



**UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS**  
**FUNDAÇÃO HOSPITALAR DE HEMATOLOGIA E HEMOTERAPIA DO**  
**AMAZONAS**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À**  
**HEMATOLOGIA**



**PERFIL DEMOGRÁFICO E DE RESPOSTA MOLECULAR DOS PACIENTES COM**  
**LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE**  
**TIROSINOQUINASE NA FUNDAÇÃO HEMOAM**

**ROSÂNGELA SANTOS DE ABREU**

**MANAUS**  
**2023**

**ROSÂNGELA SANTOS DE ABREU**

**PERFIL DEMOGRÁFICO E DE RESPOSTA MOLECULAR DOS PACIENTES COM  
LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE  
TIROSINOQUINASE NA FUNDAÇÃO HEMOAM**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia da Universidade do Estado do Amazonas em Convênio com a Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas, para obtenção do grau de *Mestre em Ciências Aplicadas à Hematologia*.

**Orientadora:** Profa. Dra. Leny Nascimento da Motta Passos

**Coorientadora:** Profa. Dra. Andréa Monteiro Tarragô

**MANAUS  
2023**

### Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).  
**Sistema Integrado de Bibliotecas da Universidade do Estado do Amazonas.**

A162pp Abreu, Rosangela Santos de  
Perfil demográfico e de resposta molecular dos  
pacientes com leucemia mieloide crônica em tratamento  
com inibidores de tirosinoquinase na fundação Hemoam /  
Rosangela Santos de Abreu. Manaus : [s.n], 2023.  
93 f.: color.; 29 cm.

Dissertação - PGSS - Ciências Aplicadas à Hematologia  
(Mestrado) - Universidade do Estado do Amazonas,  
Manaus, 2023.  
Inclui bibliografia  
Orientador: Passos, Leny Nascimento da Motta  
Coorientador: Tarragô, Andréa Monteiro

□. Leucemia Mieloide Crônica. 2. Resposta Molecular.  
3. Inibidores de Tirosinoquinase. 4. BCR::ABL1. I.  
Passos, Leny Nascimento da Motta (Orient.). II. Tarragô,  
Andréa Monteiro (Coorient.). III. Universidade do  
Estado do Amazonas. IV. Perfil demográfico e de  
resposta molecular dos pacientes com leucemia mieloide  
crônica em tratamento com inibidores de tirosinoquinase na  
fundação Hemoam



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO AMAZONAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS  
APLICADAS À HEMATOLOGIA – UEA/HEMOAM



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO Nº 011/2023

Ao vigésimo quinto dia do mês de agosto do ano de 2023, às 14h00min, realizou-se no Auditório do Bloco A, 2º andar da Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas- HEMOAM, sito Av. Constantino Nery, 4397- Chapada, a Defesa de Dissertação da discente **Rosângela Santos de Abreu** sob o título: “**Perfil demográfico e de resposta Molecular dos pacientes com Leucemia Mielóide Crônica em uso de inibidores de tirosinoquinase na Fundação HEMOAM**”, tendo como orientadora a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Leny Nascimento da Motta Passos e coorientadora a Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andréa Monteiro Tarragô, segundo encaminhamento da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Andréa Monteiro Tarragô, Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia e de acordo com os registros constantes na Secretaria Geral da Universidade do Estado do Amazonas, a Banca julgadora foi composta pelos seguintes componentes, que deram o parecer final sobre a Defesa, tendo sido atribuído a discente o conceito discriminado no parecer da referida Comissão.

Membros	Parecer	Assinatura
Prof. <sup>a</sup> Dr. <sup>a</sup> Leny Nascimento da Motta Passos Presidente (HEMOAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 034.842.462-00
Prof. Dr. Nelson Abraham Fraiji – Membro (HEMOAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 022.856/852-79
Prof. Dr. Allyson Guimarães da Costa – Membro (UFAM)	Aprovado(a) <input checked="" type="checkbox"/> Reprovado(a) <input type="checkbox"/>	Assinatura: CPF: 887.165.032-87

O parecer final da Defesa de Dissertação foi:

Aprovado  Não Aprovado

Presidente da Banca Examinadora

Coordenação PPGH-UEA/HEMOAM

• Endereço: Avenida Constantino Nery, 4397 – Chapada  
• Manaus-AM – CEP 69050-001 / • Fone: (92) 3655-0123  
• E-mail: [mestrado@hemoam.am.gov.br](mailto:mestrado@hemoam.am.gov.br)  
• Site: <http://www.pos.uea.edu.br/hematologia>  
• [www.instagram.com/ppgh\\_uea](http://www.instagram.com/ppgh_uea)



