

**Hospital de Clínicas de Porto Alegre  
Serviço de Hematologia e Hemoterapia  
Programa de Residência Médica em Hematologia e  
Hemoterapia Pediátrica**

**Kizy da Costa Corrêa**

**Avaliação epidemiológica e desfechos clínicos em  
pacientes pediátricos com Leucemia Mieloide Crônica:  
Análise multicêntrica e retrospectiva.**

Porto Alegre, 2024

CIP - Catalogação na Publicação

Corrêa , Kizy da Costa  
Avaliação epidemiológica e desfechos clínicos em  
pacientes pediátricos com Leucemia Mieloide Crônica:  
Análise multicêntrica e retrospectiva / Kizy da Costa  
Corrêa . -- 2024.  
23 f.  
Orientadora: Mariana Bohns Michalowski.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) --  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de  
Clínicas de Porto Alegre, Programa de Residência  
Médica Hematologia e Hemoterapia Pediátrica , Porto  
Alegre, BR-RS, 2024.

1. Leucemia Mieloide Crônica . 2. Pacientes  
pediátricos . 3. Imatinibe. I. Bohns Michalowski,  
Mariana, orient. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os  
dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**Kizy da Costa Corrêa**

**Avaliação epidemiológica e desfechos clínicos em pacientes pediátricos com  
Leucemia Mieloide Crônica:**

Este trabalho é apresentado como requisito para obtenção do título em Hematologia e Hemoterapia Pediátrica por meio do Programa de Residência Médica em Hematologia e Hemoterapia no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Orientadora: Prof. Dra. Mariana Bohns Michalowski

Porto Alegre, 2024

## LISTA DE ABREVIATURAS

Cromossomo Ph: Cromossomo *Philadelphia*

FA: Fase acelerada da LMC

FB: Fase blástica da LMC

FC: Fase crônica da LMC

TKI: *Tyrosine Kinase Inhibitors* (Inibidores de tirosinoquinase)

LMC: Leucemia mielóide crônica

TCTH: Transplante de células-tronco hematopoiéticas

RHC: Resposta Hematológica Completa

RCC: Resposta Citogenética Completa

RCP: Resposta Citogenética Parcial

RMC: Resposta Molecular Completa

RMM: Resposta Molecular Maior

RMI: Resposta Molecular incompleta

MO: Medula Óssea

CID: Classificação Internacional de Doenças

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

FDA: *Food and Drug Administration*

## SUMÁRIO

1. RESUMO .....	4
2. INTRODUÇÃO .....	6
3. OBJETIVOS .....	11
4. JUSTIFICATIVA .....	11
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
6. RESULTADOS .....	13
7. DISCUSSÃO .....	16
8. CONCLUSÃO .....	18
9. REFERÊNCIAS .....	19

## 1. RESUMO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal da célula precursora hematopoiética, associada a translocação cromossômica 9;22 (cromossomo Philadelphia (Ph +)). Em crianças, a ocorrência é rara, representando menos de 3% de todas as leucemias na infância. Não existem dados sobre a evolução destes pacientes na realidade brasileira, devido a alta prevalência em adultos. Objetivo: Analisar dados epidemiológicos na população estudada, taxa de remissão completa molecular, taxas de término de tratamento com remissão sustentada e a indicação de Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas (TCTH). Material e métodos: Foram incluídos retrospectivamente pacientes pediátricos (<18 anos) portadores de LMC, diagnosticados e tratados no período de 1990 até 2023 em dois centros de referência, Hospital de Clínicas de Porto Alegre e Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Os dados coletados em plataforma REDcap (*Research Electronic Data Capture*) foram descritos em medianas, percentis (p25; p75), frequências absolutas e relativas e analisados em software SPSS versão 29. Análise inferencial no mesmo software foi delineada para estimar a curva de sobrevida global pelo modelo de Kaplan- Meier. Resultados: 27 pacientes foram incluídos (18 meninos) com idade mediana de 11,5 anos (intervalo interquartil). Quanto ao manejo

