

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA,
NÃO RESPONSIVOS AOS INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE, QUE REALIZARAM O
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO

Franceli Ramos Carvalho

Porto Alegre, junho de 2014.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA,
NÃO RESPONSIVOS AOS INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE, QUE REALIZARAM O
TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO

Trabalho apresentado como requisito parcial para aprovação na Disciplina de Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Aluno: Franceli Ramos Carvalho

Professor Orientador: Diogo André Pilger

Co-orientador: Joice Zuckermann

Porto Alegre, junho de 2014.

Este artigo foi elaborado segundo as normas da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (Anexo I) na qualidade de “Artigo Original”. A versão em língua inglesa será elaborada após as correções e sugestões da banca revisora do artigo.

CARACTERIZAÇÃO DE PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA, NÃO RESPONSIVOS AOS INIBIDORES DA TIROSINO QUINASE, QUE REALIZARAM O TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS ALOGÊNICO

Franceli Ramos Carvalho¹, Joice Zuckermann², Alessandra Paz³, Gustavo Fischer³, Liane Esteves Daudt³, Lisandra Della Costa Rigoni³, Lúcia Mariano da Rocha Silla³, Diogo André Pilger¹

¹ Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil

² Serviço de Farmácia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

³ Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil

Resumo

Introdução: Os inibidores da tirosino quinase (ITQ) foram os primeiros medicamentos para LMC utilizando como terapia-alvo uma molécula de sinalização intracelular. A não resposta ao uso dos ITQ é reconhecida como um problema importante e o transplante de células-tronco hematopóéticas (TCTH) alogênico continua a ser a única opção que leva à remissão molecular.

Objetivos: Caracterizar pacientes portadores de LMC não responsivos ao tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração e que realizaram o TCTH e descrever os principais motivos associados a esta falha.

Métodos: Foram analisados 21 pacientes com diagnóstico de LMC que realizaram o TCTH alogênico com uso prévio de ITQ de primeira e/ou segunda geração.

Resultados: A população era composta por 52,4% de pacientes masculinos, na faixa etária entre 21 a 40 anos e 85,7% estavam na fase crônica da doença no momento do diagnóstico; 61,9% dos pacientes apresentaram adesão ao tratamento durante o uso dos ITQ e 42,8% dos pacientes foram negativos para presença de mutação T315I. Do total, 13 pacientes apresentaram resistência e 8 pacientes intolerância aos ITQ. Foram realizados de 1 a 3 TCTH alogênicos por ano, 10 aparentados e mais da metade dos pacientes (11) foram a óbito, sendo 6 devido a falha na pega do enxerto. A maioria dos pacientes que não foram a óbito encontrava-se na fase crônica da doença no momento da realização do TCTH. Houve equivalência no resultado na relação da presença de resistência ou intolerância com os óbitos.

Conclusão: Este trabalho demonstrou que a presença de resistência e intolerância são fatores que contribuem para a não responsividade aos ITQ, bem como a importância da adesão ao tratamento e o risco relacionado à fase da LMC na realização do TCTH.

Palavras- chave: LMC, ITQ, TCTH alogênico, resistência, intolerância.

Autor correspondente:

Diogo André Pilger

Departamento de Análises, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Avenida Ipiranga, 2752, sala 304E, Porto Alegre, RS, Brasil. CEP 90.610-000

E-mail: diogo.pilger@ufrgs.br

Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa caracterizada, em sua grande maioria dos casos, pela presença do cromossomo *Philadelphia (Ph)*, resultante da translocação do oncogene ABL no cromossomo 9 e o gene BCL no cromossomo 22 t(9;22)(q34;q11). Esta anomalia cromossomal leva a produção de uma proteína híbrida com atividade aumentada da enzima tirosino quinase, responsável pela proliferação das células tumorais.

Existem diversos tratamentos disponíveis para a LMC, dentre os quais a utilização de hidroxiuréia, interferon- α , inibidores da tirosino quinase (ITQ) e transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) alogênico, sendo este último, o único curativo para esta doença. ⁽¹⁾

Os ITQ foram os primeiros tratamentos para LMC utilizando como terapia-alvo uma molécula de sinalização intracelular. Basicamente, visam reestabelecer as funções normais de proliferação celular. ⁽²⁾ O mesilato de imatinibe (Gleevec[®]; Novartis, Basel, Switzerland), primeiro inibidor da tirosino quinase aprovado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 2001, atualmente, é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da LMC. ⁽¹⁾ Induz uma remissão hematológica em 99% dos pacientes e citogenética em 74% após 12 meses de tratamento. ⁽³⁾ A competição com o receptor celular de ATP do domínio tirosino quinase de ABL impede a habilidade deste cromossomo em transferir grupos fosfato de ATP e resíduos de tirosina fosforilada, o que previne a transdução de sinais de energia necessários para a proliferação celular e apoptose. Este medicamento inibe também os receptores da tirosino quinase para o fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGF), o fator estimulante das células germinativas pluripotentes (SCF), o KIT, e inibe os eventos celulares mediados pelos PDGF e SCF, mas não inibe outras tirosino quinases como as presentes na mutação T315I de ABL e as da família Src. ⁽⁴⁾

