

# CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA E OUTRAS DOENÇAS MIELOPROLIFERATIVAS CRÔNICAS

**Autores:** Antonio Vaz de Macedo, Vaneuza Araújo Moreira Funke, Afonso Celso Vigorito, Francisco José Penteadó Aranha, Daniela C. Setubal, Larissa A.M. Medeiros, Caroline Bonamin Sola, Marcos Paulo Collela, Ricardo Pasquini.

## **Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas**

### **Histórico, tratamento com inibidores de tirosino quinase e recomendações da European Leukemianet**

Os primeiros casos de leucemia mieloide crônica (LMC) foram descritos em 1845. Em 1960 foi descrito o cromossomo Filadélfia (Ph), depois identificado como uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22. Em 1983, demonstrou-se que esta translocação justapõe a região BCR no cromossomo 22, ao gene c-ABL localizado no cromossomo 9, resultando no gene híbrido BCR-ABL. Em seguida verificou-se que o produto deste oncogene era uma proteína de 210 KD, com atividade de tirosino quinase. Em 1990, foi demonstrado que a presença do gene híbrido era capaz de induzir LMC em um modelo murino.<sup>1</sup>

A irradiação, o uso de derivados de arsênio, o bussulfano e a hidroxiureia, tratamentos utilizados inicialmente, resultavam em controle hematológico, sem mudança da história natural da doença, com inexorável progressão para crise blástica e óbito.<sup>2,3</sup> Ainda na década de 70, o trabalho pioneiro de Donall Thomas introduziu o transplante de medula óssea alogênico como terapêutica curativa.<sup>4</sup> Na década de 80 se demonstrou a eficácia do alfa-interferon em estabelecer respostas hematológicas e citogenéticas.<sup>5</sup>

Em 1996, foi publicado pela primeira vez o efeito do mesilato de imatinibe, atualmente utilizado no tratamento inicial da LMC com excelente eficácia terapêutica e baixa toxicidade.<sup>6,7</sup> Os excelentes resultados com esta droga revolucionaram o tratamento da LMC e a tornaram em pouco tempo o tratamento de escolha para pacientes recém diagnosticados.<sup>8</sup> Mais recentemente os inibidores de tirosino quinase de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe, os dois primeiros disponíveis no Brasil) demonstraram superioridade no percentual de resposta molecular profunda precoce e na sobrevida livre de progressão quando utilizados em primeira linha de tratamento em comparação com o mesilato de imatinibe.<sup>8-10</sup>

## Tratamento inicial da LMC com mesilato de imatinibe

O estudo IRIS (International Randomized Study of Interferon and STI-571) foi um estudo de fase III que comparou interferon associado a citarabina ao mesilato de imatinibe, em pacientes com LMC recém diagnosticados. Um total de 1.106 pacientes foram randomizados, 553 em cada braço. Após um seguimento mediano de 19 meses, a taxa de resposta citogenética maior (RCM) aos 18 meses foi de 87,1% para o grupo do imatinibe e de 34,7% no grupo do interferon e citarabina ( $p < 0,001$ ). As taxas de resposta citogenética completa (RCC) foram de 76,2% para o imatinibe e 14,5% para o interferon e citarabina ( $p < 0,001$ ). Aos 18 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) para fase acelerada (FA) ou crise blástica (CB) foi de 96,7% e 91,5% respectivamente ( $p < 0,001$ ). Um total de 79 pacientes (14,3%) no grupo do imatinibe e 493 pacientes (89,2%) no grupo do interferon e citarabina descontinuaram ou mudaram o tratamento inicial, devido a eventos adversos grau três e quatro.<sup>11</sup> Na atualização de oito anos deste estudo, a taxa de SLP para FA ou CB foi de 92%, sobrevida livre de eventos de 81% e sobrevida global (SG) de 85%.<sup>12</sup> O Imatinibe foi bem tolerado e os eventos adversos foram leves ou moderados. Os eventos mais relatados foram: edema (60%), náusea (50%), câimbras (49%), dor óssea/muscular (47%), diarreia (45%), fadiga (39%), dor abdominal (37%), cefaleia (37%) e dor articular (31%). Os eventos graves mais frequentes foram neutropenia (17%), trombocitopenia (9%), alteração de enzimas hepáticas (5%) e anemia (4%).<sup>11</sup>

Um subestudo do IRIS avaliou a resposta molecular destes pacientes. Após 12 meses, em pacientes com RCC, houve redução de pelo menos três logs no nível de transcritos em 57% dos pacientes com imatinibe e 29% dos pacientes com interferon ( $p = 0.003$ ). Para estes pacientes, a probabilidade de permanecer livre de progressão foi de 100% aos 24 meses, comparada com 95% para pacientes em remissão citogenética com redução menor de três logs e 85% para pacientes que não alcançaram resposta citogenética completa aos 12 meses ( $p < 0.001$ ).<sup>13</sup> Este tipo de resposta foi então denominada resposta molecular maior.<sup>13</sup>

Quanto a qualidade de vida, os pacientes incluídos no estudo IRIS com imatinibe tiveram escores médios de bem-estar familiar, social e emocional e de utilidade significativamente melhores do que pacientes tratados com interferon.<sup>14</sup>

Quanto à melhor dose de imatinibe a ser utilizada, a despeito do resultado de estudos retrospectivos publicados que favoreciam o uso do imatinibe na dose de 800 mg em comparação com 400 mg, os estudos prospectivos não confirmaram esta superioridade.<sup>15,16</sup>

O grupo australiano reportou resultados de um estudo de fase II (TIDEL) usando uma dose inicial de 600 mg de imatinibe, aumentada para 800 mg se não houvesse critérios pré-definidos de resposta hematológica, citogenética ou molecular. Dos 80 pacientes avaliáveis em 12 meses a taxa de RCM foi de 94,2%, com 88,5% de RCC e um índice de RMM de 47,4%. A probabilidade de alcançar uma RMM em seis meses foi de 58% para os pacientes que receberam uma dose média diária (DMM) de 600 mg, 33% em pacientes com DMM de 500-599 mg e 32% para aqueles com DMM < 500 mg.<sup>17</sup> O estudo prospectivo randomizado TOPS comparou a dose de imatinibe de 800 mg com a dose de 400 mg em 476 pacientes com LMC recém diagnosticada. Não houve diferença na taxa de resposta molecular maior em um ano entre os braços do estudo e a toxicidade hematológica e não hematológica foi mais frequente no grupo que tomou 800 mg ao dia.<sup>18</sup> A recomendação atual portanto, orienta o uso do imatinibe como tratamento de escolha para pacientes portadores de LMC, na dose de 400 mg ao dia para pacientes em fase crônica e 600 mg ao dia para aqueles em fase acelerada ou crise blástica.

### **Terapia inicial com inibidores de tirosino quinase de segunda geração**

O estudo Dasision foi um estudo de fase 3 que comparou uso em primeira linha de imatinibe 400 mg ao dia e dasatinibe 100 mg ao dia. No total 259 pacientes foram randomizados para receber dasatinibe e 260 pacientes para imatinibe. Após um seguimento de doze meses a taxa de resposta citogenética completa confirmada foi superior para dasatinibe (77% *versus* 66%,  $p = 0.007$ ). A taxa de resposta molecular maior também foi superior para o dasatinibe (46% *versus* 28%,  $p < 0.0001$ ) e o tempo de resposta foi significativamente mais curto. A

progressão para fase acelerada ou crise blástica ocorreu em cinco pacientes recebendo dasatinibe (1.9%) e nove pacientes recebendo imatinibe (3,5%).<sup>8</sup> Na atualização de dois anos do estudo a taxa de RCC foi semelhante entre os dois braços (86 x 82%), porém o grupo tratado com dasatinibe apresentava maior taxa de RMM (64 x 46%) e resposta molecular mais profunda ( $< 0,0032\%$  ou RM 4,5 17% x 8%). Progressão ocorreu em 2,3% dos pacientes em uso de dasatinibe *versus* 5% no grupo do imatinibe.<sup>19</sup>

Simultaneamente foram publicados os resultados do estudo ENESTnd, que foi um estudo prospectivo randomizado de fase III comparando o uso de imatinibe 400 mg ao dia (n = 283) com nilotinibe 300 mg 12/12 horas (n = 282) e nilotinibe 400 mg 12/12 horas (n = 281) em pacientes com LMC recém diagnosticados e na fase crônica. Aos 12 meses de tratamento as taxas de resposta molecular foram superiores para nilotinibe (44% para a dose de 300 mg x 43% para dose de 400 mg x 22% para imatinibe  $p < 0.001$ ). Pacientes em uso de nilotinibe tiveram melhor sobrevida livre de progressão para fase acelerada ou crise blástica quando comparados ao imatinibe.<sup>9</sup> No seguimento de três anos deste estudo as taxas de resposta molecular maior e profunda (BCR-ABL  $\leq 0.01\%$  na escala internacional - MR4 e BCR-ABL  $\leq 0.0032\%$  - MR4.5) foram superiores com nilotinibe e esta diferença aumentou durante o tempo (71% com nilotinibe 300 x 67% com nilotinibe 400 x 44% com imatinibe). O uso de nilotinibe foi associado a menor probabilidade de progressão da doença: duas progressões (0.7%) com nilotinibe 300 mg duas vezes ao dia, três (1.1%) com nilotinibe 400 mg duas vezes ao dia e 12 (4.2%) com imatinibe. Ambas as drogas foram bem toleradas, mas houve vantagem em termos de toxicidade cardíaca em favor da dose de nilotinibe de 300 mg em relação ao uso de 400 mg duas vezes ao dia.<sup>20</sup>

Devido a estes resultados, ambos os inibidores foram aprovados para uso em primeira linha no tratamento da LMC nos Estados Unidos e Europa, mas ainda não temos tal aprovação no Brasil.