terapêutico com *TKI*, destaca-se o uso contínuo da medicação em 15 e a descontinuação em 12 pacientes, a maioria por opção médica (25,9%), com tempo mediano de 12,9 meses. 12 evoluíram para terapia de segunda linha. Quatro realizaram TCTH alogênico e 1 foi submetido a um segundo procedimento por falha de enxertia. Atualmente, 77,8% dos pacientes estão vivos em remissão completa. Discussão: Nas últimas duas décadas, os *TKIs* mudaram a forma como a LMC é tratada, limitando as indicações de TCTH. Observamos que os pacientes são respondedores aos *TKIs* e que mais de um terço deles se mantém em remissão de doença sustentada após uso prolongado seguido de suspensão. Esses achados corroboram com os dados da literatura atual. Conclusão. Orientações específicas são essenciais para uma gestão ideal da LMC infantil. Tentativas de remissão livre de tratamento por interrupção planejada de *TKI* são feitas como padrão no tratamento da LMC em adultos. No entanto, os dados são escassos em crianças. Ensaios clínicos pediátricos adicionais são necessários para otimizar as evidências e novas condutas serem colocadas em prática com segurança.

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Crônica, Pacientes Pediátricos, Inibidor da tirosino quinase.

## 2. INTRODUÇÃO

A leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença rara em pediatria, representando menos do que 10% de todos os casos de LMC e menos de 3% de todas as leucemias na infância, com 0,7 casos/milhão/ano, na faixa etária entre 1 a 14 anos de idade. Essa incidência aumenta para 1,2 /milhão/ano na adolescência. O diagnóstico, em geral, é feito na idade entre 11 e 12 anos, sendo que 10% dos casos encontram-se em fase avançada(1,3).

Dentro do grupo de neoplasias mieloproliferativas, a LMC é definida pela fusão BCR/ABL1, resultado da translocação t(9;22)(q34;q11) (2). Dada a raridade deste diagnóstico e dados de ensaios clínicos muito escassos em pediatria, recomendações de manejo atuais são derivadas de estudos ou diretrizes práticas desenvolvidas para pacientes adultos com LMC. No entanto, crianças e adolescentes tendem a ter apresentação clínica mais agressiva. Dados recentes indicam que existem algumas diferenças genéticas importantes da LMC pediátrica quando comparada à doença no adulto (1,3).

Classicamente, a evolução natural da LMC compreende três fases: fase crônica (FC), com duração média de 4 a 5 anos, fase acelerada ou de transformação (FA), com duração variável e fase blástica (FB), aguda ou terminal (4).

A fase crônica, presente em aproximadamente 85% dos casos ao diagnóstico, é assintomática em sua maioria, caracterizada por hiperplasia medular e manutenção da maturação celular mielóide. A apresentação clássica é hepato-esplenomegalia e leucocitose, com desvio não escalonado para esquerda, ou seja, presença de células granulocíticas imaturas, como mieloblastos, promielócitos, mielócitos e metamielócitos. A hemoglobina pode ser normal ou ocorrer discreta anemia, e o número de plaquetas é geralmente normal ou elevado, com alguns poucos casos de plaquetopenia. Embora com algumas pequenas variações de classificação, a fase acelerada, ou de transformação, se caracteriza por sinais e sintomas clínicos e laboratoriais que configuram uma progressão da doença, como o agravamento da anemia, aumento do número de leucócitos, basófilos, eosinófilos e esplenomegalia. De acordo com a **tabela 1** abaixo, as classificações disponíveis atualmente para LMC em pediatria (10).