O dasatinibe (Sprycel[®], Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, USA) e o nilotinibe (Tasigna[®], Novartis, Basel, Switzerland), ITQ de segunda geração, foram desenvolvidos em resposta a pacientes que não alcançavam uma remissão hematológica e citogenética adequada, especialmente pela presença de alterações moleculares adicionais além da t(9;22), superexpressão do gene BCR-ABL ou eliminação do fármaco pela célula leucêmica. ⁽⁵⁾ O dasatinibe possui 325 vezes maior potência *in vitro* em comparação ao imatinibe e difere por inibir as formas ativas e inativas da enzima e múltiplos alvos, sendo ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao imatinibe, com exceção da T315I. ^(6, 7) O nilotinibe também inibe o c-KIT e o PDGFR, mas, assim como o dasatinibe, não inibe o domínio de mutação T315I do gene BCR-ABL. ⁽⁸⁾ Estudos recentes de longo prazo demonstram que nilotinibe apresenta uma taxa significativamente maior de resposta molecular e citogenética em

comparação com imatinibe e que o dasatinibe demonstrou uma taxa maior que o imatinibe considerando somente a resposta molecular. ^(8, 9)

No entanto, apesar dos ITQ induzirem respostas citogenéticas na maioria dos pacientes, o surgimento de resistência ou intolerância ao tratamento foi reconhecida como um problema importante no tratamento da LMC. ^(10, 11) Uma minoria de pacientes com LMC em fase crônica e uma proporção substancial em fase acelerada e crise blástica são inicialmente refratários ao imatinibe ou perdem a sensibilidade ao longo do tempo ou podem, ainda, não tolerar os efeitos colaterais do tratamento (toxicidade). Resistência à terapêutica do imatinibe é observada em cerca de 10-15% dos pacientes e pode ser classificada como primária ou secundária, de acordo com o tempo de aparecimento. A resistência primária (intrínseca) é uma falta de eficácia, desde o início do tratamento com imatinibe e a resistência secundária (adquirida) é definida como uma resposta inicial seguida por uma perda de eficácia com o tempo de exposição ao medicamento. ⁽¹²⁾ Mutações no domínio do gene BCR-ABL são descritos em 42-90% dos pacientes com resistência aos ITQ. Pacientes que possuem resistência ao imatinibe têm maior probabilidade de desenvolver mutações adicionais associadas à resistência à segunda geração de ITQ, tornando-se, então, inevitavelmente necessário a realização do TCTH alogênico. ^(13, 14)

A falta de adesão dos pacientes aos ITQ é um problema importante no manejo da LMC já que pelo menos 30% dos pacientes não aderem ao tratamento, apesar dos benefícios clínicos significativos associados. Vários estudos em diferentes condições de doenças crônicas têm demonstrado que a má adesão é comum e claramente contribui para piores resultados clínicos. ^(10, 11)

O uso pré-TCTH de ITQ de primeira e segunda geração permite que os pacientes em fase acelerada ou crise blástica, que anteriormente não teriam sobrevivido para se beneficiar do transplante, pudessem se tornar candidatos ao procedimento. ⁽¹⁴⁾ O TCTH alogênico continua a ser o único tratamento disponível que leva a remissão molecular, a longo prazo, na maioria dos casos. Contudo, a morbidade relacionada ao tratamento pós transplante e mortalidade associada à toxicidade dos medicamentos, além do desenvolvimento de Doença do Enxerto contra o Hospedeiro (DECH) continuam a ser um grande desafio neste procedimento. ^(15, 16)

O objetivo do presente trabalho é caracterizar os pacientes portadores de LMC que realizaram o TCTH alogênico devido a não responsividade ao tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração e descrever os principais motivos associados a esta falha.

Método

População

Trata-se de um estudo retrospectivo, descritivo, que incluiu a análise dos prontuários de 21 pacientes com diagnóstico de LMC, em qualquer fase da doença (crônica, acelerada ou aguda) que realizaram o TCTH alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2005 a maio de 2014 e que tenham realizado o uso prévio de ITQ de primeira e/ou segunda geração. Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos e que não foram responsivos ao tratamento com os ITQ. Foram excluídos do estudo pacientes que não fizeram o uso de ITQ previamente ou que ainda não realizaram o TCTH. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre através do número 140115.

