

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - AC&T
São José do Rio Preto/SP - 2017

PÓS-GRADUAÇÃO *LATU-SENSU* EM HEMATOLOGIA E BANCO DE
SANGUE

MARIA LUCIMAR LAGE TEIXEIRA

*Correspondência: Av.: Engenheiro Roberto Lassance, 1340 apto 301, Vila Isa,
Governador Valadares-MG. CEP: 35044-080. E-mail:
marialu.lage@hotmail.com

**A EVOLUÇÃO TERAPÊUTICA DA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA
FRENTE A NOVAS PERSPECTIVAS DE TRATAMENTO.**

*THE THERAPEUTIC EVOLUTION OF CHRONIC MYELOID LEUKEMIA IN
FACE OF NEW TREATMENT PERSPECTIVES.*

Resumo

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é caracterizada pela proliferação de células de linhagem granulocítica, as quais mantêm a capacidade de diferenciação por um determinado tempo, posteriormente num período de tempo variável, o clone leucêmico perde sua capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle. A LMC é um tipo de doença mieloproliferativa que tem como característica uma aberração citogenética ocasionada por uma translocação entre cromossomos que resulta no cromossomo Filadelfia (Ph) e por um rearranjo molecular dos genes BCR-ABL. Essas descobertas permitiram um avanço revolucionário no tratamento da doença como o uso de Imatinibe como terapia-alvo para LMC. Entretanto mecanismos de resistência ou intolerância foram surgindo, e que atualmente ainda impedem a erradicação da doença em alguns dos pacientes. Os inibidores de tirosina quinase de segunda geração mostram eficácia na maioria desses pacientes, exceto naqueles com mutação T315I. Para melhor compreender estes mecanismos de resistência às terapias efetivas no tratamento da LMC, e contribuir para o aprimoramento de novas pesquisas, desenvolveu-se um estudo descritivo baseado em revisão da literatura a partir de artigos científicos disponíveis nas bases SCIELO e livros didáticos de hematologia. O objetivo deste trabalho foi revisar informações sobre a evolução terapêutica na LMC diante de novas perspectivas de tratamento.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Crônica, Cromossomo Filadelfia, BCR-ABL.

Abstract

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is characterized by the proliferation of granulocytic lineage cells, which maintain the ability to differentiate for a given time, then in a variable period, the leukemic clone loses its differentiation capacity and the disease becomes difficult to control. The CML is a type of myeloproliferative disease characterized by a cytogenetic aberration caused by a chromosome translocation that results in the Philadelphia (Ph) chromosome and by the molecular rearrangement of the BCR-ABL genes. These findings have allowed a breakthrough in treatment of the disease as the use of Imatinib as a target therapy for CML, however mechanisms of resistance or intolerance have arisen, and that currently still prevent the eradication of the disease in some patients. Second generation tyrosine kinase inhibitors show efficacy in most of these patients, except for those with T315I mutation. In order to better understand these mechanisms of resistance to effective therapies in the treatment of CML, and to contribute to the improvement of new researches, a descriptive study was developed

based on a review of the literature based on scientific articles available in SCIELO databases and hematology textbooks. The objective of this work was reviewing information on the therapeutic evolution in CML in face of new perspectives of treatment.

Key words: *Chronic Myeloid Leukemia, Philadelphia Chromosome, BCR-ABL.*

Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda e esplenomegalia, constitui uma desordem mieloproliferativa (VASALLO 2009), (CHAUFFAILLE 2010), originada de célula hematopoética pluripotente, que sofreu mutação clonal resultante no cromossomo Philadelphia (Ph) (PEDROSO 2003), o qual é produzido pela translocação recíproca e equilibrada entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11, ou pelo rearranjo molecular dos genes BCR-ABL, originado na ruptura dos cromossomos 22 e 9 respectivamente, com atividade aumentada de uma enzima denominada tirosinoquinase, a proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, sendo sua atividade responsável pela oncogênese inicial da doença, devido a um desencadeamento de liberação dos efetores de proliferação celular inibindo sua atividade apoptótica. (BORTOLHEIRO ET AL, 2008); (SOUZA ET AL 2012).