## **Fatores prognósticos**

Algumas características clínicas ou laboratoriais têm sido utilizadas para prever a resposta individual de pacientes com o imatinibe. Pacientes com alto índice de Sokal têm menor probabilidade de resposta ao imatinibe.<sup>21</sup> Um segundo escore - EUTOS - especificamente criado para pacientes em uso de imatinibe também demonstrou ser capaz de separar grupos prognósticos.<sup>22</sup> Entretanto a validação deste escore não foi reproduzida por alguns outros centros.<sup>23</sup> Mais recentemente, a expressão do gene OCT-1 foi identificada como um fator importante para a absorção do imatinibe e técnicas como a medida do IC50 também se correlacionaram com respostas clínicas.<sup>14,23,24</sup>

## **Monitoração da resposta aos inibidores de tirosino quinase e recomendações da European Leukemianet**

Frente às importantes modificações no cenário de tratamento da LMC trazidas pelo mesilato de imatinibe, um painel de especialistas internacionais – a European Leukemianet, publicou em 2013 recomendações revisadas acerca do tratamento e monitoração da resposta a esta droga.<sup>25,26</sup> Para pacientes em fase crônica em uso de dose inicial de 400 mg ao dia, foram definidos os critérios de resposta e a frequência de realização dos exames de monitoração (**Tabela 1**). As categorias de resposta ao tratamento também foram atualizadas (**Tabela 2**).<sup>26</sup>

## **Inibidores de tirosino quinase de segunda geração no tratamento de segunda linha da LMC**

A resistência ao mesilato de imatinibe é um fenômeno bem conhecido, sendo a ocorrência de mutações uma das mais frequentes causas identificadas. No estudo IRIS, a incidência de resistência primária ao imatinibe (ausência de RCC aos 18 meses) ocorreu em 24% dos pacientes<sup>11</sup> e a resistência secundária (progressão ou perda de resposta na vigência de tratamento) se deu em outros 24% dos pacientes após seguimento de cinco anos.<sup>11</sup>

Uma outra barreira na continuidade do tratamento com imatinibe é a intolerância ao medicamento. Após seguimento de sete anos, 5% dos pacientes incluídos no estudo IRIS descontinuaram o tratamento em decorrência de eventos adversos.<sup>12</sup> Estima-se que cerca de 25% dos pacientes deverão descontinuar imatinibe seja por falta de intolerância ou eficácia.<sup>12</sup>

As seguintes drogas estão disponíveis para tratamento da LMC resistentes ou intolerantes ao imatinibe:

### **Dasatinibe**

O dasatinibe é um potente inibidor do BCR-ABL (325 vezes mais potente que o imatinibe *in vitro*) e várias outras quinases – SFKs, c-KIT, PDGFR. Está aprovado no tratamento de pacientes portadores de LMC nas fases crônica, acelerada e crise blástica resistentes ou intolerantes ao imatinibe. A dose recomendada para fase crônica é de 100 mg /dia e, nas fases avançadas, de 140 mg uma vez ao dia.<sup>27,28</sup> Os resultados atualizados dos principais estudos com dasatinibe estão resumidos na **Tabela 3**.<sup>28-30</sup>

Nos 387 pacientes portadores de LMC- FC a taxa de RCC foi de 53% em 2 anos e tempo mediano para obtenção da resposta foi de 5,5 meses. Observou-se manutenção dessa resposta em 90% dos pacientes após 24 meses de seguimento. A sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram de 80% e 94% respectivamente.<sup>28</sup>

O estudo START-R comparou o dasatinibe 70 mg duas vezes ao dia com alta dose de imatinibe (800 mg) em 150 pacientes com LMC em FC resistentes ao tratamento com Imatinibe 400 ou 600 mg. Após seguimento de dois anos, os pacientes que utilizaram dasatinibe apresentaram maior taxa de RCC (44% x 18% - p: 0,0025). A incidência de RHC, RMM e SLP foi também mais evidente no grupo que utilizou dasatinibe (p < 0,05),<sup>31</sup> demonstrando que é melhor trocar por um inibidor de segunda geração do que aumentar a dose do imatinibe.

Os efeitos colaterais foram mais frequentes nos pacientes que receberam a droga em duas tomadas ao dia e são: cefaleia (30%), diarreia (23%), retenção de fluidos (21%), fadiga (20%), derrame pleural (16%). Neutropenia e trombocitopenia ocorreram em 49% e 48% dos pacientes em fase crônica e em cerca de 70 a 80% dos pacientes em fase avançadas.<sup>27,28</sup> Na experiência pós-

*marketing* foram relatados casos de hipertensão pulmonar em pacientes tratados com dasatinibe. Este evento é mais frequente nos pacientes que apresentam derrame pleural e é razão de descontinuação permanente do tratamento.<sup>32</sup>

## **Nilotinibe**

O nilotinibe é uma nova aminopirimidina desenhada para ser mais seletiva para a quinase do BCR-ABL quando comparada ao imatinibe (*in vitro* seu potencial inibidor é 30 x maior).<sup>33</sup> Os principais resultados dos estudos com esta droga estão resumidos na **Tabela 4**.<sup>34-36</sup> A dose recomendada é de 400 mg a cada 12 horas. Deve-se evitar ingestão de alimentos duas horas antes e uma hora depois do uso do medicamento, pois os alimentos aumentam a biodisponibilidade da droga.<sup>33</sup>

Toxicidade hematológica grau 3-4 ocorreu em 29% dos pacientes. Os principais efeitos colaterais não hematológicos incluem: *rash* (28%), náusea (24%), prurido (24%), fadiga (19%), cefaleia (19%), e aumento de enzimas pancreáticas (42,8%). Este último quadro é geralmente reversível com suspensão temporária e ajuste de dose. Também foram observados hiperglicemia e hipofosfatemia, e leve prolongamento do intervalo QT. Pacientes com história prévia de disfunção cardíaca ou coronariana devem ser seguidos com maior cuidado quando em uso de nilotinibe.<sup>27</sup>

Na experiência pós-*marketing* com este fármaco houve relato de eventos adversos cardiovasculares incluindo morte súbita e oclusão vascular coronariana e periférica. Os pacientes dislipidêmicos, hipertensos, diabéticos e tabagistas em uso de nilotinibe devem ser rigorosamente observados e tratados de suas comorbidades.<sup>37,38</sup>

A utilização de nilotinibe após falha com dasatinibe (e vice-versa) foi avaliada em alguns estudos. Em um primeiro estudo, o nilotinibe foi utilizado após falha de tratamento com imatinibe e dasatinibe. Após seguimento mediano de 12 meses, a taxa de RCM foi de 43% em pacientes com LMC-FC. Em 18 meses, a taxa de sobrevida global foi de 86% para estes pacientes e 80% para pacientes portadores de LMC-FA.<sup>39</sup> Garg et al. avaliaram 46 pacientes que usaram um segundo inibidor de segunda geração após falha do primeiro. Houve respostas citogenéticas (> RCM) em 10/25 pacientes em FC, 4/10 pacientes em



FA e 4/13 pacientes em CB. No entanto, a mediana de duração destas respostas foi de 16,3 meses.<sup>40</sup> Ibrahim et al. reportaram a experiência de 26 pacientes em uso de terceira linha. Pacientes jovens e que apresentaram resposta citogenética anterior aos inibidores utilizados, bem como aqueles que aos três meses apresentaram resposta citogenética pelo menos parcial (nove pacientes), foram os pacientes que apresentaram a melhor probabilidade de sobrevida e sobrevida livre de eventos.<sup>41</sup> Em um outro estudo, analisou-se a eficácia do dasatinibe ou nilotinibe em respectivamente 34 e 48 pacientes refratários a imatinibe e um inibidor de segunda geração. 32 de 82 pacientes alcançaram resposta citogenética completa e em 13 pacientes se obteve resposta molecular maior; progressão ocorreu em 12 pacientes. Ao último contato, 70 pacientes (85.4%) estavam vivos, com sobrevida mediana de 46 meses.<sup>42</sup> Dada a limitação dos dados existentes, o uso de um terceiro inibidor pode ser uma opção apenas na ausência de um doador compatível ou na vigência de uma mutação sabidamente sensível ao inibidor em questão.

### **Como escolher o tratamento de segunda linha na prática clínica**

A maioria dos pacientes responde ao tratamento de primeira linha com imatinibe, mas resistência e intolerância ao medicamento podem acontecer. Aumentar a dose de imatinibe não parece ser a melhor opção principalmente para os pacientes que apresentaram intolerância a droga.<sup>29</sup> Dasatinibe e nilotinibe devem ser considerados no tratamento.<sup>28,34</sup> Ambos possuem eficácia comprovada, induzindo respostas hematológicas e citogenéticas de forma rápida e sustentada.<sup>28,34</sup> Não existem estudos comparando nilotinibe e dasatinibe. A escolha do medicamento deve se basear nas características clínicas do paciente e na presença de mutação.

Nos pacientes com doença pulmonar, insuficiência cardíaca, hipertensão arterial ou antecedente de derrame pleural deve-se evitar o uso do dasatinibe, pois situações de derrame pleural foram relatadas com o uso desta droga. O mesmo pode ser considerado para pacientes com história prévia de sangramento ou em terapia anticoagulante.<sup>43</sup> Nota-se maior incidência de hemorragia em pacientes portadores de LMC em FA ou CB com baixa contagem de plaquetas e que utilizam dasatinibe no seu tratamento.<sup>43</sup> O nilotinibe pode

induzir hiperglicemia, prolongamento do QTc, alteração laboratorial em enzimas pancreáticas e transaminases, bem foram relatados casos de insuficiência vascular miocárdica e de oclusão arterial periférica. Deste modo nos pacientes com histórico de diabetes *mellitus*, doença cardíaca, pancreática e hepática deve-se tentar evitar este inibidor.<sup>34</sup>

Em conclusão, o imatinibe é a droga de escolha para o início do tratamento da LMC, no entanto nilotinibe ou dasatinibe podem também ser utilizados.<sup>19,20</sup> Nos casos de resistência ou intolerância ao imatinibe, o dasatinibe ou o nilotinibe podem ser considerados como segunda linha de tratamento, e em pacientes jovens e de baixo risco para o transplante, com doador compatível, esta possibilidade também deve ser discutida.<sup>27</sup>

### **Transplante de células tronco hematopoéticas em LMC**

O TCTH com altas doses de quimioterapia era o tratamento de escolha nos anos 90, para pacientes com diagnóstico de LMC em primeira fase crônica, notadamente em pacientes jovens com doador HLA totalmente compatível, aparentado ou não, a despeito da morbidade e mortalidade relacionada ao procedimento (MRP). A partir de 1998 surgiram os inibidores de tirosina quinase. O primeiro deles a chegar ao mercado foi o mesilato de imatinibe, tratamento com alta eficácia e baixa toxicidade.<sup>8,11,12</sup> Houve uma queda do número de TCTH para LMC em primeira fase crônica, a partir de 2000, com a introdução do imatinibe. Entre 1980 a 2003 foram realizados 13.416 TCTH para LMC na Europa. Houve um aumento entre os doadores não aparentados de 10% para 36%. A sobrevida ficou em torno de 60%, com taxa de mortalidade relacionada ao procedimento por volta de 35% e recidiva de aproximadamente 20%. A indicação de transplantes em crise blástica, durante este período, manteve-se estável, com aumento das indicações em segunda fase crônica e ou em fase avançada da doença.<sup>44</sup>

## Indicações de TCTH

### Ao diagnóstico

O algoritmo aplicado para a terapêutica da LMC tem sido nos últimos anos ajustado principalmente em virtude do amadurecimento dos resultados obtidos com mesilato de imatinibe e mais recentemente, dos resultados com inibidores de segunda geração.<sup>45-48</sup> A mortalidade relacionada ao transplante e os excelentes resultados com inibidores de tirosino quinase em pacientes com LMC recém diagnosticada, agora com longo tempo de acompanhamento no caso do mesilato de imatinibe, fortaleceram estas drogas como tratamento inicial.<sup>45-48</sup> No entanto, o problema do custo dos inibidores de tirosino quinase é preocupação atual de todos os países, especialmente de economias em desenvolvimento como é o caso do Brasil.<sup>27,46</sup> O transplante de medula óssea alogênico é ainda, nesta circunstância uma alternativa custo-efetiva, especialmente nos indivíduos jovens e de baixo risco segundo o escore europeu, validado anteriormente pelo grupo cooperativo brasileiro de LMC.<sup>49-51</sup> De outro lado, houve grande melhora também nos resultados do transplante nos últimos anos com melhor seleção do doador, melhores terapias de suporte e maior experiência dos centros. Saussele et al. publicaram recentemente uma análise de subgrupo do estudo alemão de otimização do tratamento com imatinibe. Oitenta e quatro pacientes receberam transplante alogênico e para os 56 que o receberam em fase crônica a sobrevida global em 3 anos foi de 91% com seguimento mediano de 30 meses. A sobrevida global em 3 anos dos 28 pacientes transplantados em fase avançada foi de 59%. A mortalidade relacionada ao transplante foi de 8%.<sup>52</sup> Estes dados demonstram um cenário de grande eficácia e pouca toxicidade.<sup>53</sup>