Resultados

A população foi composta por 21 pacientes, em sua maioria do sexo masculino (52,4%), brancos (90,5%) e procedentes do interior do Estado do Rio Grande do Sul (57,2%). Grande parte da população analisada possuía ensino fundamental incompleto (38,1%). A principal faixa etária ao diagnóstico da LMC foi de 21-40 anos (61,9%), sendo que a maioria dos pacientes encontrava-se na fase crônica da doença (85,7%). (Tabela 1)

Tabela 1: Características gerais dos 21 pacientes com LMC tratados previamente com os ITQ e que realizaram o TCTH alogênico

Variável	%
Sexo	
Feminino	47,6
Masculino	52,4
Cor	
Branco	90,5
Negro	9,5
Procedência	
Porto Alegre e região metropolitana	33,3
Interior do Rio Grande do Sul	57,2
Outras localidades	9,5
Escolaridade	
Ensino Fundamental Incompleto	38,1
Ensino Fundamental Completo	23,8
Ensino Médio Incompleto	14,3
Ensino Médio Completo	19,0
Ensino Superior Incompleto	4,8
Idade de Diagnóstico da LMC	
< 21 anos	4,8
21-40 anos	61,9
41-60 anos	33,3

Fase da LMC ao Diagnóstico

Fase Crônica	85,7
Fase Acelerada	9,5
Fase Blástica	4,8

LMC- Leucemia Mielóide Crônica;

A adesão ao tratamento e resistência pela presença da mutação T315I também foram avaliadas. A adesão ao tratamento estava descrita pela equipe médica durante a consulta ou equipe farmacêutica no momento da dispensação do medicamento; 61,9% dos pacientes apresentaram adesão ao tratamento durante o uso dos ITQ (primeira e segunda geração), 28,6% não possuíram uma boa adesão ao tratamento e para 9,5% dos pacientes esta informação não estava disponível em seus prontuários. Na avaliação da resistência molecular aos ITQ, 42,8% dos pacientes foram negativos para a presença da mutação T315I enquanto que 4,8% dos pacientes tiveram positividade para pesquisa desta mutação; Em 52,4% dos pacientes não houve pesquisa da mutação ou esta informação não estava disponível nos prontuários dos pacientes. Entretanto, ressalta-se que estão incluídos neste grupo os pacientes com diagnóstico de LMC anteriores a possibilidade de solicitação da avaliação molecular, o que justifica o grande número de pacientes sem esta informação. (Tabela 2)

Tabela 2: Adesão ao tratamento e presença de mutação nos 21 pacientes portadores de LMC e que fizeram o uso dos ITQ

Fator	% Pacientes
Adesão ao tratamento	
Sim	61,9
Não	28,6
Não informado	9,5
Presença de mutação	
Negativo para mutação T315I	42,8
Positivo para mutação T315I	4,8
Não realizado ou não informado	52,4

O tempo de uso dos ITQ por paciente demonstrou que o tempo mínimo de utilização dos ITQ antes do TCTH foi de 6 meses (paciente 3) e o tempo máximo de 9 anos e 4 meses (paciente 20) demonstrando que houve uma grande variabilidade no tempo de uso de cada um dos ITQ. (Gráfico 1) Sete pacientes fizeram uso de ITQ de primeira geração (pacientes 1, 2, 3, 4, 5, 6 e 17), não vindo a utilizar um de segunda geração posteriormente. Os seis primeiros pacientes utilizaram somente o imatinibe, pois este era o ITQ disponibilizado na época do seu tratamento. O paciente 17 é o único portador da mutação T315I. É possível observar ainda que não há uma

padronização na sequência de uso dos ITQ de segunda geração; alguns pacientes utilizaram em sequência ao imatinibe, o dasatinibe, e outros, o nilotinibe. Isto se deve, principalmente, à disponibilidade do medicamento no momento do tratamento ou ainda às condições clínicas do paciente. Os principais motivos associados à mudança de um ITQ de primeira geração para um ITQ de segunda geração ou a decisão da realização do TCTH (no caso dos 7 pacientes que fizeram o uso apenas do ITQ de primeira geração) foi a presença de resistência (12 pacientes) ou de intolerância aos ITQ (9 pacientes). Dos pacientes que apresentaram resistência aos ITQ, 4 destes possuíam resistência intrínseca, enquanto 8 tiveram resistência adquirida. Oito pacientes apresentaram intolerância ao tratamento, sendo 7 por toxicidade hematológica e 1 paciente por toxicidade não hematológica (hepatotoxicidade). (Gráfico 2)