Embora nem todos pacientes apresentem a evolução clássica, a doença compreende três fases clinicamente distintas: crônica, acelerada e aguda. Na fase crônica (FC) ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas, mantendo estas a capacidade de diferenciação. Posteriormente, num período de tempo variável, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (fase acelerada - FA) e progride para uma leucemia aguda em (fase blástica - FB). (BORTOLHEIRO ET AL, 2008).

De acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), uma pesquisa realizada pelo IBGE em 2013 apontou 3.439 mortes em homens por Leucemias, correspondendo a um percentual de 1,8% de pessoas desse sexo na população brasileira, já em mulheres apresentou cerca de 2.877 casos de morte e um percentual de 3,2 % da população feminina, as estimativas de novos casos para 2016 foram de 5,63 em homens e 4,38 em mulheres (INCA 2017).

A LMC é um tipo de Leucemia que apresenta alto grau de morbimortalidade e difícil cura uma vez que é diagnosticada em fase tardia, evolui de forma lenta e progressiva, afetando adultos de ambos os sexos, principalmente com idade média entre 40 e 60 anos e raramente é diagnosticada em crianças. (SOUZA ET AL 2012).

Fisiopatologia e diagnóstico

A LMC é definida como doença clonal de célula precursora pluripotente, caracterizada por proliferação mieloide e pela $t(9;22)$, que resulta na fusão dos genes BCR e ABL com consequente expressão aumentada da oncoproteína tirosinoquinase, é detectada pela demonstração da presença de cromossomo Philadelphia (Ph), associada ao quadro de leucocitose acentuada e persistente.

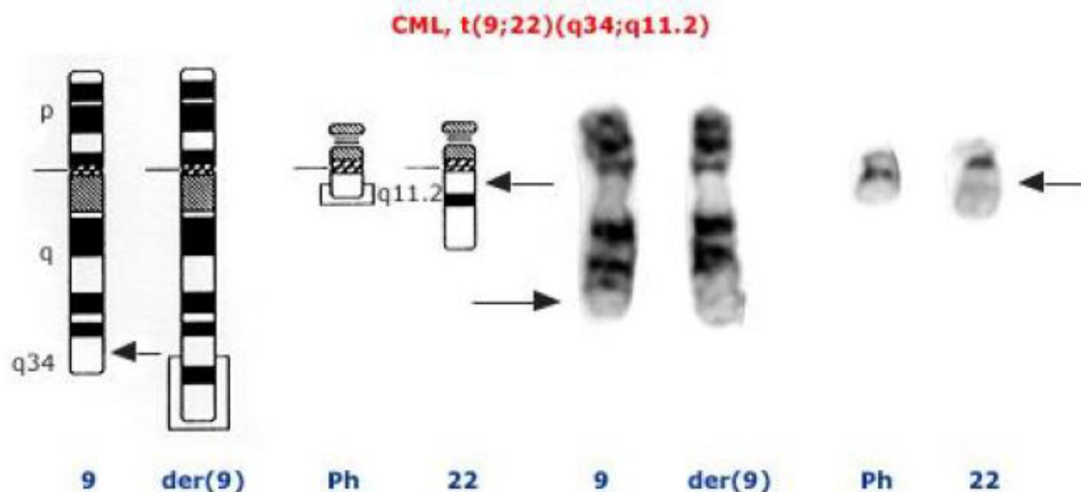


Fig. 1 Translocação recíproca característica da LMC, $t(9;22)(q34;q11)$, e gênese do cromossomo Ph (BARROS 2011/2012).

A proteína híbrida BCR-ABL p210 possui atividade tirosinoquinase aumentada que atua constitutivamente na função na leucemogênese impedindo a resposta a controles normais, libera a célula para a ação de citocinas para crescimento, altera a adesão celular e interfere na apoptose (CHAUFFAILLE 2008).

As características fenotípicas encontradas nas leucemias estão relacionadas com o ponto de quebra ou ponto de fusão específico para a formação do gene híbrido BCR-ABL, que possui uma instabilidade genômica devido a alguns fatores independentes e aspectos biológicos deste gene, o que

consequentemente promove mutações agravantes ou menos severas no ciclo celular, causando resistência a apoptose e a perda da capacidade de adesão da célula no estroma da medula óssea e matriz extracelular. (LAGO ET AL 2017). Em geral a apoptose natural acontece através da ativação de moléculas sinalizadoras de morte celular o que provoca típicas alterações morfológicas e estruturais neste processo. (FERREIRA ET AL 2010).