**Tabela 1. Estratificação da LMC Mediante Critérios Clínicos e Laboratoriais ( Modificado de Jeffrey R. Andolina, Steven M. Neurorf, and Seth J. Corey et al, 2011) How I treat childhood CML**

FASE CRÔNICA	FASE ACELERADA	FASE BLÁSTICA
CRITÉRIOS		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Documentar t (9;22) ou do gene de fusão BCR-ABL;</li> <li>- Até 10% de blastos em MO;</li> <li>- Não preenche nenhum critério para fase acelerada ou crise blástica;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Presença 10-19% blastos em sangue periférico ou MO;</li> <li>- Pelo menos 20% basófilos em sangue periférico;</li> <li>- Trombocitopenia persistente não relacionada a terapia ou trombocitose persistente que não responde à terapia;</li> <li>- Aumento do tamanho do baço e aumento de contagens de leucócitos que não responde à terapia;</li> <li>- Evidência de evolução clonal (alteração genética que não estava presente na amostra inicial no momento o diagnóstico de LMC em fase crônica);</li> <li>- Proliferação megacariocítica associado fibrose e/ou displasia granulocítica grave, devem ser consideradas sugestivas de LMC-FA;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mais de 20% de blastos em sangue periférico ou MO;</li> <li>- Proliferação de blastos extramedulares;</li> <li>- Evidência de evolução clonal;</li> </ul>

Na atualidade, pacientes com LMC dificilmente são diagnosticados em FA e, devido evolução do tratamento com os inibidores de tirosina quinase (*TKI*), o número de pacientes que evoluem da FC para a FA tende a reduzir (10).

Há uma linha do tempo mostrando na evolução um grande marco histórico que modifica as taxas de mortalidade da doença, o "cromossomo minúsculo" anormal, que mais tarde foi conhecido como "cromossomo Ph". Esse, primeiramente, foi identificado em pacientes com LMC por Peter Nowell e David Hungerford, e caracterizado, logo após, como resultado de uma translocação entre os cromossomos 9 e 22. Já em 1986, a detecção da variante cromossômica é associada ao início da fase crônica, que na ausência de uma terapia eficaz, levaria à fase acelerada ou blástica. O tratamento

inicialmente preconizado em 1990 era irradiação, bussulfano, hidroxiureia e interferon. Mais tarde, o TCTH alogênico tornou-se o tratamento curativo. Mas, foi em meados de 2000 que entramos na "Era *TKI*", com a aprovação do fármaco Imatinibe em 2003, que tem por característica farmacodinâmica agir na atividade da enzima, inibindo e interrompendo a sinalização celular que leva ao crescimento e à proliferação das células leucêmicas (15). Entre 2006 e 2007, uma segunda geração obteve aprovação do FDA, sendo os principais fármacos o Dasatinibe e Nilotinibe, os quais tinham como foco a manutenção da terapêutica quando o paciente em questão apresentava intolerância ou resistência ao imatinibe. Alguns estudos precederam e, a literatura atual referenda a superioridade dos *TKIs* para tratamento de primeira linha quando comparado ao TCTH-AL, ficando este reservado àqueles pacientes com doença resistente ou em fase acelerada e blástica (6,13).

A terapia com *TKI* tem sua eficácia comprovada por vários estudos clínicos, principalmente na fase crônica da doença. Entretanto, alguns estudos têm demonstrado que alterações cromossômicas adicionais que levariam resistência à terapia, enquanto outros relatam manifestações clínicas indesejáveis, como cefaléia, náuseas e vômitos. Devido a importância desta terapia alvo-molecular, torna-se necessário analisar a resposta ao tratamento considerando a qualidade de vida dos pacientes (10).

O tratamento de primeira linha para LMC atualmente preconizado no Brasil via SUS é o Mesilato de Imatinibe, inibidor seletivo do gene BCR-ABL. O uso dos inibidores de segunda geração, Dasatinibe ou Nilotinibe, fica reservado para casos de falha terapêutica ou intolerância ao Imatinibe (6). O Imatinibe na dose 340 mg/m<sup>2</sup> é utilizado para controle da doença nas fases crônica, de