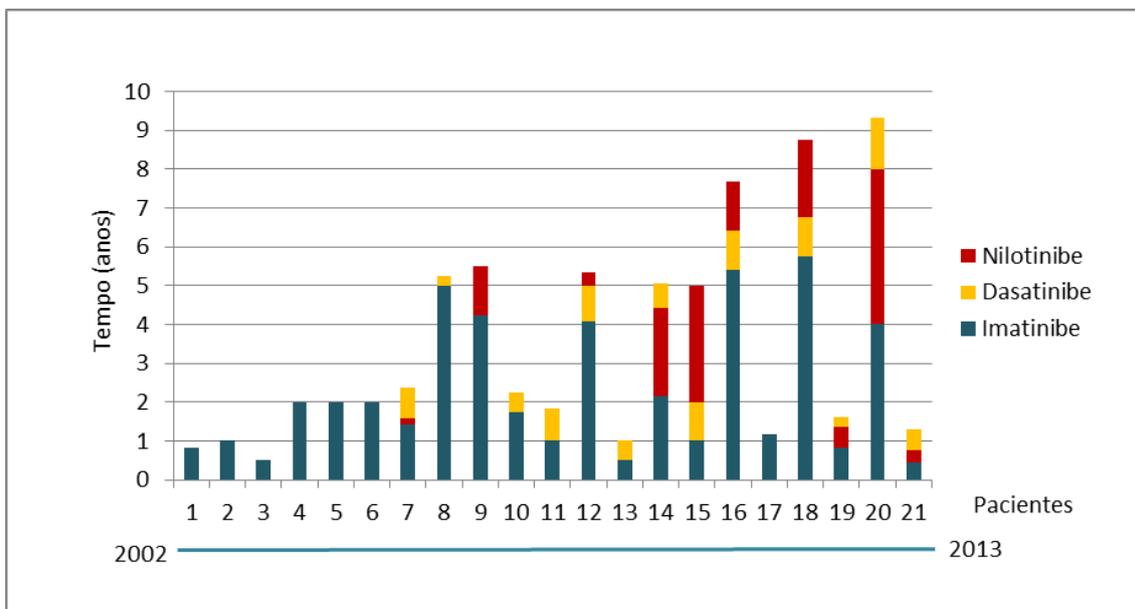


Gráfico 1: Tempo de uso dos ITQ de primeira (Imatinibe) e segunda geração (Dasatinibe e Nilotinibe) por paciente. Os pacientes estão numerados respeitando a ordem do início do seu tratamento, entre 2002 a 2013.

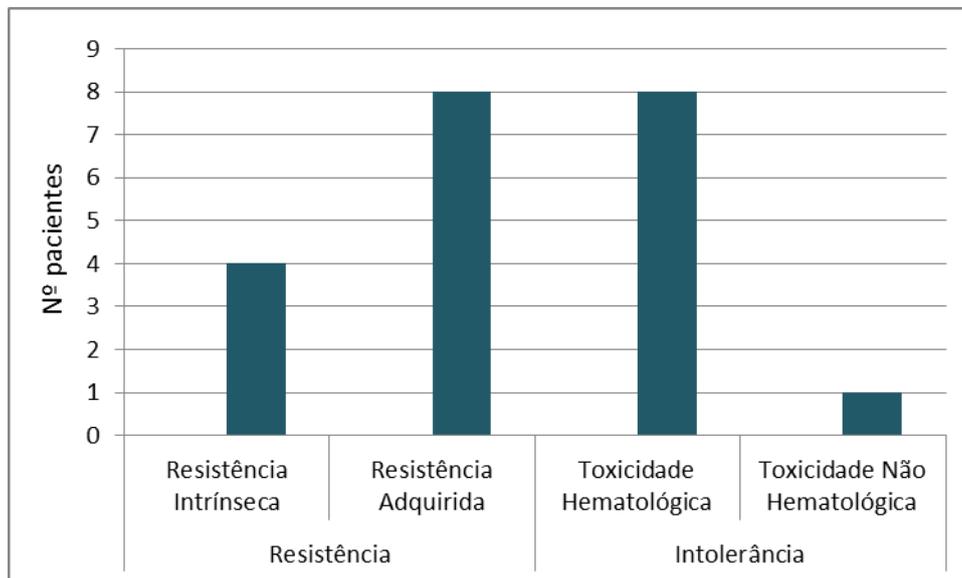


Gráfico 2: Distribuição dos tipos de resistências e intolerâncias presentes nos pacientes durante o tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração.

Foram realizados de 1 a 3 TCTH alogênicos por ano no período de 2005 a 2014 em pacientes não responsivos ao tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração. Quanto à fase da LMC no momento da realização do TCTH, 11 pacientes estavam na fase crônica, 6 pacientes na fase acelerada e 4 pacientes na fase blástica. Dos 21 TCTH realizados, 10 foram aparentados e todos os doadores eram irmãos dos pacientes. Mais da metade dos pacientes (11) foram a óbito, sendo 9 nos 6 primeiros meses após TCTH. Do total, 6 pacientes foram a óbito devido a falha na pega do enxerto e 5 pacientes devido a demais complicações como acidente vascular cerebral (1), insuficiência renal crônica(1), insuficiência respiratória (1) e sepse (2). Quanto aos pacientes vivos após TCTH (10), 3 realizaram o transplante há menos de 1 ano, 4 entre 1 - 5 anos e 3 entre 5- 10 anos. (Tabela 3)

Tabela 3: Realização do TCTH alogênico nos 21 pacientes portadores de LMC e não responsivos aos ITQ

Variáveis	Número de Pacientes
Ano realização do TCTH	
2005	2
2006	3
2007	1
2008	2
2009	2
2010	3
2011	3
2012	1
2013	1
2014	3
Fase da LMC	
Fase Crônica	11
Fase Acelerada	6
Fase Blástica	4
TCTH Alogênico	
Aparentado	10
Não aparentado	11
Óbito	
0-6 meses pós TCTH	9
7-12 meses pós TCTH	2
Causas do óbito	
Falha da pega do enxerto	6
Demais complicações	5
Pacientes vivos pós TCTH	
0-1 ano pós TCTH	3
1-5 anos pós TCTH	4
5- 10 anos pós TCTH	3