O proto-oncogene ABL possui capacidade de fazer junção em três regiões distintas, o M-bcr, que está envolvido na parte central do gene BCR o qual traduz a proteína p210, que provoca o fenótipo maligno da LMC, pois promove a proliferação das células da linhagem mieloide e aumento da atividade quinásica. Outra região onde pode haver translocação, e ocorrer a tradução da proteína p190 é o m-bcr que está presente nos casos de pacientes com LLA. Já o *loci* μ -bcr que traduz p230 é considerada a forma mais atenuada para a formação do gene BCR-ABL. (FERREIRA, 2007), (CHAUFFAILLE, 2008), (LAGO ET AL 2017).

Cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com LMC estão em sua fase crônica (FC), sendo estes, de 20 a 45 % assintomáticos ainda em curso inicial da doença, comumente é uma fase que tem duração variável progredindo para fase blástica (FB), esta evolução pode ser brusca ou passar por um período de transição, precedida de fase acelerada (FA) caso a doença não seja tratada ou pela falta de resposta ao tratamento (BOLLMANN ET AL 2011), (ALVES 2014).

A LMC é detectada por leucocitose com desvio à esquerda, com células granulocíticas bem diferenciadas, e esplenomegalia, quando sintomáticos, os pacientes apresentam sintomas de hipercatabolismo (fadiga, perda ponderal, sudorese noturna e febre) e desconforto abdominal decorrente da esplenomegalia. Complicações trombóticas ou hemorragia ocorrem em menos de 5% dos casos em FC. (BOLLMANN ET AL 2011).

Os critérios de diagnóstico da LMC em transição são variados. Dentre diversos pesquisadores considera-se de maior relevância as classificações baseadas em pesquisas realizadas pela ELN (European Leukemia Net), em contrapartida a

migração de estadios encontrados em outras classificações pode impactuar na sobrevida desses pacientes (ALVES 2014).

	Fase acelerada	Fase blástica		
	OMS	ELN	OMS	ELN
Baço	Esplenomegalia pré-existente ou em evolução não responsiva ao tratamento	-	-	-
Leucócitos	Leucocitose (>10x10 ⁹ /L) pré-existente ou em evolução não responsiva ao tratamento	-	-	-
Blastos	10% - 19%	15% - 29%	≥ 20%	≥30%
Basófilos	>20%	>20%	-	-
Plaquetas	>1000x10 ⁹ /L, não controlada por tratamento <100x10 ⁹ /L, não relacionado com tratamento	- Sim	-	-
ACC/Ph+	Presente	Presente	-	-
Envolvimento extramedular	-	-	Presente	Presente

Tabela 1- Classificação da LMC na fase acelerada e fase blástica (ALVES, 2014).

Prognóstico e tratamento

Na década de 90 ficou determinado que o tratamento da LMC seria baseado em uma combinação que envolvesse quimioterapia convencional, alfa-interferon (IFN) e transplante alogênico de células hematopoéticas (TCH) (CHAUFFAILLE 2009). Após esse período, através de novas pesquisas descobriu-se um novo fármaco destacando-se na classe dos compostos com o nome de como 2-fenilaminopirimidinas, STI-571 (mesilato de imatinibe), capaz de inibir a atividade de tirosina quinase da proteína BCR-ABL, através de competição na ocupação no sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP), no domínio quinase BCR-ABL (ALVES 2009).

Com o avanço de estudos realizado pela IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI-571) surgiu uma nova classe de medicamento que compara interferon associado a citarabina em baixa dose, ao mesilato de imatinibe, em pacientes com leucemia mielóide crônica recém-diagnosticados, 19 meses depois notou-se uma taxa consideravelmente avançada na resposta citogenética para o grupo de pessoas tratadas com o Imatinibe, correspondendo ao percentual de 76,2 % enquanto os que receberam tratamento com Interferon e Citarabina foram de 14,5% dos pacientes, em decorrência destes fatos considerou-se o tratamento evolutivo pois a sobrevida dos pacientes em fase crônica atingiu o percentual de 96,7% contra 91,5% respectivamente, ficando

estes livres de progressão para a fase acelerada ou crise blástica. (FUNKE ET AL 2008), (BARROS 2011/2012).