### Quais seriam as indicações de transplante alogênico como tratamento inicial da LMC na atualidade?

- **Pacientes pediátricos:** apesar das recentes recomendações de uso de mesilato de imatinibe como primeira linha de tratamento, baseados em estudos recentes que demonstram resultados similares aos dos adultos,<sup>54</sup> o seguimento é ainda limitado. Millot et al. publicaram a experiência em

44 crianças com LMC recém diagnosticada tratadas com imatinibe.<sup>54</sup> Com um seguimento mediano de 31 meses, a sobrevida livre de progressão estimada aos 36 meses foi de 98%. As taxas de RCC e RMM aos 12 meses foram de 61% e de 31% respectivamente. Cerca de 30% das crianças descontinuaram o uso da medicação, principalmente por falta de eficácia.<sup>47</sup> Há efeitos adversos dos inibidores de tirosino quinase no crescimento em crianças e este aspecto deve ser monitorado.<sup>54</sup> Entre cerca de 150 crianças tratadas em primeira linha com imatinibe em diversos estudos clínicos, 96% alcançaram resposta hematológica completa e 69% resposta citogenética completa aos doze meses. O uso por períodos prolongados de tempo e sua implicação na aderência e desenvolvimento destas crianças são questões ainda não respondidas.<sup>55</sup> Quanto aos resultados de transplante alogênico para crianças com LMC, um estudo realizado no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (STMO-HCUFPR) analisou retrospectivamente 50 crianças com diagnóstico de LMC submetidas a TCTH entre janeiro de 1984 e agosto de 2005, com mediana de idade de 13,5 anos (1-17). Quarenta e um pacientes (82%) encontravam-se em primeira fase crônica (FC1) e nove pacientes em fases avançadas. O intervalo entre o diagnóstico e o TCTH teve mediana de 17,5 meses (5-84). A fonte de células foi medula óssea 44 pacientes (88%), sangue de cordão umbilical em cinco (10%) e sangue periférico em um paciente (2%). Trinta e nove (78%) dos TCTH foram aparentados e 11 (22%) não aparentados. Condicionamento: bussulfan e ciclofosfamida em 35 (70%) e regimes contendo TBI em 15 (30%) pacientes. Pega medular completa foi observada em 82% dos pacientes. Doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda grau II-IV ocorreu em 44% dos pacientes, e DECH crônica extensa ocorreu em 15/40 pacientes avaliáveis (38%). Quinze pacientes (32%) recaíram após transplante. A mortalidade na população estudada foi de 48%. A sobrevida global estimada em 20 anos foi de aproximadamente 50%, com sobrevida mediana de 1.926 dias. Quando analisamos em separado os pacientes com doença em FC1, que receberam TCTH aparentado compatível e imunoprofilaxia com

corticoide, ciclosporina e metotrexato, a sobrevida global estimada foi de cerca de 70% em 20 anos.<sup>56</sup>

- Quando não há possibilidade de indicar o uso do imatinibe, por falta de acesso à medicação ou por problemas econômicos ou problemas de aderência que na visão do médico impeçam o paciente de manter uma medicação por longo período de tempo.<sup>27,46,57-59</sup>
- Pacientes jovens, com doador HLA idêntico do sexo masculino tem uma probabilidade de sobrevida de 80% e, portanto, é razoável que se possa discutir com o paciente a opção de TCTH neste subgrupo.<sup>57</sup>
- LMC em fases avançadas: na fase acelerada, 29% dos pacientes não alcançam remissão hematológica e outros 50% recaem após uma resposta inicial com imatinibe.<sup>60</sup> Se houver doador disponível, o transplante alogênico deve ser considerado em casos de falha de tratamento, idealmente após um curso de inibidores de tirosino quinase para reduzir a massa de doença. Um estudo recente publicado por Jiang et al. compararam prospectivamente pacientes em fase acelerada tratados com imatinibe (n = 87) ou transplante alogênico (n = 49).<sup>61</sup> Neste estudo, uma análise multivariada estabeleceu como fatores de risco independentes para pior sobrevida: hemoglobina < 10,0; blastos ≤ 5% em sangue periférico e duração de doença menor que 12 meses. Pacientes que apresentavam alto risco (dois fatores de risco ou mais) ou risco intermediário (um fator de risco), tiveram melhor sobrevida global e melhor sobrevida livre de progressão com transplante alogênico quando comparado ao uso de imatinibe. Não houve diferença entre as duas opções terapêuticas para os pacientes de baixo risco.<sup>61</sup> Na crise blástica mieloide, 69% dos pacientes não entram em remissão e cerca de 61% recaem após resposta inicial com este medicamento.<sup>62</sup> Apesar dos altos índices de resposta inicial, praticamente todos os pacientes com crise blástica linfoide recaem precocemente.<sup>62</sup> Estes pacientes devem, portanto ser submetidos ao TCTH alogênico, preferencialmente após indução da remissão com o imatinibe.

Os demais pacientes receberão imatinibe como tratamento inicial e serão submetidos a transplante alogênico nos casos abaixo discriminados. Deve-se

procurar sempre, ao diagnóstico, um doador HLA totalmente compatível aparentado.<sup>26</sup>

## **Indicações de TCTH durante o tratamento com inibidores de tirosino quinase**

### **Falha de tratamento com mesilato de imatinibe**

A European Leukemianet<sup>26</sup> definiu em sua versão revisada como falha de tratamento ao mesilato de imatinibe:

- Ausência resposta hematológica completa nos primeiros três meses de tratamento (cerca de 3% dos pacientes);
- Ausência de resposta citogenética após três meses do início do tratamento;
- Ausência de resposta citogenética maior (parcial ou completa) após seis meses do início do tratamento ou RTPCR (EI) > 10%;
- Ausência de remissão citogenética completa RTPCR (EI) > 1% em 12 meses de tratamento.

Deve-se sempre nestas situações verificar aderência, interações medicamentosas, realizar análise das mutações, e na ausência destas, trocar para inibidores de tirosino quinase de segunda geração ou propor transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH).<sup>26,53</sup> Se há presença de mutação, e esta for sensível a uma droga de segunda geração, este é um tratamento que pode ser utilizado. Quando esta mutação é resistente aos inibidores da tirosino quinase, como no caso da mutação T315I e o paciente tiver um doador HLA compatível, aparentado ou não aparentado, o TCTH está indicado.<sup>26,53</sup> O estudo IRIS mostrou que os resultados são similares para todos pacientes que conseguiram uma remissão citogenética completa, independentemente do tempo em que se conseguiu este resultado.<sup>11</sup> As recomendações da European Leukemianet estão resumidas na **Tabela 5**.

## **Pacientes na categoria de alerta**

O painel da European Leukemianet definiu como alerta a situação em que o paciente ainda pode apresentar algum benefício do tratamento, no entanto, a probabilidade de resposta ótima é menor, e uma mudança de tratamento pode ser considerada.<sup>26</sup>

Vários estudos têm referendado a importância da resposta precoce aos inibidores de tirosino quinase. Hanfstein et al. publicaram em 2012 uma análise de 1.303 pacientes com LMC em fase crônica inicial tratados com imatinibe.<sup>63</sup> A persistência da razão BCR-ABL/gene controle > 10% de acordo com a escala internacional identificou um grupo de alto risco (28% dos pacientes; SG em cinco anos: 87%) do grupo com > 1-10% BCR-ABL(IS) (41% dos pacientes; SG 5 anos: 94%;  $p = 0.012$ ) e do grupo com < 1% BCR-ABL(IS) (31%; SG 5 anos: 97%;  $p = 0.004$ ). Aos seis meses > 1% BCR-ABL (IS) (37% dos pacientes; SG 5 anos: 89%) foi associado com sobrevida inferior comparado com pacientes com < 1% (63% dos pacientes; SG 5 anos: 97%;  $p < 0.001$ ).<sup>56</sup> Boquimpani et al. recentemente publicaram a análise de 115 pacientes em uso de inibidores de segunda geração em segunda linha. A resposta aos três meses (< 10% e aos seis meses (< 1%) foi capaz de prever os pacientes com melhor sobrevida livre de progressão (96% e 94% respectivamente).<sup>64</sup> Deste modo, pode-se identificar cada vez mais cedo pacientes com menor chance de resposta ao imatinibe. De modo similar, as respostas com inibidores de segunda geração também são bastante rápidas, de modo que em pacientes de baixo risco para transplante e com doador compatível, esta modalidade de tratamento pode ser considerada e discutida mais precocemente.<sup>26</sup>

## **Perda resposta hematológica completa (RHC), remissão citogenética completa (RCC) ou remissão molecular maior (RMM) e progressão de doença**

A causa mais frequente de resistência secundária, ou seja, perda da resposta ao mesilato de imatinibe é a ocorrência de mutações. Estas ocorrem com maior frequência em fases mais avançadas da doença.<sup>8</sup> A monitoração citogenética e molecular dos pacientes em uso dos inibidores de tirosino quinase é fundamental para a detecção precoce de resistência e intervenção.<sup>26</sup> O

subgrupo do estudo IRIS que fez análise molecular dos pacientes encontrou diferença estatisticamente significativa na sobrevida em favor dos pacientes com redução de três logs na razão BCR-ABL/gene controle, então chamada de resposta molecular maior.<sup>12</sup> Vários estudos demonstraram ainda que estes pacientes que alcançam resposta molecular maior tem menor probabilidade de perda de resposta citogenética posteriormente.<sup>12,65,66</sup> Em caso de perda resposta hematológica completa, citogenética completa ou molecular maior, deve-se realizar checar aderência ao tratamento, especialmente se este paciente estava em resposta molecular maior, checar interações medicamentosas e realizar análise mutacional.<sup>26</sup> Algumas vezes a natureza da mutação pode direcionar o tratamento. Branford et al. publicaram um estudo com recomendações clínicas acerca das principais mutações apresentadas em pacientes em uso dos inibidores de tirosino quinase.<sup>67</sup> Mutações T315A, V299L, F317 V/L/I/C são resistentes a dasatinibe e mutações Y253H, E255V/K, F359V/C são resistentes a nilotinibe.<sup>57</sup> Entretanto, muitas vezes não há correlação clínica e laboratorial. Se a mutação T315I está presente, e o paciente tem um doador HLA compatível, aparentado ou não aparentado, o TCTH está indicado, uma vez que esta mutação é resistente a todos os inibidores disponíveis na prática clínica.<sup>67</sup> Um estudo recente publicado por Nicolini et al. avaliou 64 pacientes que receberam TCTH com LMC associada a mutação T315I previamente documentada. A sobrevida mediana após TCTH foi de 10,3 meses para os pacientes em crise blástica, 7,4 meses para os pacientes com LLA Ph<sup>+</sup> e não foi alcançada para pacientes em fase crônica ou acelerada, demonstrando que o TCTH é uma ferramenta eficaz em pacientes com esta mutação.<sup>68</sup> O ponatinibe, um pan-inibidor do BCR-ABL tem ação em pacientes com mutação T315I e vem sendo testado em estudos clínicos, porém ainda não está disponível para a prática clínica.<sup>69</sup>

Progressão para fase acelerada ou crise blástica é uma situação incurável sem TCTH. Deve-se sempre tentar uma remissão com inibidores de tirosino quinase e/ou quimioterapia e só então realizar TCTH.<sup>70</sup> Para os pacientes que não tenham doador ou possibilidade de se submeterem a um TCTH, o intuito do tratamento é paliativo.