Analisando-se a relação da fase da LMC em que os pacientes encontravam-se no momento do TCTH com os óbitos, foi possível observar que todos os pacientes que se encontravam na fase blástica no momento do TCTH foram a óbito, que dos 6 pacientes que se encontravam na fase acelerada 4 foram a óbito e que dos 13 pacientes que estavam na fase crônica da doença e realizaram o TCTH, 3 morreram. Logo, os pacientes que não foram a óbito após o transplante, a maioria se encontravam na fase crônica da doença no momento da realização do TCTH. (Gráfico 3) Foi realizada também a avaliação da relação das causas de não responsividade ao tratamento com os ITQ (resistência e intolerância) com os óbitos. Neste aspecto observamos equivalência entre os resultados já que dos 12 pacientes que foram identificados como resistentes, a metade (6) foi a óbito e dos 9 pacientes que se apresentaram intolerantes ao tratamento, 5 destes foram a óbito. (Gráfico 4)

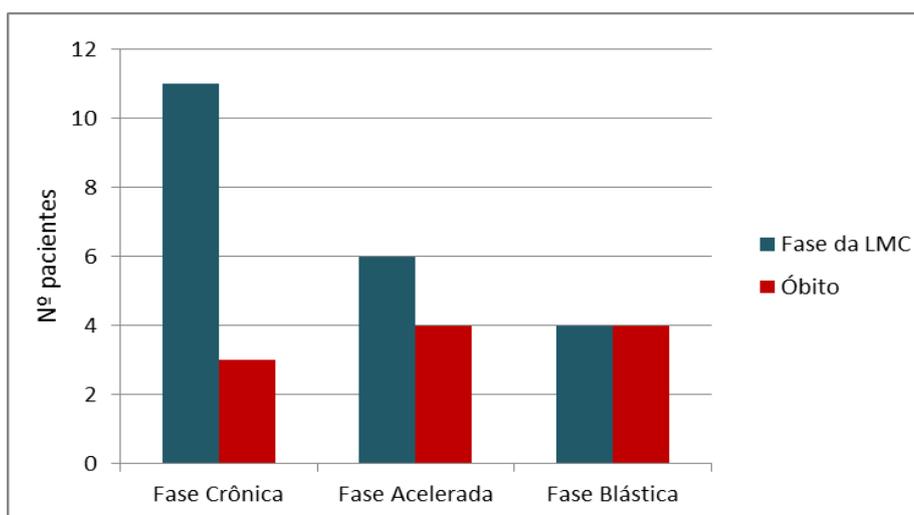


Gráfico 3: Relação da Fase da LMC no momento da realização do transplante e óbitos.

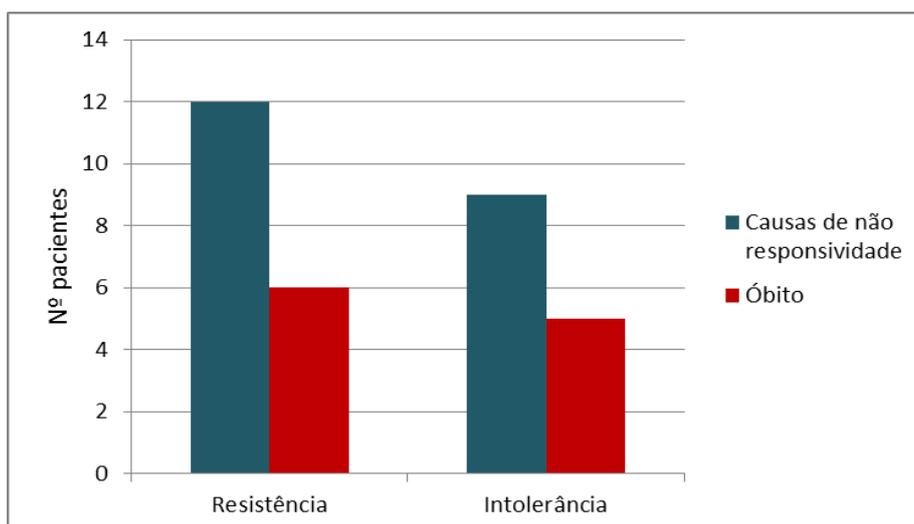


Gráfico 4: Relação da presença de resistência ou intolerância com os óbitos.

Discussão

Sabe-se que a maioria dos casos de LMC ocorre em adultos entre 40 e 60 anos de idade, com uma incidência de 1-2 casos em 100.000 indivíduos. ⁽³⁾ Este estudo, que avaliou pacientes que não responderam ao tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração e que realizaram o TCTH, demonstrou que 33,3% dos pacientes foram diagnosticados na faixa etária entre 41-60 anos, estando a maioria dos pacientes na faixa etária entre 21 e 40 anos (61,9%). Em uma análise preliminar, estes dados sugerem que pacientes mais jovens ao diagnóstico estariam mais propensos a não responderem ao tratamento com os ITQ, porém esta análise necessita ser