Embora ser muito eficaz nos pacientes em fase crônica da LMC, muitos são tratados nas fases avançadas apresentando falhas de respostas ou recaídas após uma resposta inicial ao tratamento, os mecanismos mais associados à resistência que pode causar diminuição da sensibilidade ao mesilato de Imatinibe nesses pacientes são mutações do gene híbrido BCR-ABL, já descritas neste contexto, em decorrência destes fatos o prognóstico é dado como bom ou ruim através de uma correlação entre as alterações cromossômicas e a leucemia (MONTENEGRO ET AL 2008).

O uso do Imatinibe como terapia alvo para LMC causou grande mudança no prognóstico pois o uso dessa terapêutica alcançou além de respostas hematológicas e citogenéticas obteve também respostas moleculares bem mais elevadas do que as adquiridas com outras formas de tratamento (BARROS 2011/2012); entretanto, alguns pacientes ainda em fase crônica e uma maior parte em fases mais avançadas da LMC apresentam resistência ou intolerância ao fármaco, com isso a utilização do Imatinibe associado a outras drogas também foi estudado no sentido de romper esta dificuldade, porém os resultados descritos na literatura ainda são escassos (LOPES 2008).

O Dasatinibe é um duploinibidor da família de quinases Src que também exhibe propriedades inibitórias ao Abl, estudos *in vitro* demonstraram que Dasatinibe tem uma potência muito maior que o Imatinibe se tratando de Blastos BCR-ABL. Sugere-se ainda que o resultado do Dasatinibe é superior em pacientes com resistência ao Imatinibe sendo ativo contra todas as mutações da oncoproteína BCR-ABL resistentes ao imatinibe, com exceção da T315I. (MEDEIROS 2014); (LOPES 2008).

O Nilotinibe é uma nova aminopiridina modificada, sua seletividade e afinidade de ligação contra a quinase Abl é substancialmente maior quando comparada ao Imatinibe. A ação do Nilotinibe é 20 vezes maior que a do Imatinibe, e funciona como um inibidor de imatiniberesistente de Bcr/Abl, o que comprova eficácia do

fármaco em termos de rapidez na resposta e redução na progressão para outras fases da LMC. O Bosutinibe, é também um novo inibidor ativo contra Src/Abl da LMC, similar ao Dasatinibe, sendo um composto 4-anilino-3-quinolino-carbonitrila, parece ser uma droga com alta potência antiproliferativa e de ação pró-apoptótica, sendo indicado aos casos de resistentes ao Imatinibe, contudo ambas as drogas possuem padrões de inibição relativamente similares que sugere um compartilhamento em comum de mecanismo de inibição. (CHAUFFAILLE 2009), (BARROS 2012).

Conclusão

A LMC foi a primeira neoplasia detectada pela anomalia genética que resulta da translocação recíproca dos cromossomos 9 e 22 - t(9;22) cujo produto é o gene de fusão BCR/ABL.

Tal descoberta permitiu o aprofundamento de estudos da função e das consequências dessa mutação, sugerindo tratamento com um droga alvo-específica, foi então que surgiu o mesilato de imatinibe com ação direta à proteína BCR-ABL. A aplicação do Imatinib proporcionou resultados terapêuticos impressionantes, que veio a se tornar primeira opção para o tratamento da doença em fase crônica, atualmente novas drogas inibidoras de tirosina-quinase estão revolucionando o tratamento da LMC, os mais conhecidos recentemente são o Dasatinib, o Nilotinib e o Bosutinibe.

Diante do exposto, conclui-se que a LMC antigamente era uma doença letal e na maioria dos casos levava o paciente ao óbito, todavia com o aprimoramento de das pesquisas e o surgimento de novos fármacos, hoje é possível induzir respostas moleculares na maioria dos doentes, com maiores expectativas de sobrevivência a longo prazo.

Referências

1. Montenegro V S; Santos V M V O, Veith M, Análise Citogenética na Leucemia Mieloide Crônica, Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba, 2008, v.10, n.3, p.5-12.