A **Figura 1** demonstra as principais indicações de TCTH na era dos inibidores de tirosino quinase (ITQ).



## Características do TCTH

### Fatores de risco

Os fatores de risco pré-TCTH para LMC são: tipo de doador, estágio da doença, idade do receptor, combinação sexo entre receptor e doador e por último o tempo entre o diagnóstico e o TCTH. A seleção destes fatores de riscos foi baseada em estudos anteriores do grupo Europeu, onde estes se mostraram repetidamente significativos e validados no Brasil (**Tabelas 6 e 7**).<sup>49-51</sup>

### Doador

Com os avanços da metodologia de tipagem HLA (método molecular), melhores cuidados com a terapia de suporte e terapias de imunossupressão mais adequadas, conseguiu-se resultados comparáveis com TCTH entre doadores não aparentados e aparentados se há compatibilidade em 10/10 loci HLA.<sup>71-73</sup> No entanto, a presença de incompatibilidades HLA permanece como um fator prognóstico importante.<sup>74</sup>

### Condicionamento

Os esquemas de condicionamento para as doenças malignas têm o intuito de cura, e são, em geral, regimes de poliquimioterapia mieloablativas. Associada à mieloablação tem-se a ação das células imunocompetentes do enxerto, os linfócitos, sobre o tumor, efeito denominado como enxerto *versus* leucemia (*graft versus leucemia*, GVL).<sup>75</sup> O transplante de intensidade reduzida (CIR) foi introduzido em 1998.<sup>76</sup> Desde a sua introdução até 2004 houve um crescimento de 30% nesta modalidade de TCTH. Em comparação ao TCTH mieloablativo, há maior efeito GVL no CIR. A idade limite dos pacientes, para realização do TCTH de intensidade reduzida (CIR) é de 10 a 15 anos a mais do que no TCTH mieloablativo.<sup>76</sup> O TCTH CIR apresenta um menor efeito antitumoral pela quimioterapia do condicionamento e em acompanhamento por longo período de tempo, pode haver uma maior incidência de recidiva.<sup>76</sup> Até o momento, não há evidências claras que TCTH de CIR seja melhor que TCTH mieloablativo, ou que

ofereça vantagem para pacientes jovens que sejam candidatos a um TCTH. Há indicação para pacientes idosos ou jovens que não seriam candidatos a um condicionamento mieloablativo convencional.<sup>76</sup>

De forma geral, para pacientes em fase crônica da LMC, o transplante de medula óssea alogênico com doador aparentado e compatível utilizando condicionamento com bussulfano oral (16 mg/kg divididos em quatro dias e dezesseis doses) ou endovenoso 0,8 mg 6/6 horas e ciclofosfamida (120 mg/kg divididos em dois dias e duas doses, bem como uso de mesna para profilaxia da cistite hemorrágica) e imunoprofilaxia com metotrexato e ciclosporina confere uma sobrevida global que varia de cerca de 40 a 80% em cinco a 10 anos de seguimento.<sup>77-81</sup> Os resultados são inferiores para fase acelerada e crise blástica (30-40% e < 5-10%, respectivamente). Uma vez tratada a crise blástica e alcançada segunda fase crônica, ainda podem ser obtidos bons resultados utilizando o TCTH alogênico.<sup>82</sup> Algumas das principais séries publicadas estão resumidas na **Tabela 8**.<sup>51,59,71,77,80,83,84</sup>

### **Fonte de células progenitoras**

O TCTH com células progenitoras periféricas (TCTHP), por oferecer alguns benefícios e não haver uma morbidade proibitiva, se constituiu em uma opção de transplante na atualidade.<sup>85</sup> Suas vantagens seriam: pega de neutrófilos e plaquetas mais rápida, com diminuição do risco de infecções e hemorragias. Não há diferença estatística em relação à doença do enxerto contra hospedeira aguda (DECH-a) grau 2 a 4. Por outro lado, há uma maior incidência de DECH-a grau 3 a 4 e uma maior gravidade da DECH crônica quando se realiza um TCTHP.<sup>83</sup> Nas doenças avançadas, ou seja, além da primeira FC, há uma vantagem em relação a sobrevida global, e sobrevida livre de doença, com diminuição da incidência da recidiva.<sup>83</sup>

## **Outras indicações de TCTH**

Em casos de pacientes jovens, de baixo risco segundo o escore europeu, em países em desenvolvimento, a decisão de usar inibidores de tirosina quinase ou transplante alogênico deve ser compartilhada, respeitando-se a individualidade do paciente e seus valores, bem como tendo em vista fatores clínicos que ajudem na tomada de decisão. Em qualquer caso, a monitoração adequada segundo as recomendações vigentes é imprescindível para a condução terapêutica apropriada.<sup>26</sup>

## **Experiência brasileira com transplante alogênico em LMC**

O Grupo Cooperativo Brasileiro em LMC publicou recentemente um importante trabalho em que se analisou retrospectivamente 1.084 pacientes com LMC que receberam TCTH em diversas instituições brasileiras entre fevereiro de 1983 e março de 2003. A população do estudo compreendia 647 (60%) homens e 437 (40%) mulheres, com uma mediana de idade de 32 anos; 898 (83%) estavam em fase crônica, 146 (13%) em fase acelerada e 40 (4%) em crise blástica; 1.025 (94%) pacientes receberam TCTH de irmãos compatíveis e apenas 59 (6%) receberam transplantes não aparentados. Em 283 casos (26%) um receptor do sexo masculino recebeu transplante de um doador do sexo feminino. O intervalo do diagnóstico ao transplante era maior que 12 meses em 861 (79%). A sobrevida global, sobrevida livre de doença, mortalidade relacionada ao transplante e incidência de recaída foram 49%, 50%, 45% e 25%, respectivamente. A sobrevida global (SG) em pacientes com escores 0, 1 e 2 (58% e 55%, respectivamente), foi significativamente melhor que a de pacientes com escores de 3 ou mais ( $p < 0.001$ ). A sobrevida livre de doença (SLD) e mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em pacientes com escore 3 ou mais foram 46% e 49%, respectivamente e a taxa de recaída com escore maior que 5 foi de 77%. A taxa de SG para receptores masculinos de doadores do sexo feminino foi de 40%, comparado a 52% entre outras combinações de receptores e

doadores ( $p = 0.004$ ). SLD e MRT foram significativamente influenciadas pela fase da doença e receptor masculino de doador feminino ( $p < 0.001$  e  $p < 0.003$ , respectivamente). Idade e intervalo entre o diagnóstico e o transplante não influenciaram a SG, MRT, SLD e recaída. O escore de risco do EBMT para transplante em LMC foi, portanto, validado como uma importante ferramenta para decisões terapêuticas na população brasileira de pacientes com LMC.<sup>51</sup>

### **Influência dos inibidores de tirosino quinase no transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e tratamento da recidiva da LMC após TCTH**

O TCTH é um tratamento potencialmente curativo para LMC. Para os pacientes em FC com doadores aparentados e mesmo não aparentados HLA idênticos, a sobrevida, em três anos, pode ser maior do que 85%, em instituições selecionadas.<sup>84,86</sup> Por outro lado, os resultados para a doença na FA e CB são piores em consequência do aumento da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e da recidiva, que pode alcançar 50% ou mais.<sup>73,77</sup> Uma vantagem do TCTH é a sua capacidade de produzir uma resposta molecular profunda (transcritos BCR-ABL indetectáveis com uma sensibilidade  $> 4,5$  log) que pode ocorrer em até 75% dos pacientes, e que está associada a um risco menor de recidiva e uma potencial cura da LMC.<sup>87</sup> Esta resposta molecular profunda não é usual no tratamento com o mesilato de imatinibe (MI)<sup>10,11</sup> mas tem sido mais observada com o uso dos inibidores de tirosino quinase de segunda e terceira geração.<sup>8,9</sup> Os ITQ passaram a ser o tratamento de primeira linha para a LMC, deixando o TCTH como tratamento de “salvamento” para pacientes com LMC intolerantes ou resistentes a pelo menos duas linhas de tratamento.<sup>26</sup> Esta estratégia do tratamento suscitou questionamentos acerca da influência do uso destas drogas no procedimento.

Dois estudos pequenos, retrospectivos, que avaliaram a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) associada ao uso do MI pré-transplante demonstraram uma maior incidência de toxicidade hepática.<sup>88,89</sup> Entretanto, outros estudos maiores que compararam os pacientes tratados previamente com MI com um grupo histórico, que não recebeu o MI, não confirmaram estes

achados.<sup>90-92</sup> Também não existiu aumento da toxicidade cardíaca<sup>93</sup> e não existem relatos de atraso da pega, tanto nos transplantes com condicionamento mieloablativos ou não mieloablativos, em pacientes com LMC e leucemia linfoblástica Ph positiva.<sup>94</sup> Oehler et al.<sup>92</sup> inclusive, mostraram que os pacientes que receberam MI tiveram uma pega mieloide ligeiramente mais rápida.

Com relação à incidência e gravidade da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (DECHa), um estudo mostrou mais DECHa no grupo do MI,<sup>88</sup> enquanto outros não demonstraram aumento na DECHa, ou da doença do enxerto contra o hospedeiro crônica (DECHc).<sup>89-92</sup> Deininger et al.<sup>91</sup> e Oehler et al.<sup>92</sup> demonstraram uma incidência menor da DECHc extensa, nos pacientes que receberam o MI. O mecanismo do efeito do MI na DECHc é especulativo. O MI inibe a proliferação de linfócitos T, a ativação de linfócitos T mediados pelo receptor de células T (*TCR*) e a resposta dos linfócitos T CD8<sup>+</sup> ao CMV e ao Epstein-Barr virus.<sup>95</sup> Outros relatos recentes indicam que o MI pode ser imunossupressor já que ele inibe a função e o desenvolvimento das células dendríticas, resultando em células que não desencadeiam a resposta primária de linfócitos T ou a resposta de linfócitos T a antígenos.<sup>95,96</sup> Entretanto, não é claro porque este efeito persistiria nos pacientes que não estão mais tomando MI e que receberam um grande número de células T de origem do doador.<sup>96,97</sup>

Os dados disponíveis atualmente em relação à sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), MRT e recidiva nos pacientes tratados com MI antes do transplante, mostraram que em uma pequena série de pacientes houve uma associação negativa do MI com estes resultados.<sup>88</sup> Outros estudos maiores compararam os pacientes tratados com MI com um grupo histórico. Zaucha et al.<sup>90</sup> mostraram que não houve diferença na SG entre o grupo tratado com o MI e o grupo histórico. No estudo de Deininger et al.<sup>91</sup> o tratamento prévio com o MI não teve influência na SG, na sobrevida livre de progressão e na MRT. Entretanto, houve uma tendência no aumento das recidivas no grupo que recebeu MI. Um estudo maior e mais recente que comparou retrospectivamente 145 pacientes com LMC que receberam MI por um mínimo de 3 meses antes do transplante, com 231 pacientes com LMC, que não receberam o MI, mostrou que não houve diferença estatística significativa da SG, SLD, recidiva e MRT, entre o grupo tratado e não tratado.<sup>92</sup> O impacto do MI na SG após o transplante não foi dependente do estágio da doença, comparado com o grupo que não usou o