complementada analisando-se todos os pacientes diagnosticados com LMC, sejam estes respondedores ou não ao tratamento com os ITQ. A LMC pode ocorrer tanto no sexo feminino como no sexo masculino, não havendo prevalência significativa por sexo, sendo este dado corroborado por este estudo. Diversos estudos apontam que cerca de 30-50% dos pacientes são assintomáticos e diagnosticados por exames físicos ou laboratoriais de rotina, sendo a fase crônica a mais comum durante o diagnóstico. ^(3, 17, 18) Este estudo demonstrou que 85,7% dos pacientes foram diagnosticados também nesta fase da doença.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), adesão ao tratamento é a medida com que o comportamento de um indivíduo corresponde às recomendações de um profissional da saúde, isto inclui administrar seus medicamentos corretamente, seguir acompanhamento médico e modificar seu estilo de vida. ^(10, 11) Em um estudo com 87 pacientes com LMC em fase crônica, tratados com imatinibe 400 mg por dia, a taxa de adesão de 90% ou menos resultou em resposta molecular maior em apenas 28,4% dos pacientes em comparação com 94,5% dos pacientes com uma taxa de adesão superior a 90%. Remissão molecular completa foi observada em 0 e 43,8%, respectivamente. Não foram observadas respostas moleculares quando as taxas de adesão foram iguais ou inferiores a 80%. ^(11, 20) A baixa adesão também pode resultar em falha do tratamento, pois clones resistentes podem mais facilmente surgir. Além disso, o analfabetismo e níveis cognitivos mais baixos são fatores importantes que podem restringir os pacientes na compreensão das instruções dadas no tratamento. ^(19, 21) Nesta prática, é comum a execução da atenção farmacêutica como ferramenta que visa melhorar o resultado clínico dos medicamentos, tendo o intuito de indentificar, prevenir e solucionar problemas relacionados aos mesmos, bem como orientar o paciente quanto à importância da sua adesão ao tratamento. Neste estudo, 61,9% dos pacientes apresentaram adesão durante o tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração. A baixa adesão ao tratamento com os ITQ sugere que esta possa estar relacionada com a não responsividade ao tratamento, principalmente em pacientes com resistência adquirida, ou ainda que esta baixa adesão, somada com a presença de alterações moleculares, possam ter conduzido à necessidade de realização do TCTH. Pacientes com má adesão ao tratamento relataram esquecimento das doses, características depressivas com abandono do tratamento, ou presença de efeitos adversos relacionados à terapia, como vômitos, diarreia, dores abdominais ou problemas dermatológicos.

A presença de mutações pontuais envolve um dos mecanismos mais comuns de resistência no tratamento com os ITQ. Os ITQ de segunda geração são capazes de superar a maior parte das mutações que conferem resistência ao imatinibe, embora já existam novas mutações que tornam a leucemia resistente ao dasatinibe e/ou nilotibe.

Uma mutação importante é a T315I, pois se mostra resistente a todos os ITQ disponíveis no Brasil atualmente. Este estudo demonstrou a presença desta mutação em 4,8% dos pacientes, enquanto que resultados negativos para esta mutação foi encontrado em 42,8% dos pacientes. Observamos uma parcela importante de pacientes (52,4%) com resultados não informados o que torna difícil o estabelecimento de uma relação entre a presença da mutação e a resistência aos ITQ. Observou-se que a maioria dos pacientes que não apresentavam a informação da presença de mutação nos seus prontuários está diretamente relacionada aos primeiros pacientes analisados neste estudo, momento no qual o teste ainda não estava disponível para realização. O monitoramento citogenético está justificado pela ocorrência de importantes fenômenos, tais como a inexistência ou demora em alcançar a remissão (sendo necessário, em determinados casos, o ajuste de dose), a perda da remissão previamente alcançada, a evolução clonal e o aparecimento de alterações clonais nas células *Ph* negativas. Entretanto, sabe-se que a presença de mutações não explica todos os casos de resistência ao imatinibe e que o problema emergente é a resistência adquirida associada a mecanismos independentes de BCR/ABL, seja alterando as características de ligação ou através da modulação indireta da função quinase. Fatores que contribuem para a resistência e processos subjacentes que a começou ainda são pouco conhecidos. ^(3, 12, 22)

A distribuição dos medicamentos utilizados por paciente demonstrou que uma minoria destes fizeram uso de apenas um dos ITQ (o imatinibe) sendo, na época, o único ITQ disponível no hospital. Embora o uso do imatinibe como primeira estratégia terapêutica tenha mudado drasticamente o resultado de pacientes com LMC, um terço dos pacientes não alcançam um resultado ideal e exigem terapias alternativas, devido ao surgimento de resistência ou intolerância. Oito anos de acompanhamento do estudo internacional IRIS mostrou uma taxa de sobrevida global de 85%, mas 30% dos pacientes apresentaram resultado desfavorável, principalmente devido à resistência primária (17%) ou adquirida (15%). ⁽²³⁾ Este estudo demonstrou a presença de resistência em 12 pacientes, predominando a resistência adquirida. Foi observado também, a intolerância ao uso dos ITQ em 9 pacientes que não responderam ao tratamento. Normalmente, estes pacientes apresentam toxicidade ao medicamento e não conseguem utilizá-lo na dose recomendada para obtenção de uma resposta. Entre os que apresentaram intolerância, 8 foram devido à presença de toxicidade hematológica como plaquetopenia, leucopenia ou anemia.