transformação e blástica, em doentes sem tratamento prévio com inibidores de tirosino quinases. A hidroxiuréia, utilizada anteriormente, não resulta em resposta citogenética ou molecular, sendo indicada com intuito de citorredução ou palição, na dose de 25-50 mg/m<sup>2</sup>, utilizada somente para reduzir o número de leucócitos, enquanto aguarda-se os resultados dos exames confirmatórios (4). Já o alfa-interferon é reservado para fase crônica da LMC quando *TKI* for contraindicado.(6). Os *TKI* de segunda linha, Dasatinibe (60-80 mg/m<sup>2</sup>) e Nilotinibe (170-230 mg/m<sup>2</sup>), são indicados para controle da doença em todas as fases de classificação da doença e, sobretudo, para os pacientes que não respondem à terapêutica inicial com Imatinibe (11). Estudos recentes compararam o uso dos diferentes *TKI* no tratamento inicial de paciente em fase crônica na LMC, evidenciando respostas moleculares citogenética e hematológicas mais rápidas. Porém, a heterogeneidade dos desfechos clínicos não comprova a redução na taxa de progressão para fase blástica ou maior sobrevida global (12,13).

Estudos prospectivos demonstraram que o imatinibe é eficiente como terapia de primeira linha em crianças com LMC na FC (14). No entanto, o tratamento vitalício para crianças tratadas durante o período de crescimento e desenvolvimento podem expor a efeitos colaterais únicos (11). Por estas razões, a viabilidade da descontinuação do medicamento em crianças com uma resposta sustentada deve ser explorada. Estudos em adultos com LMC demonstraram que cerca de 50% dos pacientes com lesão profunda e resposta molecular sustentada ao *TKI* de primeira ou segunda geração poderia descontinuar a terapia sem recidiva molecular (10,11).

A monitorização deve ser realizada através de exames de coleta

periférica de citogenética e análise molecular quantitativa por reação em cadeia de polimerase (PCR), segundo recomendações internacionais (11). Conforme protocolo NCCN, a avaliação da Resposta Molecular deve ser feita aos 3, 6, 12 meses e após e/ou a qualquer momento. Os alvos terapêuticos incluem: resposta hematológica, citogenética e molecular (**Quadro 1**).

Resposta Molecular Completa (RMC) foi definida como transcritos não quantificáveis e não detectáveis e Resposta Molecular Maior (RMM) como transcritos presentes porém menores ou iguais a 0,1%. Resposta Molecular Incompleta (RMI), denominada quando o número de transcritos encontra-se acima de 0,1% (4).

**Quadro 1. Os tipos de resposta ao tratamento**

3 meses	6 meses	12 meses	18 meses
Hematológica completa e citogenética parcial.	Citogenética parcial.	Citogenética completa.	Molecular completa.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Conhecer o perfil clínico- epidemiológico e evolução de pacientes pediátricos portadores de Leucemia Mielóide Crônica através de estudo multicêntrico.

#### 3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO

3.2.1 Avaliar a resposta ao tratamento com *TKI* durante o primeiro ano de uso, aos 3, 6 e 12 meses, seguindo o protocolo do National Comprehensive Cancer Network (NCCN);

- 3.2.2 Avaliar remissão completa molecular e sustentada;
- 3.2.3 Avaliar o uso de tratamento de primeira, segunda e terceira linha;
- 3.2.4 Avaliar a descontinuação da medicação na população pediátrica;

#### 4. JUSTIFICATIVA

Considerando a LMC rara, ausência de dados nacionais e necessitando de referências mais concretas para melhor assistência ao público pediátrico justifica-se o levantamento de dados, visando o desenvolvimento de estratégias que auxiliem na melhor decisão para uma terapêutica adequada, diminuindo exposição e efeitos colaterais numa faixa etária em pleno desenvolvimento.

#### 5. MATERIAIS E MÉTODOS

##### 5.1 Delineamento do estudo e amostragem

Classificou-se o estudo como observacional e uma coorte retrospectiva, na qual todos os pacientes que tiveram CID-10 relacionados a leucemia mielóide crônica (CID C92.1) no período de janeiro de 1900 a dezembro de 2022 no Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e no Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP), da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) foram recrutados. Os critérios de elegibilidade incluiu idade abaixo de 18 anos, com diagnóstico firmado de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde e que realizaram acompanhamento nos referidos centros. Excluiu-se os pacientes com prontuários inconsistentes (falta de dados, ou duplicados com contradição, CID não correspondente e tratamento em outro centro).