MI.<sup>92</sup> O efeito deletério do tempo entre o diagnóstico e o transplante também não foi aumentado no grupo que usou o MI.<sup>92</sup> Porém, os pacientes em FC que foram transplantados com resposta subótima ou com a perda da resposta ao MI, tiveram um aumento significativo da mortalidade quando comparado aos pacientes em FC que atingiram RCC ou RCM.<sup>92</sup> Os pacientes que falham ao MI possuem hoje a opção de tratamento com os inibidores de tirosina quinase de segunda geração (dasatinibe ou nilotinibe) e devem ser encaminhados ao TCTH, caso não apresentem resposta adequada, ou receberão estes medicamentos como regime de salvamento, pré TCTH. Shimoni et al.,<sup>98</sup> demonstraram que tanto o dasatinibe como o nilotinibe não afetaram os resultados do TCHT alogênico. Não houve aumento falência do enxerto, toxicidade relacionada ao tratamento ou DECH. A mortalidade não relacionada à recidiva foi de 7%.<sup>98</sup>

## **Tratamento da recidiva**

### **Monitoração após TMO**

Após a realização do transplante de células tronco hematopoiéticas, podem ser observadas recaídas precoces ou até muito tardias. A quantidade de células leucêmicas na recaída (molecular, citogenética ou hematológica) e a fase na recaída são os principais fatores prognósticos encontrados, sendo a resposta às intervenções (infusão de linfócitos do doador ou mesilato de imatinibe) tanto melhores quanto mais precoce a identificação da recaída.<sup>99</sup> Kaeda et al.<sup>100</sup> criaram quatro categorias de pacientes de acordo com valores seriados de PCR após o TCTH e conseguiram definir grupos distintos de prognóstico. Pacientes com PCRs persistentemente negativos tiveram um risco de 2,7% de apresentar recaída molecular (RM). Pacientes com PCRs flutuantes baixos, ou seja, aqueles com mais de um resultado positivo, nunca consecutivos, tem chance de RM de 20,8%. Finalmente, pacientes com resultados de PCR persistentemente positivos (três ou mais resultados positivos, mas sem critérios para RM) tiveram 30% de chance de apresentarem RM ( $p = 0.009$ ). A RM era definida como três resultados positivos de PCR na razão BCR-ABL/ABL de  $\geq 0,02\%$  ou dois resultados  $> 0,05\%$  num período de quatro semanas.<sup>100</sup>

Com a técnica de quantificação do BCR-ABL pelo PCR *real time*, a monitoração destes pacientes pode ser feita com mais segurança. Radich et al. de Seattle estudaram por PCR para BCR-ABL 346 pacientes após TCTH para LMC. Um teste positivo aos três meses não estava associado a um risco significativo de recaída, porém um teste positivo aos seis meses estava altamente associado a recaída (42% de recaída para pacientes positivos aos seis meses x 3% para os pacientes negativos). A sobrevida estimada em quatro anos para os pacientes positivos foi de 74% comparada a 83% para os pacientes negativos ( $p = 0,002$ ). Análise multivariada identificou que o PCR positivo de 6 a 12 meses após TCTH, o tipo de doador e a presença de DECH-a foram fatores de risco independentes para a recaída. O risco relativo de recaída para pacientes com PCR positivo de 6 a 12 meses foi de 26,1 (intervalo de confiança de 95%, 8,9 a 76,1,  $p < 0,0001$ ).<sup>87</sup> Em outro estudo avaliando 379 pacientes com LMC vivos após 18 meses de transplante, 90 pacientes (24%) apresentavam pelo menos um exame positivo. Treze destes 90 (14%) recaíram, comparado com três recaídas entre 289 pacientes negativos para BCR-ABL. O risco para recaída associado com a detecção do BCR-ABL nestes pacientes após 18 meses foi de 19,2 ( $p < 0,0001$ ). O nível de cópias de BCR-ABL era significativamente mais alto nos pacientes que recaíram. Dos 73 pacientes BCR-ABL positivos que não recaíram, 69% apresentavam apenas um teste positivo em 24 meses.<sup>101</sup>

Estes estudos demonstram a utilidade da monitorização molecular após TCTH, permitindo identificação precoce da recaída e pronta intervenção.

No entanto, na última década houve grande modificação na população submetida ao transplante (agora geralmente refratária a uma ou duas linhas de inibidores de tirosino quinase) e mesmo no método de detecção dos transcritos, que hoje segue uma padronização internacional. Há poucos estudos realizados sobre o significado do BCR-ABL após transplante neste novo cenário.

Arpinati et al. reportaram os resultados de 63 pacientes com pelo menos três resultados de BCR-ABL. Destes, 52 (83%) apresentavam ao menos um resultado com BCR-ABL  $< 1\%$ , e apenas seis destes pacientes recaíram. Onze pacientes (17%) apresentavam transcritos indetectáveis e nenhum deles recaiu. Dos 46 pacientes que não recaíram, 35 apresentavam transcritos indetectáveis no último contato. A análise resultou em um baixo valor preditivo positivo de 12%

e baixa especificidade (19%). Novos estudos são necessários para responder a estas questões.<sup>102</sup>

A infusão de linfócitos do doador (ILD) tornou-se o tratamento de escolha para os pacientes que recidivam após um TCTH alogênico. A remissão molecular duradoura é alcançada na maioria dos pacientes que recidivam na fase crônica.<sup>75,103-107</sup> A DECH e a aplasia da medula continuam sendo as duas complicações mais importantes da ILD, mas quando se utiliza um esquema com doses escalonadas estes problemas são amplamente reduzidos.<sup>75,103</sup> Um estudo do grupo europeu de transplante de medula óssea e sangue periférico (EBMT) mostrou que a sobrevida após a recidiva citogenética ou hematológica estava associada a cinco fatores: tempo entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença no transplante e na recidiva, tempo entre o transplante e a recidiva e tipo de doador.<sup>104</sup> Os efeitos dos fatores de risco adversos individuais foram cumulativos. Desta maneira, os pacientes com dois ou mais fatores tiveram uma redução da sobrevida significativa (35% *versus* 65% em cinco anos). Além do mais, a ILD foi menos efetiva nos pacientes que desenvolveram DECH após o transplante. Entretanto, para os pacientes transplantados e recidivados em fase crônica a eficácia da dose escalonada da ILD foi muito alta, atingindo mais de 90%, com uma mortalidade relacionada ao procedimento de 5%. Os autores consideraram a ILD como tratamento padrão no manejo das recidivas neste grupo de pacientes.

Simula et al.<sup>105</sup> avaliaram a dose de células efetivas necessárias para atingir a remissão molecular e quais os fatores que influenciaram a dose efetiva nos pacientes que receberam a ILD, utilizando um esquema de dose escalonada. A proporção de pacientes que conseguiram a remissão molecular foi de 88%. A proporção cumulativa dos respondedores aumentava significativamente após cada nível de dose. Utilizando uma dose de  $CD3^+ \leq 10^7/kg$ , 56% dos pacientes em recidiva molecular/citogenética conseguiram remissão molecular, enquanto que somente 20% daqueles em recidiva hematológica atingiram o mesmo resultado. Com uma mesma dose de células, 58% dos pacientes que receberam linfócitos de doadores não-aparentados conseguiram remissão molecular, comparado com 29% daqueles que receberam linfócitos de doadores irmãos. Os autores concluíram que a resposta ao ILD é dose dependente e que a dose de



células efetivas é influenciada pela quantidade, pela fase da recidiva e pelo grau de histocompatibilidade entre doador e receptor.

O MI é agora uma alternativa a ILD, já que ele pode ser usado para a obtenção da remissão, sem a *DECH*, e pode ser efetivo quando a ILD falha. Ele também pode ser usado em combinação com doses baixas de ILD para aumentar a resposta, enquanto diminui os riscos da *DECH*.

Muitos grupos atualmente usam o MI para o tratamento de pacientes que recidivam após um TCTH. Muitos pacientes foram tratados em recidiva da doença em fase avançada, já que a ILD nesta situação tem um valor limitado. Outros foram tratados em recidiva citogenética ou hematológica, frequentemente na presença de imunossupressão para o tratamento da *DECH* e/ou falência da ILD.<sup>106-113</sup> O EBMT reportou uma análise retrospectiva de 128 pacientes tratados com MI para recidiva após um TCTH.<sup>106</sup> A resposta hematológica global foi de 84% (98% para os pacientes em FC). A resposta citogenética completa foi de 58% para os pacientes em FC, 48% na fase avançada e 22% na CB. A resposta molecular completa foi obtida em 25 pacientes (26%). Com uma mediana de acompanhamento de nove meses, a sobrevida em dois anos para os pacientes em FC, fase avançada e CB foi de 100%, 86% e 12%, respectivamente. De 79 pacientes avaliados, 45 (57%) atingiram quimerismo completo e 11 (14%) quimerismo misto.

No Serviço de Transplante de Medula Óssea da Universidade Federal do Paraná, em conjunto com dois outros centros (UFMG e Albert Einstein) foram estudados 32 pacientes com LMC em recaída após TCTH que receberam MI como tratamento.<sup>107</sup> A mediana de idade foi de 38 anos (variação 13-56), e 17 pacientes eram do sexo masculino. O tempo mediano do TCTH à recaída foi de 16 meses. A recaída foi hematológica em 29 pacientes, citogenética em três pacientes. Catorze pacientes estavam em fase crônica, 11 em fase acelerada e quatro em crise blástica. Análise do VNTR estava disponível em 16 pacientes: 10-35% do doador em 11, 0% em três e > 95% em dois pacientes. Catorze pacientes haviam recebido previamente ILD do doador com falha de resposta. Num tempo de seguimento mediano de 365 dias, 27 pacientes apresentaram resposta hematológica completa em uma mediana de 28 dias. Vinte e cinco pacientes possuíam citogenética disponível, com 16 respostas completas (48%), duas respostas parciais e ausência de resposta em sete pacientes. O PCR em

tempo real estava disponível para 21 pacientes, destes dez apresentavam resposta molecular maior (redução de três logs na razão BCR-ABL/ABL (%)). Em seis (18%) pacientes, o BCR-ABL foi negativo. Nove de 10 pacientes com VNTR sequencial melhoraram e atingiram > 95% das células do doador após tratamento com imatinibe. Um paciente teve recuperação autóloga com células Ph-negativas. Toxicidade hematológica grau II-IV foi observada em 21 pacientes (63%). Apenas dois pacientes desenvolveram DECH crônico, e dois outros que apresentavam esta complicação antes do tratamento com imatinibe não apresentaram reativação. A sobrevida estimada em cinco anos deste grupo foi de 67%. Os autores concluíram que o MI é seguro e eficaz na terapia da recaída de LMC após TCTH, com alto índice de remissões moleculares completas duradouras (especialmente em fase crônica) e frequente reconstituição da medula óssea do doador.<sup>107</sup> Weisser et al.<sup>108</sup> compararam o uso de ILD ou MI em 31 pacientes. Vinte e um pacientes foram tratados com ILD (14 com recidiva citogenética e 7 com recidiva hematológica) e 10 com MI por falta de disponibilidade do doador original (9 com citogenética e 1 com hematológica). A resposta molecular completa foi observada em 20 dos 21 pacientes (95%) que receberam ILD e em 7 dos 10 (70%) que receberam MI. Entretanto, 6 dos 10 pacientes tratados com MI perderam a sua melhor resposta durante o tratamento. O MI foi descontinuado em quatro pacientes com resposta molecular completa e a doença recidivou em três pacientes num período de três a quatro meses após. Sete pacientes que foram tratados com o MI receberam subsequentemente a ILD e seis conseguiram resposta molecular completa. Os autores concluíram que o MI, diferente da ILD, não induz respostas duradouras na maioria dos pacientes.