A inserção do dasatinibe e nilotinibe proporcionou aos pacientes uma segunda opção no seu tratamento uma vez que possui uma potencialidade e especificidade superior ao imatinibe. ⁽²⁴⁾ Para os pacientes que passam para a segunda geração dos ITQ após falha do imatinibe, uma falha secundária pode ocorrer. Portanto, a resposta

para a próxima geração de ITQ deve ser cuidadosamente monitorada e avaliada o mais precocemente possível. ⁽¹⁵⁾

A escolha na utilização do dasatinibe ou nilotinibe como segunda opção foi baseada na disponibilidade do medicamento na época do tratamento ou nas condições crônicas de cada paciente, quando os dois medicamentos estavam disponíveis. Em pacientes com risco de desenvolvimento de derrame pleural, história de doenças pulmonares, doenças cardíacas, hipertensão não controlada ou pacientes em uso de anticoagulantes, o dasatinibe deve ser evitado. Pacientes com diabetes não controlada devem evitar o nilotinibe, pois este tem sido associado com hiperglicemia. ^(3, 25)

O tempo de uso dos ITQ por paciente foi substancialmente variável e isto se deve, também, às particularidades de cada tratamento. Pacientes com um maior tempo de tratamento estão relacionados, neste estudo, a pacientes que tiveram resistência adquirida, ou seja, possuíam por determinado tempo uma resposta adequada e esta foi perdida ao longo do tratamento. Alguns pacientes resistiram à decisão da realização do TCTH e prolongaram o uso dos ITQ, enquanto outros tiveram dificuldades na localização de um doador compatível, uma vez que não possuíam compatibilidade com doador aparentado.

Mesmo após o uso de ITQ, o TCTH alogênico desempenha um papel importante no tratamento dos pacientes com LMC devido às seguintes razões: (1) até um terço dos pacientes na primeira fase crônica da LMC são resistentes ou intolerantes ao tratamento com o imatinibe; (2) pacientes com a mutação T315I são altamente resistentes a todos os ITQ (3) pacientes jovens com um doador aparentado idêntico têm altas chances de cura (4) pacientes com doença avançada tem má resposta aos ITQ e (5) os resultados do TCTH tem melhorado nos últimos anos. ⁽¹⁵⁾ O TCTH foi, historicamente, utilizado como tratamento inicial para pacientes mais jovens recém diagnosticados com LMC que possuísem um doador adequado, mas agora está praticamente reservado para pacientes com resistência ou intolerância aos ITQ e em raros casos onde os ITQ não estão disponíveis. ^(13, 14, 26) Nos ensaios IRIS, 15% -25% dos pacientes tinham falhado a terapia com imatinibe devido à intolerância ou resistência ao tratamento, que ocorreu a uma taxa de 4% ao ano. ⁽¹⁵⁾ O TCTH alogênico continua a ser a única modalidade curativa conhecida na LMC e seu uso em pacientes cuidadosamente selecionados tem sido cada vez mais reconhecido. Neste estudo, observamos que 4 e 6 pacientes encontravam-se na fase blástica e acelerada, respectivamente, no momento da realização do TCTH. ^(15, 27) Contudo, estudos demonstram que o resultado clínico do TCTH alogênico na LMC é dependente de parâmetros pré-transplante. Do mesmo modo, estudos estabeleceram que o TCTH alogênico em fase crônica precoce está associado com melhora na sobrevida do

paciente.⁽¹⁴⁾ Foi demonstrado que os pacientes que estavam na fase crônica da doença no momento da realização do TCTH alogênico foram os que tiveram melhor sobrevida quando comparados aos pacientes que estavam na fase acelerada e fase blástica no momento do transplante. A relação da presença de resistência ou intolerância com os óbitos pós TCTH foi semelhante. Em ambos os casos pode ocorrer progressão da doença para fase acelerada ou fase blástica, o que pode diminuir, substancialmente, a sobrevida do paciente, como demonstrado anteriormente.

Assim, existe necessidade de avaliação do impacto das terapias pré-transplante, particularmente em relação ao nilotinibe e dasatinibe, uma vez que esta abordagem é recente. Nesse contexto, é de particular interesse determinar se o TCTH deve ser de segunda ou terceira estratégia em caso de falha do imatinibe em pacientes com LMC. Finalmente, o papel e o tempo de uso dos ITQ neste cenário também necessitam de uma avaliação mais aprofundada.^(27, 28)

Conclusão

Este estudo permitiu que fossem caracterizados os pacientes que realizaram o TCTH alogênico após apresentarem resistência ou intolerância ao tratamento com os ITQ de primeira e/ou segunda geração. Pacientes mais jovens ao diagnóstico, com predominância do sexo masculino, brancos e procedentes do interior do estado do RS foram as características da população estudada. Destaca-se a importância do monitoramento molecular na avaliação da não responsividade ao tratamento com ITQ para presença de resistência, o que contribui para uma futura decisão da realização do TCTH. Através deste trabalho, foi possível observar que diversos fatores, tais como adesão ao tratamento, a presença de resistência ou intolerância contribuem para a não responsividade aos ITQ. Mudanças significativas de monitoramento de pacientes com LMC são necessárias, assim como o desenvolvimento de estratégias para o acompanhamento da resposta terapêutica e adesão ao tratamento.