##### 5.2 Fatores em Estudo e Base de dados

As variáveis coletadas foram: número do prontuário, iniciais dos participantes, data de nascimento, sexo, data do diagnóstico, etnia, serviço hospitalar de origem, sinais e sintomas ao diagnóstico, dados antropométricos,

exames laboratoriais e radiológicos, dados sobre primeira linha de tratamento e seguimento, incluindo a resposta molecular em relação ao cromossomo Ph. Os dados foram depositados a partir de formulário na plataforma *REDcap*, de forma anonimizada, com acesso global apenas pelo centro coordenador (HCPA) e equipe restrita.

### 5.3 Análise estatística

Conforme análise da normalidade pelos teste de Kolmogorov-Smirnov e Shapiro-Wilk, os dados foram apresentados em medianas, percentis (p25 e p75) e frequências absolutas e relativas. A curva de sobrevida global foi realizada por meio de curva de Kaplan Mayer. As análises estatísticas foram feitas com o programa SPSS 29.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

## 6. RESULTADOS

Após aplicação dos critérios de exclusão, foram incluídos 27 pacientes para o estudo e suas principais características estão descritas na **tabela 2**. Todos tinham Ph+ detectável. Dos 27 pacientes analisados, 6 deles eram provenientes do Instituto de Oncologia Pediátrica (IOP). A mediana de idade foi de 11,5 anos, o mais novo com 4 e o mais velho com 16 anos. Da amostra 66.7% do sexo masculino, sendo a maioria brancos (77.8%). Os principais sinais ao diagnóstico foram a presença de febre (22,2%), visceromegalias (37%); dor abdominal (18,5%) e fadiga (22,2%).

Quanto ao estágio clínico, 81.5% estavam em fase crônica. Dos 27 pacientes, 23 receberam TKI, destes 22 usaram Imatinibe e 26 receberam hidroxiureia para citorredução. Os dados de resposta ao tratamento estão inseridos na **tabela 3**. Na análise, houve falha terapêutica em 11.1% dos

pacientes, sendo 2 com progressão clonal. Dos 27 pacientes, 12 evoluíram para terapia de segunda linha. Constavam nos dados 4 pacientes que realizaram TCTH alogênico e 1 o segundo TCTH por falha de enxertia. O manejo terapêutico com TKI em 24 pacientes, sobre os quais destaca-se o uso contínuo da medicação em 15 e a descontinuação em 12 pacientes, maioria por opção médica, com tempo mediano de 12,9 meses. Ao final do tratamento proposto, 77,8% dos pacientes estão vivos em remissão completa. E, até o momento, 1 paciente encontra-se vivo com doença detectável. Ocorreram 4 óbitos, sendo 1 por infecção, 1 por progressão da doença e 1 por outras neoplasias (**Figura 1**).

**Tabela 2. Principais características da população estudada**

<i>Variável</i>	<i>Amostra (n= 27)</i>
	<i>n (%)*</i>
<b>Sexo (Masculino)</b>	<b>18 (66,7)</b>
<b>Idade (anos)<sup>1</sup></b>	<b>11,5 (4,0; 16,0)</b>
<b>Etnia (caucasiana)</b>	<b>21 (77,8)</b>
<b>Sinais e sintomas</b>	
<b>Sangramentos</b>	<b>3 (11,1)</b>
<b>Febre</b>	<b>6 (22,2)</b>
<b>Perda de Peso</b>	<b>4(14,8)</b>
<b>Visceromegalia</b>	<b>10 (37,0)</b>
<b>Exames laboratoriais<sup>1</sup></b>	
<b>Leucócitos totais</b>	<b>123.000 (225; 869.000)</b>
<b>Plaquetas</b>	<b>431.000 (9.341; 1.372.000)</b>