Savani et al.<sup>109</sup> testaram se a combinação da ILD e MI poderia ser mais efetiva em 37 pacientes com recidiva após um TCTH (10 com recidiva molecular, 14 hematológica e 13 em fase avançada). Os autores confirmaram que o MI é seguro e bem tolerado em combinação com a ILD. Foi ainda observado um efeito benéfico da associação da ILD e MI comparado com o uso isolado de cada agente. Com a combinação, os pacientes atingiram a resposta molecular completa mais rapidamente, foram capazes de parar o MI sem recidiva molecular e tiveram uma sobrevida livre de doença maior. A combinação também pareceu ser mais efetiva para a obtenção da resposta molecular completa, quando

comparada ao tratamento único, naqueles pacientes com doença em fase mais avançada. Os autores concluíram que a ILD parece ter ação sinérgica com o MI para induzir uma resposta molecular rápida e duradoura.

Até o momento, poucos estudos descrevem o uso dos inibidores de tirosino quinase de segunda geração na recaída após o TCTH. Klyuchnikov et al.<sup>110</sup> trataram nove pacientes em fase crônica avançada no momento da recaída com dasatinibe e foi vista boa tolerância. Atallah et al.<sup>111</sup> também descreveram 11 pacientes em FC ou LLA Ph+ e relatou elevada chance de sangramento digestivo (27%), toxicidade hepática (18%) e complicações pulmonares (9%), as quais foram resolvidas com redução da dose. Resposta molecular transitória foi alcançada em 3 dos 11 pacientes.

Chalandon et al. publicaram recentemente os resultados de 155 pacientes que apresentaram recaída molecular após transplante tratados com ILD. A sobrevida global foi de 76% aos cinco anos após as infusões. A sobrevida foi de 81% se a ILD foi realizada por recidiva molecular *versus* 71% em doença mais avançada e esta diferença não se mostrou significativa.<sup>114</sup>

A **Tabela 9** resume as recomendações de seguimento após TCTH alogênico.

## **Sumário das recomendações**

1. O mesilato de imatinibe ou nilotinibe ou dasatinibe são o tratamento de escolha para Leucemia Mieloide Crônica em fase crônica recém-diagnosticada (1B).

2. As indicações de TCTH na era do imatinibe são:

a. Crianças: Não há estudos comparativos entre imatinibe e TCTH. O imatinibe é também uma boa opção de tratamento neste subgrupo de pacientes, com resultados semelhantes aos vistos nos adultos. O imatinibe deve ser o tratamento de escolha inicial, embora o transplante possa ser uma opção terapêutica considerada. Os eventos adversos decorrentes do uso por longo prazo do imatinibe em crianças ainda estão sob investigação (2B).

b. Fases avançadas: geralmente após um curso inicial de inibidores de tirosino quinase (2B).

c. Em caso de falha do tratamento com mesilato de imatinibe conforme definido pelos critérios publicados pela European Leukemianet, e na ausência de mutação T315I, pode ser instituído tratamento com inibidores de tirosino quinase de segunda geração ou TCTH, não havendo evidência clara de superioridade de uma ou outra opção terapêutica. No caso da opção por inibidores de segunda geração a monitoração deve ser rigorosa a fim de garantir que em caso de nova falha terapêutica, o paciente possa receber o transplante alogênico precocemente, ainda em fase crônica (2B).

d. Mutação T315I, sabidamente resistente aos inibidores de tirosino quinases disponíveis (2B).

3. O TCTH em pacientes jovens com doadores familiares HLA idênticos ou não consanguíneos será mieloablativo. O transplante com intensidade reduzida ou não mieloablativo será reservado para pacientes mais velhos (> 50 anos) ou com comorbidades que contra-indiquem o transplante convencional (2B).

4. A imunoprofilaxia será feita com metotrexato e ciclosporina, não havendo evidência de que o uso de corticoide adicional tenha benefício (1B).

5. A fonte preferencial de células será medula óssea quando disponível para pacientes em fase crônica. Os pacientes em fase avançada deverão receber células tronco de sangue periférico. Fontes alternativas de células como sangue de cordão umbilical são aceitáveis na ausência de medula óssea compatível (1A).

6. A monitoração após TCTH deve ser feita por PCR em tempo real para detecção do gene BCR-ABL trimestralmente por dois anos, depois semestralmente até cinco anos, a partir de quando poderá ser realizado anualmente (2B).

7. Recaída molecular será definida como razão BCR-ABL/gene controle progressivamente maior em pelo menos duas mensurações: o valor correspondente ao risco de recidiva deve ser definido pelo laboratório do centro na sua população de pacientes (2B).

8. O uso prévio de MI (2B) e dos inibidores de tirosino quinase de segunda geração, dasatinibe e nilotinibe (2C), parecem não aumentar a toxicidade precoce ou atrasar a pega, bem como comprometer a sobrevida, recidiva e mortalidade não relacionada à recidiva.
9. Imatinibe é hoje uma alternativa a ILD no tratamento da recidiva de LMC após TCTH (2B).
10. Imatinibe pode ser útil quando não se tem resposta a ILD, ou se a recidiva ocorre durante o tratamento da DECH (2B).
11. A resposta ao imatinibe é rápida e durável na recidiva em FC (2B).
12. A resposta é menos efetiva na recidiva em FA ou CB (2B).
13. A ILD associada ao imatinibe parece induzir remissão molecular rápida e duradoura (2B).
14. Em caso de recaída molecular, considerar infusão de linfócitos do doador (ILD) em doses escalonadas ( $1 \times 10^6$ ,  $5 \times 10^6$ ,  $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ ), em intervalos trimestrais. Em caso de recaída citogenética ou hematológica considerar ILD com doses escalonadas trimestrais a partir de  $1 \times 10^7$  ou considerar mesilato de imatinibe. Não infundir a dose seguinte se houver resposta ou se houver sinais de DECH-C. Em caso de transplantes não consanguíneos, iniciar com 1 *log* a menos (1B).
15. Em caso de recaída hematológica em fase crônica ou citogenética, pode ser utilizada ILD em doses escalonadas ( $1 \times 10^7$ ,  $5 \times 10^7$ ,  $1 \times 10^8$ ) ou mesilato de imatinibe na dose de 400 mg ao dia ou associação destes. Em caso de recaída hematológica em fase acelerada ou blástica, considerar o uso da associação de imatinibe com ILD (1B).

## Referências bibliográficas

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;341(3):164-72.
2. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1999;340(17):1330-40.
3. Goldman JM. Management of chronic myeloid leukaemia. *Blood Rev.* 1994;8(1):21-9.
4. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, Boyd C, Ramberg R, Glucksberg H, et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med.* 1979;300(7):333-7.
5. Talpaz M, Kantarjian HM, McCredie K, Trujillo JM, Keating MJ, Gutterman JU. Hematologic remission and cytogenetic improvement induced by recombinant human interferon alpha A in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med.* 1986;314(17):1065-9.
6. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, Peng B, Buchdunger E, Ford JM, et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2001;344(14):1031-7.
7. Mauro MJ, O'Dwyer M, Heinrich MC, Druker BJ. STI571: a paradigm of new agents for cancer therapeutics. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):325-34.
8. 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. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2260-70.
9. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 2010;362(24):2251-9.

10. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(28):3486-92.
11. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;348(11):994-1004.
12. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, Radich JP, et al. International randomized study of interferon versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood*. 2008;112:186. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/186>, Acessado em 2017 (29 ago).
13. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003;349(15):1423-32.
14. Hahn EA, Glendenning GA, Sorensen MV, Hudgens SA, Druker BJ, Guillot F, et al. Quality of life in patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia on imatinib versus interferon alfa plus low-dose cytarabine: results from the IRIS Study. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2138-46.
15. Cortes J, Giles F, O'Brien S, Thomas D, Garcia-Manero G, Rios MB, et al. Result of high-dose imatinib mesylate in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood*. 2003;102(1):83-6.

16. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al. High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2004;103(8):2873-8.
17. Hughes T, Branford S, Reynolds J, Seymour J, Taylor K, Guzzo-Pernell N, et al. Higher-dose imatinib (600 mg/Day) with selective intensification in newly diagnosed CML patients in chronic phase; cytogenetic response rates at 12 months are superior to IRIS. *Blood*. 2004;104:1001. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/104/11/1001>. Acessado em 2017 (29 ago).
18. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Kim DW, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):424-30.
19. 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.
20. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(9):841-51.
21. Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, Barnett MJ, Hogge DE, Nevill TJ, et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leuk Res*. 2009;33(2):271-5.



22. Hasford J, Baccarani M, Hoffmann V, Guilhot J, Saussele S, Rosti G, et al. Predicting complete cytogenetic response and subsequent progression-free survival in 2060 patients with CML on imatinib treatment: the EUTOS score. *Blood*. 2011;118(3):686-92.
23. White DL, Saunders VA, Dang P, Engler J, Zannettino AC, Cambareri AC, et al. OCT-1-mediated influx is a key determinant of the intracellular uptake of imatinib but not nilotinib (AMN107): reduced OCT-1 activity is the cause of low in vitro sensitivity to imatinib. *Blood*. 2006;108(2):697-704.
24. White D, Saunders V, Lyons AB, Branford S, Grigg A, To LB, et al. In vitro sensitivity to imatinib-induced inhibition of ABL kinase activity is predictive of molecular response in patients with de novo CML. *Blood*. 2005;106(7):2520-6.
25. Jabbour E, Cortes J, Nazha A, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Pierce S, et al. EUTOS score is not predictive for survival and outcome in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: a single institution experience. *Blood*. 2012;119(19):4524-6.
26. 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. *J Clin Oncol*. 2009;(35):6041-51.
27. Funke VAM. Tratamento da Leucemia Mielóide Crônica: visão prática com algoritmos. 1ª ed. São Paulo: Segmento Farma; 2008.
28. Baccarani M, Rosti G, Saglio G, Cortes J, Stone R, Niederwieser DW, et al. Dasatinib time to and durability of major and complete cytogenetic response (MCyR and CCyR) in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP). *Blood*. 2008;112:450. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/450>. Acessado em 2017 (29 ago).
29. Kantarjian HM, Kim DW, Dorlhiac-Llacer P, Pasquini R, Khoroshko N, DiPersio JF, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) demonstrates equivalent

efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia (CML-AP): 2-year follow-up data from CA180-035. *Blood*. 2008;112:3224. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/3224>. Acessado em 2017 (29 ago).

30. Saglio G, Kantarjian HM, Hochhaus A, Goh YT, Masszi T, Pasquini R, et al. Dasatinib 140 mg once daily (QD) Demonstrates equivalent efficacy and improved safety compared with 70 mg twice daily (BID) in patients with chronic myeloid leukemia in blast phase (CML-BP): 2-year data from CA180-035. *Blood*. 2008;112:3226. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/112/11/3226>. Acessado em 2017 (29 ago).

31. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood*. 2007;109(12):5143-50.

32. Hong JH, Lee SE, Choi SY, Kim SH, Jang EJ, Bang JH, et al. Reversible Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Dasatinib for Chronic Myeloid Leukemia. *Cancer Res Treat*. 2015;47(4):937-42.

33. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood*. 2007;110(10):3540-6.

34. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Update on imatinib-resistant chronic myeloid leukemia patients in chronic phase (CML-CP) on nilotinib therapy at 24 months: clinical response, safety, and long-term outcomes. *Blood*. 2009;114:1129. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/114/22/1129>. Acessado em 2017 (29 ago).

35. le Coutre PD, Giles FJ, Hochhaus A, Apperley JF, Ossenkoppele GJ, Blakesley R, et al. Nilotinib in patients with Ph+ chronic myeloid leukemia in accelerated phase following imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Leukemia*. 2012;26(6):1189-94.
36. Giles FJ, Kantarjian HM, le Coutre PD, Baccarani M, Mahon FX, Blakesley RE, et al. Nilotinib is effective in imatinib-resistant or -intolerant patients with chronic myeloid leukemia in blastic phase. *Leukemia*. 2012;26(5):959-62.
37. Breccia M, Molica M, Zacheo I, Serrao A, Alimena G. Application of systematic coronary risk evaluation chart to identify chronic myeloid leukemia patients at risk of cardiovascular diseases during nilotinib treatment. *Ann Hematol*. 2015;94(3):393-7.
38. Cortes J, Mauro M, Steegmann JL, Saglio G, Malhotra R, Ukropec JA, et al. Cardiovascular and pulmonary adverse events in patients treated with BCR-ABL inhibitors: Data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Am J Hematol*. 2015;90(4):E66-72.
39. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299-301.
40. Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, Quintás-Cardama A, Faderl S, Estrov Z, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up *Blood*. 2009;114(20):4361-8.
41. Ibrahim AR, Paliompeis C, Bua M, Milojkovic D, Szydlo R, Khorashad JS, et al. Efficacy of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) as third-line therapy in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase who have failed 2 prior lines of TKI therapy. *Blood*. 2010;116(25):5497-500.
42. Russo Rossi A, Breccia M, Abruzzese E, Castagnetti F, Luciano L, Gozzini A, et al. Outcome of 82 chronic myeloid leukemia patients treated with nilotinib or

dasatinib after failure of two prior tyrosine kinase inhibitors. *Haematologica*. 2013;98(3):399-403.

43. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Ravandi F, O'Brien S, Thomas D, Vidal-Senmache G, et al. Bleeding diathesis in patients with chronic myelogenous leukemia receiving dasatinib therapy. *Cancer*. 2009;115(11):2482-90.

44. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, Schmid C, Passweg J, Urbano-Ispizua A, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002;100(7):2374-86.

45. Kantarjian HM, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al. Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alpha-based regimens in newly diagnosed chronic-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2006;108(6):1835-40.

46. Spector N. Análise crítica das recomendações formuladas por um painel de experts para o cuidado clínico de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica [Critical analysis of the recommendations from an expert panel on the management of patients with Chronic Myeloid Leukemia]. *Rev Bras Hematol Hemator*. 2008;30(supl 1):8-12.

47. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H. Long-term outcomes in the second-line treatment of chronic myeloid leukemia: a review of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer*. 2011;117(5):897-906.

48. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood*. 2007;110(8):2828-37.

49. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998;352(9134):1087-92.

50. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol.* 2004;125(5):613-20.
51. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica.* 2005;90(2):232-7.
52. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, Beelen DW, Bunjes D, Schwerdtfeger R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML Study IV. *Blood.* 2010;115(10):1880-5.
53. Bittencourt H, Funke V, Fogliato S, Magalhães S, Setubal D, Paz A, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic BMT for patients with chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(9):597-600.
54. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2827-32.
55. de la Fuente J, Baruchel A, Biondi A, de Bont E, Dresse MF, Suttorp M, et al. Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML): recommendations for the management of CML in children and young people up to the age of 18 years. *Br J Haematol.* 2014;167(1):33-47.
56. Funke VAM, Pettengil C, Bonfim CMS, Ruiz J, Bittencourt MA, Setubal DC, et al. Long term results of allogeneic stem cell transplant for CML in pediatric patients: a study of 50 cases transplanted over 20 years in a single institution. *Blood.* 2006;108:5361. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/108/11/5361>. Acessado em 2017 (29 ago).

57. Funke VM, Setubal DC, Ruiz J, Azambuja AP, Lima DH, Kojo TK, et al. O tratamento da Leucemia Mielóide Crônica com mesilato de imatinibe [Therapy of Chronic Myeloid Leukemia with imatinib mesylate]. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(supl. 1):27-31.
58. Pasquini MC. Hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia in developing countries: perspectives from Latin America in the post-tyrosine kinase inhibitor era. *Hematology.* 2012;17 Suppl 1:S79-82.
59. Moreira VA, Zanis Neto J, Medeiros CR, Pasquini R, Bitencourt M, Sakae V et al. Risk factor analysis of survival and graft versus host disease in patients with chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 1999;94(1):10.
60. Talpaz M, Silver RT, Druker BJ, Goldman JM, Gambacorti-Passerini C, Guilhot F, 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):1928-37.
61. Jiang Q, Xu L, Liu DH, Liu KY, Chen SS, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood.* 2011;117(11):3032-40.
62. Sawyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, 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.
63. Hanfstein B, Müller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia.* 2012;26(9):2096-102.

64. Boquimpani C, Schaffel R, Biasoli I, Bendit I, Spector N. Molecular responses at 3 and 6 months after switching to a second-generation tyrosine kinase inhibitor are complementary and predictive of long-term outcomes in patients with chronic myeloid leukemia who fail imatinib. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(6):1787-92.
65. Marin D, Milojkovic D, Olavarria E, Khorashad JS, de Lavallade H, Reid AG, et al. European LeukemiaNet criteria for failure or suboptimal response reliably identify patients with CML in early chronic phase treated with imatinib whose eventual outcome is poor. *Blood*. 2008;112(12):4437-44.
66. Alvarado Y, Kantarjian H, O'Brien S, Faderl S, Borthakur G, Burger J, et al. Significance of suboptimal response to imatinib, as defined by the European LeukemiaNet, in the long-term outcome of patients with early chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Cancer* 2009;115(16):3709-18.
67. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood*. 2009;114(27):5426-35.
68. Nicolini FE, Basak GW, Soverini S, Martinelli G, Mauro MJ, Müller MC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients harboring T315I BCR-ABL mutated leukemias *Blood*. 2011;118(20):5697-700.
69. Ferri CA, Bianchini M, Bengiό RM, Moiraghi EB, Gonzalez MS, Noriega MF, et al. Clinical activity of ponatinib in one patient with chronic myeloid leukemia in chronic phase with e19a2 transcript and T315I mutation. *Eur J Haematol*. 2015;94(3):270-2.
70. Nair AP, Barnett MJ, Broady RC, Hogge DE, Song KW, Toze CL, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Is an Effective Salvage Therapy for Patients with Chronic Myeloid Leukemia Presenting with Advanced

Disease or Failing Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(8):1437-44.

71. van Rhee F, Szydlo RM, Hermans J, Devergie A, Frassoni F, Arcese W, et al. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(7):553-60.

72. Devergie A, Apperley JF, Labopin M, Madrigal A, Jacobsen N, Carreras E, et al. European results of matched unrelated bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Impact of HLA class II matching. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(1):11-9.

73. Hansen JA, Gooley TA, Martin PJ, Appelbaum F, Chauncey TR, Clift RA, et al. Bone marrow transplants from unrelated donors for patients with chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med.* 1998;338(14):962-8.

74. Petersdorf EW, Anasetti C, Martin PJ, Gooley T, Radich J, Malkki M, et al. Limits of HLA mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2004;104(9):2976-80.

75. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F, Brand R, Bunjes D, Verdonck LF, et al. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood.* 2002;100(2):397-405.

76. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G, et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood.* 1998;91(3):756-63.



77. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 Suppl 3:S5-6.
78. Apperley JF. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006;226-32.
79. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2006;91(4):513-21.
80. Gratwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 Suppl 3:S7-9.
81. Radich JP, Gooley T, Bensinger W, Chauncey T, Clift R, Flowers M, et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood.* 2003;102(1):31-5.
82. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bryant E, Anasetti C, Bensinger WI, et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood.* 1994;84(12):4368-73.
83. Clift RA, Storb R. Marrow transplantation for CML: the Seattle experience. *Bone Marrow Transplant.* 1996;17 Suppl 3:S1-3.
84. Evaluating survival after allogeneic bone marrow transplant for chronic myeloid leukaemia in chronic phase: a comparison of transplant versus no-transplant in a cohort of 258 patients first seen in Italy between 1984 and

1986. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol.* 1993;85(2):292-9.

85. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005;23(22):5074-87.

86. Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol.* 2003;40(1):59-71.

87. Radich JP, Gehly G, Gooley T, Bryant E, Clift RA, Collins S, et al. Polymerase chain reaction detection of the BCR-ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. *Blood.* 1995;85(9):2632-8.

88. Zander AR, Kröger N, Schleuning M, Finke J, Zabelina T, Beelen D, et al. ATG as part of the conditioning regimen reduces transplant-related mortality (TRM) and improves overall survival after unrelated stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Bone Marrow Transplant.* 2003;32(4):355-61.

89. Shimoni A, Kröger N, Zander AR, Rowe JM, Hardan I, Avigdor A, et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia.* 2003;17(2):290-7.

90. Zaucha JM, Prejzner W, Giebel S, Gooley TA, Szatkowski D, Kałwak K, et al. Imatinib therapy prior to myeloablative allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(5):417-24.

91. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica.* 2006;91(4):452-9.

92. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, Johnston L, Lin A, Cummings CC, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007;109(4):1782-9.
93. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Weisdorf DJ, Baker KS, Wagner JE, et al. Imatinib use either pre-or post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) does not increase cardiac toxicity in chronic myelogenous leukemia patients. *Bone Marrow Transplant*. 2009;44(3):169-74.
94. Wassmann B, Pfeifer H, Scheuring U, Klein SA, Gökbüget N, Binckebanck A, et al. Therapy with imatinib mesylate (Glivec) preceding allogeneic stem cell transplantation (SCT) in relapsed or refractory Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Leukemia*. 2002;16(12):2358-65.
95. Kim DW, Chung YJ, Lee S, Kim YJ, Chung NG, Kim JA, et al. Pretransplant imatinib can improve the outcome of nonmyeloablative stem cell transplantation without increasing the morbidity in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2004;18(11):1907-9.
96. Seggewiss R, Loré K, Greiner E, Magnusson MK, Price DA, Douek DC, et al. Imatinib inhibits T-cell receptor-mediated T-cell proliferation and activation in a dose-dependent manner. *Blood*. 2005;105(6):2473-9.
97. Appel S, Balabanov S, Brümmendorf TH, Brossart P. Effects of imatinib on normal hematopoiesis and immune activation. *Stem Cells*. 2005;23(8):1082-8.
98. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, Martineau G, Renaud M, Koren-Michowitz M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT Toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2009;23(1):190-4.