2. Alves M R N, Leucemia Mieloide Crônica: Desafios no Tratamento da Fase Blástica - A propósito de um caso clínico. Dissertação de Mestrado Integrado em Medicina Porto, Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar - Universidade do Porto, 2014, 20p.
3. Medeiros, L E S, Evolução da Leucemia Mieloide Crônica Frente à Terapia Com Inibidores de Tirosina Cinase, João Pessoa: [s.n.], 2014. 74f. Monografia de Graduação – UFPB/CCS.
4. Bortolheiro T C, Chiattoni C S, Leucemia Mielóide Crônica: história natural e classificação. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia 2008;30 (Supl. 1):3-7.
5. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva; organização Mario Jorge Sobreira da Silva (INCA), Ministério da saúde, ABC do Câncer 3. ed. rev. atual. Rio de Janeiro: INCA, 2017. 108 p. ISBN 978-85-7318-316-0 (versão eletrônica). http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/comunicacao/livro_abc_3ed_8a_p_rolva_final.pdf
6. <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/dados-estatisticos-sobre-a-leucemia-mieloide-cronica-lmc/7983/336/>
7. Lago C, Petroni T F, Fisiopatologia e Diagnóstico da Leucemia Mieloide Crônica, Revista Saúde UniToledo, São Paulo, mar/ago. 2007, v. 01, p. 121-133.
8. Chauffaille MLLF, Análise Citogenética e Fish no monitoramento da Leucemia Mieloide Crônica em tratamento com inibidores de tirosinocinase, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008, 30 (Supl. 1): 13-19.
9. Bollmann PW, Giglio A, Leucemia Mieloide Crônica: passado, presente, futuro, Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.- Faculdade de Medicina do ABC - FMABC - Santo André (SP), Brasil; Centro de Oncologia e Hematologia - HIAE - Avenida Albert Einstein, 627/701 - Morumbi - São Paulo, 2011, 9 (2 p t1): 236-43.
10. Vasallo J, Magalhães S M M, Síndromes Mieloproliferativas e Mielodisplásicas/Mieloproliferativas, Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, Campinas, SP, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009, 31 (4): 267-272.
11. Pedroso G E, Avanços na Terapêutica da Leucemia Mieloide Crônica, Centro Universitário de Brasília – Faculdade de Ciências da Saúde, Brasília, 2003, 37p.

12. Souza L A K, Silva W C S, Leucemia Mieloide Cônica: Diagnóstico precoce: Bom prognóstico, Monografia de Pós graduação *Latu sensu* em Análises Clínicas – Atualiza Cursos, Salvador, 2012.
13. Chauffaille M L L F, Leucemia Mieloide Crônica: Tratamento Baseado em Evidências, Escola Paulista de Medicina (Unifesp-EPM) e Grupo Fleury, São Paulo, 2009; 14 (2): 62-5.
14. Ferreira A F, Efeitos dos Inibidores de tirosina quinase sobre a maquinaria apoptótica na Leucemia Mieloide Crônica – Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP, 98 p, Ribeirão Preto, 2007.
15. Ferreira C S, Maganhin C C, Simões R S, Melatonina Modulador de Morte Celular, Revista Associação Médica Brasileira, 2010; 56 (6): 715-8; Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina (Unifesp/EPM), São Paulo.
16. Alves R C S, Análise de pacientes com Leucemia Mieloide Crônica com resistência primária ou secundária ao mesilato de Inatimibe, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009; 31 (3), pag 166-177.
17. Funk V M, Setúbal D C, Ruiz J, et al, O Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica com Mesilato de Inatimibe, Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2008; 30 (Supl 1): 27-31.
18. Chauffaille M L L F, Neoplasias Mieloproliferativas: revisão dos critérios diagnósticos e dos aspectos clínicos, revista Brasileira de hematologia e Hemoterapia, 2010; v 32(4); 308-316.
19. Barros S R, Tratamento da Leucemia Mieloide Crônica no século XXI – Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto – Centro Hospitalar do Porto, Dissertação de Mestrado em Medicina, Porto 2011/2012. 39p.
20. Lopes N R, Abreu M T C L, Inibidores de tirosina cinase na Leucemia Mieloide Crônica, Revista Brasileira de hematologia e Hemoterapia, Uberababa, 2009.
21. Chauffaille M L L F, Leucemia Mieloide Crônica: diagnóstico, fisiopatologia e fatores prognósticos: (Unifesp e Grupo Fleury), 2008.