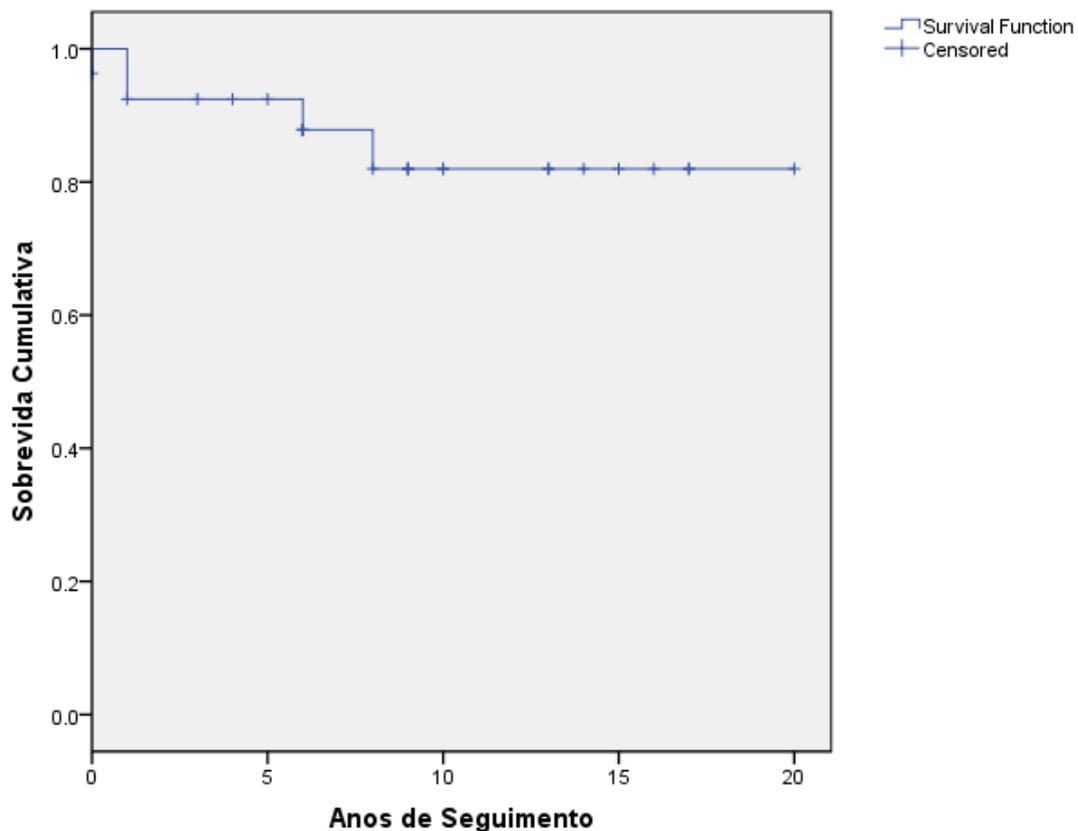
<b>Lactato Desidrogenase (LDH)</b>	<b>1.178 (388; 3.447)</b>
<b>Citorredução (Hidroxiureia)</b>	<b>26(96,3)</b>
<b>Classificação- Fase da Doença (n= 25)</b>	
<b>Crônica</b>	<b>22 (88,0)</b>
<b>Acelerada</b>	<b>1 (4,0)</b>
<b>Blástica</b>	<b>2 (8,0)</b>

\* frequências absoluta e relativa; <sup>1</sup> mediana (percentis 25 e 75)

**Tabela 3. Resposta ao tratamento**

<b>Tipos de Resposta ao Tratamento</b>	<b>Tempo de Terapêutica</b>		
	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>
	<b>n (%)*</b>		
Ótima: BCR-ABL <10%	7 (25,9)	13 (48,1)	16 (59,3)
Sinais de alerta: BCR-ABL > 12 10%	12 (44,4)	5 (18,5)	2 (7,4)
Falha: BCR-ABL >10%	0	1 (3,7)	0
Não realizado	8 (29,6)	8 (29,6)	9 (33,3)

\*Frequências absolutas e relativa (%)