99. Bornhäuser M, Kröger N, Schwerdtfeger R, Schafer-Eckart K, Sayer HG, Scheid C, et al. Allogeneic haematopoietic cell transplantation for chronic myelogenous leukaemia in the era of imatinib: a retrospective multicentre study. *Eur J Haematol.* 2006;76(1):9-17.
100. Kaeda J, O'Shea D, Szydlo RM, Olavarria E, Dazzi F, Marin D, et al. Serial measurement of BCR-ABL transcripts in the peripheral blood after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: an attempt to define patients who may not require further therapy. *Blood.* 2006;107(10):4171-6.
101. Radich JP, Gooley T, Bryant E, Chauncey T, Clift R, Beppu L, et al. The significance of bcr-abl molecular detection in chronic myeloid leukemia patients "late," 18 months or more after transplantation. *Blood.* 2001;98(6):1701-7.
102. Arpinati M, Tolomelli G, Bochicchio MT, Castagnetti F, Amabile M, Bandini G, et al. Molecular monitoring of BCR-ABL transcripts after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2013;19(5):735-40.
103. Kolb HJ, Mittermüller J, Clemm C, Holler E, Ledderose G, Brehm G, et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood.* 1990;76(12):2462-5.
104. Gilleece MH, Dazzi F. Donor lymphocyte infusions for patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma.* 2003;44(1):23-8.
105. Simula MP, Markt S, Fozza C, Kaeda J, Szydlo RM, Nadal E, et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic efficacy. *Leukemia.* 2007;21(5):943-8.
106. Guglielmi C, Arcese W, Hermans J, Bacigalupo A, Bandini G, Bunjes D, et al. Risk assessment in patients with Ph<sup>+</sup> chronic myelogenous leukemia at first

relapse after allogeneic stem cell transplant: an EBMT retrospective analysis. The Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2000;95(11):3328-34.

107. Funke VAM, Setúbal DC, Ruiz J, Azambuja AP, Clementino N, Bittencourt H, et al. Gleevec as therapy for cml relapsed after hsct: high rate of bcr-abl pcr negativity and donor graft reconstitution. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007;29(suplemento 2):67.

108. Weisser M, Tischer J, Schnittger S, Schoch C, Ledderose G, Kolb HJ. A comparison of donor lymphocyte infusions or imatinib mesylate for patients with chronic myelogenous leukemia who have relapsed after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2006;91(5):663-6.

109. Savani BN, Montero A, Kurlander R, Childs R, Hensel N, Barrett AJ. Imatinib synergizes with donor lymphocyte infusions to achieve rapid molecular remission of CML relapsing after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36(11):1009-15.

110. Klyuchnikov E, Kröger N, Brummendorf TH, Wiedemann B, Zander AR, Bacher U. Current status and perspectives of tyrosine kinase inhibitor treatment in the posttransplant period in patients with chronic myelogenous leukemia (CML). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(3):301-10.

111. Atallah E, Kantarjian H, De Lima M, Borthakur G, Wierda W, Champlin R, et al. The role of dasatinib in patients with Philadelphia (Ph) positive acute lymphocytic leukemia (ALL) and chronic myeloid leukemia (CML) relapsing after stem cell transplantation (SCT). *Blood*. 2006;108:4520. Disponível em: <http://www.bloodjournal.org/content/108/11/4520?sso-checked=true>. Acessado em 2017 (30 ago).

112. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2003;17(9):1707-12.

113. DeAngelo DJ, Hochberg EP, Alyea EP, Longtine J, Lee S, Galinsky I, et al. Extended follow-up of patients treated with imatinib mesylate (gleevec) for chronic myelogenous leukemia relapse after allogeneic transplantation: durable cytogenetic remission and conversion to complete donor chimerism without graft-versus-host disease. *Clin Cancer Res.* 2004;10(15):5065-71.

114. Chalandon Y, Passweg JR, Guglielmi C, Iacobelli S, Apperley J, Schaap NP, F et al. Early administration of donor lymphocyte infusions upon molecular relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia: a study by the Chronic Malignancies Working Party of the EBMT. *Haematologica.* 2014;99(9):1492-8.

**Tabela 1.** Monitoração de resposta ao mesilato de imatinibe

<b>Exame</b>	<b>Frequência</b>
Hemograma	Ao diagnóstico, a cada 15 dias até RHC e cada 3 meses ou quando necessário
Citogenética	Ao diagnóstico, 3 meses, 6 meses, a cada 6 meses até RCC. Caso aumento confirmado do Q-PCR Anemia, leucopenia ou trombocitopenia inexplicadas
Q-PCR	A cada 3 meses até RMM, depois cada 6 meses
Mutação	Falha de resposta

**Tabela 2.** Definições de resposta ao mesilato de imatinibe<sup>26</sup>

<b>Tempo</b>	<b>Resposta ótima</b>	<b>Falha</b>	<b>Alerta</b>
Diagnóstico	-	-	Alto risco (Sokal, Hasford, Eutos) <sup>†</sup> Alterações adicionais nas células Ph+
3 meses	RCP (Ph < 35%) e/ou RTQPCR (EI) < ou = 10%	< RHC e/ou sem RC (Ph > 95%)	Ph 36 a 95% e/ou RQPCR > 10%
6 meses	RCC (Ph 0%) e/ou RTQPCR (EI) < 1%	< RCP (Ph > 35%) e/ou RQPCR > 10%	Ph 1 a 35% e/ou RQPCR 1 a 10%
12 meses	RCC (Ph 0%) e/ou RTQPCR (EI) < 1%	< RCC (Ph > 0%) e/ou RQPCR > 1%	RQPCR 0,1 a 1%
Qualquer momento	RMM mantida RTQPCR (EI) ≤ 0,1%)	Perda de RHC, perda de RCC, mutações não sensíveis aos ITQ, alterações adicionais nas células Ph+ *	ACC/Ph- (-7 ou 7q-)

\*São necessários dois exames evidenciando a mesma alteração em pelo menos duas células Ph+; <sup>†</sup>Escores de risco podem ser calculados no site na página: [http://leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml\\_score/index\\_eng.html](http://leukemia-net.org/content/leukemias/cml/cml_score/index_eng.html). ITK = inibidores de tirosino quinase; RCP = resposta citogenética parcial; RMM = resposta molecular maior; RHC = resposta hematológica completa; ACC = alterações citogenéticas clonais; RTPCR = reação de cadeia de polimerase em tempo real; EI = escala internacional da razão BCR-ABL/gene controle.

**Tabela 3.** Resultados dos estudos com dasatinibe

Eficácia em estudos clínicos com dasatinibe				
	Crônica (n = 387)	Acelerada (n = 174)	CB mieloide (n = 149)	LB linfoide (n = 61)
Taxa de resposta hematológica (%)				
RHC	90	50	28	42
Resposta citogenética (%)				
RCM	55	40	30	52
RCC	53	33		
Sobrevida (24 meses) %				
SG	94	72		
SLP	80	46		

**Tabela 4.** Eficácia do nilotinibe (seguimento em 24 meses)

Eficácia	FC (n = 321)	FA (n = 137) <sup>32</sup>	CBM <sup>33</sup> (n = 105)	CBL <sup>33</sup> (n = 31)
RHC (%)	94	31	60	59
RC (%)				
Maior	59	32	38	52
Completa	44	20	30	32
Sobrevida global (SG %)	88	70	32	10
SLP (%)	64	33		



**Tabela 5.** Recomendações de tratamento da European Leukemianet 2013

Linha	Evento	ITK dose padrão			Transplante alogênico			
<b>Fase crônica</b>								
		MI 400	Nilo 2 x 300	Dasa 100	Busca		Considerar	Recomendar
					AP	NAP		
1	Baseline	X	X	X	X*			
2	Intolerante	Outro ITQ						
	MI		X	X	X			
	Falha	Nilo		X	X	X	X	
		Dasa	X		X	X	X	
3	Falha/intolerância 2 ITQ							
Qualquer	T315I	Outro ITQ						X
<b>Fase acelerada e crise blástica</b>								
Ao diagnóstico, não exposto a ITQ	Iniciar	X		X	X	X		
	Sem resposta ótima ou CB						X	X
ITQ prévio		Outro ITQ					X	X

**Tabela 6.** Escore de risco para TCTH (EBMT)

Fatores prognósticos	Escore
Idade	
< 20	0
20-40	1
> 40	2
Fase	
Crônica	0
Acelerada	1
Blástica	2
Sexo doador/receptor	
Feminino/masculino	1
Outros	0
Tipo de doador	
Irmão HLA compatível	0
Outro	1

**Tabela 7.** Sobrevida de acordo com o escore do EBMT

Escore total	Sobrevida em 5 anos (%)		
	EBMT	CIBMTR	
		Todos	FC inicial
0-1	72	69	70
2	62	63	67
3	48	44	50
4	40	26	29
5-7	22	11	25

**Tabela 8.** Principais estudos publicados utilizando transplante de medula óssea alogênico para tratamento de LMC

Estudo	Resultados	IR (%)	MRT (%)
Clift et al., <sup>83</sup>	SG 75% (5 anos)	10-20	25
Horowitz et al., <sup>77</sup>	SLE 57+/- 3% (3 anos)	13 ± 2	ND
Gratwohl et al., <sup>80</sup>	SG 49% (10 anos)	35	41
van Rhee et al., <sup>71</sup>	SG 54% (8 anos)	19	41
TURA <sup>84</sup>	SG 43% (8 anos)	56	ND
Moreira et al., <sup>59</sup>	SG 68% (8 anos)	5	26
De Souza et al., <sup>51</sup>	SG 54,7% (7 anos)	16,8	41,8

SG = sobrevida global, SLE = sobrevida livre de eventos, IR = índice de recidiva, MRT = mortalidade relacionada a transplante.

**Tabela 9.** Recomendações para monitoração e conduta da recidiva da LMC pós TCTH

<b>Tempo após TCTH<sup>105</sup></b>	<b>Monitoração<sup>105</sup></b>	<b>Resultado</b>	<b>Intervenção</b>
Dois primeiros anos	PCR quantitativo em tempo real trimestral (2B)	Recidiva molecular: razão BCR-ABL/ABL progressivamente maior em pelo menos duas mensurações: o valor correspondente ao risco de recidiva deve ser definido pelo laboratório do centro na sua população de pacientes <sup>105,106</sup> (2B)	Considerar ILD em doses escalonadas. Para transplantes com doadores irmãos idênticos considerar as seguintes doses de CD3 <sup>+</sup> /Kg: 10 <sup>6</sup> → 10 <sup>7</sup> → 5 X 10 <sup>7</sup> → 10 <sup>8</sup> → > 10 <sup>8</sup> , em intervalos trimestrais. Para transplantes com doadores não aparentados: 10 <sup>6</sup> → 10 <sup>7</sup> → 5 X 10 <sup>7</sup> → 10 <sup>8</sup> → > 10 <sup>8</sup> Não infundir a dose seguinte se houver resposta ou se houver sinais de DECH-C <sup>106</sup> (1B)
3-5 anos	PCR quantitativo em tempo real semestral (2B)		
Após cinco anos	PCR quantitativo em tempo real anual (2B)		
Em qualquer tempo	Citogenética se PCR positivo (2B)	Recaída citogenética	Considerar ILD conforme acima (1B) e imatinibe <sup>101</sup> (2B)
Em qualquer tempo	Hemograma	Recaída hematológica	ILD conforme acima (1B) e imatinibe <sup>102</sup> (2B)