Bibliografia

1. Ferdinand R, Mitchell SA, Batson S, Tumor I. Treatments for chronic myeloid leukemia: a qualitative systematic review. *J Blood Med.* 2012;3:51-76.
2. Santos FPS, Kantarjian H, Quintas-Cardama A, Cortes J. Evolution of Therapies for Chronic Myelogenous Leukemia. *Cancer Journal.* 2011;17(6):465-76.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2014 update on diagnosis, monitoring, and management. *Am J Hematol.* 2014;89(5):547-56.

4. An X, Tiwari AK, Sun Y, Ding P-R, Ashby CR, Jr., Chen Z-S. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia: A review. *Leukemia Research*. 2010;34(10):1255-68.
5. Sweet KL, Hazlehurst LA, Pinilla-Ibarz J. The one-two punch: combination treatment in chronic myeloid leukemia. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):667-79.
6. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus Imatinib in Newly Diagnosed Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(24):2260-70.
7. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(24):2531-41.
8. Cortes JE, Jones D, O'Brien S, Jabbour E, Konopleva M, Ferrajoli A, et al. Nilotinib As Front-Line Treatment for Patients With Chronic Myeloid Leukemia in Early Chronic Phase. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(3):392-7.
9. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9.
10. Efficace F, Rosti G, Cottone F, Breccia M, Castagnetti F, Iurlo A, et al. Profiling chronic myeloid leukemia patients reporting intentional and unintentional non-adherence to lifelong therapy with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Res*. 2014;38(3):294-8.
11. Noens L, Hensen M, Kucmin-Bemelmans I, Lofgren C, Gilloteau I, Vrijens B. Measurement of adherence to BCR-ABL inhibitor therapy in chronic myeloid leukemia: current situation and future challenges. *Haematologica*. 2014;99(3):437-47.
12. Trela E, Glowacki S, Błasiak J. Therapy of Chronic Myeloid Leukemia: Twilight of the Imatinib Era? *ISRN Oncol*. 2014;2014:596483.
13. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6041-51.
14. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Ann Hematol*. 2013;92(4):487-96.
15. Xu L-p, Huang X-j. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Chinese Medical Journal*. 2013;126(4):768-74.
16. Champlin R, Jabbour E, Kebriaei P, Anderlini P, Andersson B, de Lima M. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia resistant to tyrosine kinase inhibitors. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2011;11 Suppl 1:S96-100.
17. Jain P, Kantarjian H, Cortes J. Chronic myeloid leukemia: overview of new agents and comparative analysis. *Curr Treat Options Oncol*. 2013;14(2):127-43.
18. Vaz de Campos MG, Arantes AdM, Rodrigues de Oliveira JS, Lopes Ferrari Chauffaille MdL. Chronic myeloid leukemia: A disease of youth in Brazil. *Leukemia Research*. 2010;34(4):542-4.
19. Yood MU, Oliveria SA, Cziraky M, Hirji I, Hamdan M, Davis C. Adherence to treatment with second-line therapies, dasatinib and nilotinib, in patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Med Res Opin*. 2012;28(2):213-9.
20. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2381-8.

21. de Almeida MH, Fogliatto L, Couto D. Importance of adherence to BCR-ABL tyrosine-kinase inhibitors in the treatment of chronic myeloid leukemia. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2014;36(1):54-9.
22. Signorovitch J, Ayyagari R, Reichmann WM, Wu EQ, Chen L. Major molecular response during the first year of dasatinib, imatinib or nilotinib treatment for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a network meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(2):285-92.
23. Breccia M, Alimena G. Second-Generation Tyrosine Kinase Inhibitors (Tki) as Salvage Therapy for Resistant or Intolerant Patients to Prior TKIs. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2014;6(1):e2014003.
24. Hughes T, White D. Which TKI? An embarrassment of riches for chronic myeloid leukemia patients. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2013;2013:168-75.
25. Cid DM, Magalhães SM, Quixadá AT, Honório RP, Costa PF, Dos Reis SR, et al. Chronic myeloid leukemia: an overview of the determinants of effectiveness and therapeutic response in the first decade of treatment with imatinib mesylate in a Brazilian hospital. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2013;35(6):389-94.
26. Jain N, van Besien K. Chronic Myelogenous Leukemia: Role of Stem Cell Transplant in the Imatinib Era. *Hematology-Oncology Clinics of North America.* 2011;25(5):1025-+.
27. Veldman R, El Rassi F, Holloway S, Langston A, Khoury HJ. Advances in hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia. *Discov Med.* 2013;16(88):179-86.
28. Oyekunle A, Zander AR, Binder M, Ayuk F, Zabelina T, Christopheit M, et al. Outcome of allogeneic SCT in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Annals of Hematology.* 2013;92(4):487-96.