**Figura 1. Curva de sobrevida**

## 7.DISCUSSÃO:

Dada a raridade da Leucemia Mieloide Crônica, a falta de dados de ensaios clínicos e tratamentos para crianças, a grande maioria dos centros segue o regime recomendado para adultos, sobre o qual a eficácia e segurança a longo prazo em crianças e adolescentes é pouco conhecida. Compreende-se que as características intrínsecas à LMC na infância mostram-se mais agressivas, listando-se algumas como a maior contagem de glóbulos brancos, baço maior em proporção ao tamanho do corpo, maior frequência de fases avançadas ao diagnóstico (8). A maioria dos nossos pacientes diagnosticados estavam em fase crônica (81,5%), importante ressaltar que a grande maioria do sexo masculino, o que correlaciona com dados da literatura internacional a qual

estima-se que o sexo masculino representa 60-70% dos casos (16). Sabe-se que as diferenças por sexo e idade afetam a incidência de muitas doenças oncológicas, incluindo a LMC, que é mais frequente nos homens e nos idosos (16).

Ainda sobre a agressividade da doença na população pediátrica, sabe-se que eventos transformadores podem ocorrer durante um curto período de tempo e há diferenças biológicas do hospedeiro, afetando a depuração do medicamento ou a morbidade associada à doença. Os índices de doença avançada encontrados em nosso estudo foram de quase 12%, reforçando os dados que são encontrados em outros centros (11). Contudo, cabe frisar que a realidade de países em desenvolvimento como o Brasil é distinta, fazendo com que os pacientes tenham atraso no diagnóstico e que o acesso a grandes centros seja limitado. Outro fator que contribui para agressividade da LMC em crianças é a maior frequência de mutações genéticas associadas à doença(6).

O seguimento dos pacientes é extremamente importante, pois a eficácia é determinada pela obtenção de respostas históricas: hematológicas, citogenéticas e moleculares. Em nosso trabalho obtivemos taxa de remissão molecular completa em 12 meses de 60% a qual mostra-se semelhante ao que é descrito na literatura (50%) (3).

O presente estudo também evidenciou como o uso de *TKI* mudou a perspectiva da doença, permitindo à maioria dos pacientes (77,8%) manterem-se em remissão. Diante disso, existe a discussão da melhor linha de tratamento, sendo que o *TKI* disponível pelo SUS é o Imatinibe, porém na literatura atual usa-se também Dasatinibe como primeira linha apresentando respostas mais rápidas e sustentadas. Deste modo, deve-se levar em

consideração a adesão ao tratamento e os efeitos colaterais nocivos de cada medicação (15). Em nossos dados, o uso de *TKI* de primeira linha prevaleceu em mais de 50% dos casos.

Corroborando com a prática em pacientes adultos diante da descontinuação do tratamento, a maior parte por decisão médica, o nosso estudo demonstrou que aproximadamente 50% dos pacientes se mantiveram vivos em remissão da doença após a suspensão. Uma recaída molecular precoce nos três primeiros meses após a primeira tentativa de interrupção foi recentemente relatada como um fator significativamente associado à falha em uma segunda tentativa (13). Algumas ideias de descontinuação, como a redução gradual, uso de doses baixas de *TKI* ou tratamento intermitente, estão atualmente sendo investigadas em adultos (14).

No Registro Internacional para LMC Infantil 48 (9%) pacientes alcançaram RMM e mantiveram baixa carga de doenças durante pelo menos dois anos e, portanto, seriam candidatos a interromper o tratamento. No entanto, uma proporção notável de crianças embora assumam os critérios para paralisação do *TKI*, não empreendeu esta tentativa. Medo e ansiedade do médico assistente, dos pais ou do paciente podem ser possíveis razões, bem como a falta de diretrizes claras relacionadas à cessação dos *TKI* em crianças (14).

