract 1045]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 29. Le Coutre P, et al. Induction of resistance to the abelson inhibitor STI571 in human leukemic cells through gene amplification. *Blood* 2000;(95):1758-66.
 30. Weisberg E, et al. Mechanisms of resistance to the ABL tyrosine kinase inhibitor STI571 in BCR/ABL-transformed hematopoietic cell lines. *Blood* 2000;(95):3498-505.
 31. Mahon FX, et al. Selection and characterization of BCR-ABL positive cell lines with differential sensitivity to the tyrosine kinase inhibitor STI571: diverse mechanisms of resistance. *Blood* 2000;(96):1070-9.
 32. Gambacorti-Passerini C, et al. Role of alpha1 acid glycoprotein in vivo resistance of human BCR-ABL (+) leukemic cells to ABL inhibitor STI571. *J Natl Cancer Inst* 2000;(92):1641-50.
 33. Mestan J, et al. Quantitative analysis pf Bcr-Abl kinase inhibition by imatinib in cells [abstract 1091]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 34. McCormick F. New-age drug meets resistance. *Nature* 2001;(412):281-2.
 35. Goldman JM, Druker BJ. Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001;98(7):2039-42.
 36. Ask the experts on mismatched unrelated donor (MUD) bone marrow transplantation (BMT) in patient with chronic myelocytic leukemia (CML)? Available from: <http://www.medscape.com>
 37. MacLennan A. Promising results for imatinib In chronic myelogenous leukaemia. Available from: www.docguide.com [comment for Kantarjian H, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. In: *N Engl J Med* 2002;346(9):645-52].
 38. Olavarria E, et al. Imatinib mesylate (STI571) in the treatment of relapse of chronic myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2002;99(10):3861-2.
 39. Kantarjian H, et al. Chronic myelogenous leukemia: disease biology and current and future therapeutic strategies. *Hematology* 2000 -

- American Society of Hematology, Education Program Book; 2000 Dec 1-5; San Francisco, California. 2000. p. 90-109.
40. Ebnöether M, Stentoft J, Ford J, Buhl L, Gratwohl A. Cerebral oedema as a possible complications of treatment with imatinib. *Lancet* 2002;359(9319):1751-2.
 41. Brouard M, Saurat J-H. Cutaneous reactions to STI571. *N Engl J Med* 2001;345(8):618-9.
 42. Druker BJ, et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-42.
 43. Schlaifer D, et al. Severe urticaria and edema reaction after STI-571 treatment [abstract 12634]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 44. Stone R. Skin reactions to imatinib mesylate (STI-571) in patients with chronic myeloid leukemia (CML): clinical features and histopathology [abstract 592]. Proceedings of the 43th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2001.
 45. Rendo P, et al. Imatinib (STI571) in the treatment of chronic myeloid leukemia (CML), in chronic, accelerated and blastic phases. Results of expanded access program in Argentina [abstract 1092]. Proceedings of the 38th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology; 2002.
 46. Hasserjian RP, et al. STI571 (imatinib mesylate) reduces bone marrow cellularity and normalizes morphologic features irrespective of cytogenetic response. *Am J Clin Pathol* 2002;117(3):360-7.
 47. Food and Drug Administration (US). Available from: <http://www.fda.gov>
 48. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Evaluation of Medicines for Human Health. Available from: <http://www.emea.eu.int>
 49. National Institute for Clinical Excellence (UK). Available from: <http://www.nice.org.uk>
 50. Jones GR, Johnson FL, Rosamilia M, Druker BJ. Activity and safety of gleevec (STI571), a bcr-abl tyrosine kinase inhibitor in children with Philadelphia chromosome-positive leukemias [abstract 2475, poster board session 460-III]. Proceedings of the 43th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2001.
 51. Hashimoto H, Kurosu H, Kiyomasu T, Shibata M, Akiyama Y. Low dose STI571 (100mg/day) induced rapid hematological response in a pediatric chronic myeloid leukemia patient with interferon-associated massive proteinuria [abstract 4768]. Proceedings of the 43th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2001.
 52. Champagne MA, Hershon L, Rosamilia M, Capedeville R, Bernstein ML. STI571 in the treatment of pediatric Philadelphia (Ph+) chromosome-positive leukemia: a Children's Oncology Group Phase I Study (P-9973) [abstract 578]. Proceedings of the 43th Annual Meeting of the American Society of Hematology; 2001. Available from: asco/meetings_education/2001posters/pediatric/1466/main.html