## 8. CONCLUSÃO

A terapia com *TKI* é um tratamento seguro e eficaz para crianças com LMC, diminuindo a mortalidade nessa faixa etária. Na nossa coorte, apenas um paciente morreu em decorrência da progressão da doença. Embora o TCTH

alogênico seja recomendado para pacientes com características particularmente agressivas, nossos resultados sugerem que a otimização do tratamento médico supere a necessidade de TCTH. Para pacientes com doença primária, doença refratária, ou aqueles que têm progressão de doença mesmo em terapia, nossos dados apoiam seguir as recomendações atuais, com o manejo terapêutico incluindo uma segunda geração de *TKI*, além de manter o TCTH nos refratários ou que evoluem em fase blástica em vigência de terapia de segunda ou terceira linha. Assim, o desafio atual permanece na elaboração de novos estudos prospectivos multicêntricos visando buscar alternativas para definir a melhor descontinuação dos *TKIs* na população pediátrica. Nossos dados visam uma tendência à interrupção aos que mantiveram uma resposta sustentada, compactuando com dados da literatura internacional. Além de integrar os risco moleculares aos dados clínicos com o objetivo de identificar os pacientes de risco de maneira mais célere, diminuindo o tempo de exposição e os efeitos colaterais que a terapia a longo prazo apresenta nas crianças. Sendo assim, há uma necessidade da realização de um estudo prospectivo para avaliar a segurança da suspensão e definir biomarcadores específicos desta faixa etária.

## 9. REFERÊNCIAS

1. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: Recommendations from the Children's Oncology Group CML Working Group. *Pediatr Blood Cancer*.2019;66:e27827.
2. Egan G, Athale U, Johnston D, et al. Outcomes of children with chronic myeloid leukemia: A population-based cohort study. *Pediatr Blood Cancer*. 2020;67:e28491.

3. Millot F, Guilhot J, Nelken B, et al. Imatinib mesylate is effective in children with chronic myelogenous leukemia in late chronic and advanced phase and in relapse after stem cell transplantation. *Leukemia*.2006;20(2):187-192.
4. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia. *Blood*.2006;108:1809-1820.
5. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Front-line imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: Results from a phase III trial. *Leukemia* 2018;32:1657-1669.
6. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, 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;28:2381-2388.
7. Hijiya N, Schultz KR, Metzler M, Millot F, Suttorp M. Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*. 2016;127(4): 392-399.
8. Gschwind HP, Pfaar U, Waldmeier F, et al. Metabolism and disposition of imatinib mesylate in healthy volunteers. *Drug Metab Dispos*. 2005; 33(10):1503-1512.
9. Muramatsu H, Kojima S, Yoshimi A, et al. Outcome of 125 children with chronic myelogenous leukemia who received transplants from unrelated donors: the Japan Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(2):231-238.
10. Noens L, Lierde M Van, Bock R De, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. 2019;113(22):5401–12.
11. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European leukemia net recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–85.
12. Millot, F.; Suttorp, M.; Ragot, S.; Leverger, G.; Dalle, J.-H.; Thomas, C.; Cheikh, N.; Nelken, B.; Poirée, M.; Plat, G.; et al. Discontinuation of Imatinib in
13. Children with Chronic Myeloid Leukemia: A Study from the International registry of Childhood CML. *Cancers* 2021, 13, 4102. Hochhaus, A.; Baccarani, M.; Silver, R.T.; Schiffer, C.; Apperley, J.F.; Cervantes, F.; Clark, R.E.; Cortes, J.E.; Deininger, M.W.;
15. Guilhot, F. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2020, 34, 966–984.
16. De Bruijn, C.M.A.; Millot, F.; Suttorp, M.; Borisevich, M.; Brons, P.; Lausen, B.; De Bont, E.S.J.M. Discontinuation of imatinib in children with chronic myeloid leukaemia in sustained deep molecular remission: Results of the STOP IMAPED study. *Br. J. Haematol*. 2019, 185, 718–724.

17. Marangon E, Citterio M, Sala F, et al. Pharmacokinetic profile of imatinib mesylate and N-des-methyl-imatinib (CGP 74588) in children with newly diagnosed Ph acute leukemias. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2009;63(3):563-566.
18. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, Pffirmann M; International BCR-ABL Study Group. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia.* 2019 May;33(5):1173-1183. doi: 10.1038/s41375-018-0341-4. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30675008.