## AGRADECIMENTOS

À Deus Pai, bondoso e misericordioso por mais essa benção na minha vida;

Aos meus filhos Ennio Henrique e Enzo Henrique pelo amor, apoio e paciência nessa caminhada e principalmente por darem tanto sentido a minha vida;

Ao meu Pai Geraldo Abreu, in memoriam, por ter sido minha referência de honestidade e força;

À minha mãe Sebastiana Abreu pelo amor e encorajamento nos momentos de exaustão;

A toda minha família, meus irmãos Willys, Willam, Rosana e Déborah, cunhadas Célia e Mônica e cunhado Rodrigo, além de todos meus sobrinhos e sobrinhas pela compreensão da minha ausência nos encontros da família;

À minha orientadora, Profa. Dra. Leny Passos por quem tenho profunda admiração, respeito e gratidão pelos ensinamentos profissionais e de vida;

À minha coorientadora Profa. Dra. Andréa Tarragô pelo carinho, estímulo e paciência em toda a jornada;

Ao Prof. Dr. Nelson Fraiji, pelo incentivo persistente para que eu desse mais esse passo na minha carreira;

As estimadas amigas Cinthia Xerez, Eliana Brasil, Jocely Castro, Geissa Maia e Geysa Jackmonth pelo encorajamento na realização desse projeto que, com certeza é um marco na minha transformação como profissional;

Aos colegas do mestrado, em especial, Iandara Maíra e Jhemerson Paes pelo apoio e parceria no aprendizado necessário para a construção desse manuscrito;

A todos os parceiros do Departamento de Atendimento a Paciente do Hemoam, em especial a Mariana Jana Fernandes, Elizabeth Francischini, Greyce Silva, Suênia Mendonça, Brenda Bárbara Cortez, Alexandre Torres e Alexandre Sampaio, pelo suporte profissional e emocional nas diversas fases da pesquisa;

Aos meus queridos colegas médicos do Hemoam pelo apoio no atendimento e carinho aos meus pacientes na minha ausência;

Ao bibliotecário Danilo Cunha pela presteza e colaboração nos referenciais bibliográficos;

A minha secretária, Geracilda Rocha (Cida) por cuidar tão bem de mim e dos meus filhos permitindo que eu me dedicasse exclusivamente a conclusão desse projeto;

Às amigas do “Sempre Juntas e “Divas do Vinho” pela amizade, apoio, carinho e compreensão da minha indisponibilidade em tantos momentos;

À empresa Novartis e Bristol pelo suporte dado ao HEMOAM com a realização dos exames BCR-ABL1 permitindo a implantação da monitoração de resposta molecular aos pacientes com LMC;

Ao LABGEN, laboratório de genômica, que após a implantação do BCR-ABL1 em 2020 possibilitou um melhor monitoramento da resposta molecular dos pacientes;

Ao Programa de Pós-Graduação em Hematologia (PPGH) e todos os docentes pelos ensinamentos prestados que tanto contribuíram para o meu conhecimento em especial ao prof. Dr. Olindo Assis que colaborou efetivamente na construção dos gráficos, as profas. Andréa Teixeira e Adriana Malheiros pelas sugestões relevantes na minha qualificação e profa. Myuki Esashika pelo incentivo prévio a esse desafio;

À FHEMOAM, instituição que me qualificou como hematologista e onde nesses quase 30 anos tenho crescido constantemente como profissional. Gratidão por desenvolver a pesquisa com todo o apoio necessário. Em especial à Dra. Socorro Sampaio, atual Presidente;

À UEA, pela parceria com a F. HEMOAM;

A todos que, no meu dia-a-dia, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização desse sonho.

## **DECLARAÇÃO DAS AGÊNCIAS FINANCIADORAS**

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e à Fundação de Amparo e Pesquisa do estado do Amazonas (FAPEAM) pelo financiamento para a realização dessa pesquisa.

## RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma neoplasia de células tronco hematopoiéticas causada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9;22 que dá origem a um cromossomo 22 anormal chamado de Philadelphia (Ph). Esse episódio resulta um oncogene de fusão *BCR::ABL1* responsável pela patogenia da doença. A incidência da doença corresponde a 15% de todas as leucemias em adultos, com idade média de 57 anos e predominância no sexo masculino. Recentemente, a classificação de suas fases foi modificada para bifásica (fase crônica e crise blástica) sendo a fase crônica a que apresenta os melhores resultados no tratamento. O diagnóstico é confirmado pela presença do Cromossomo Ph e do gene *BCR::ABL1* e a meta terapêutica atual é atingir doença residual mínima (DRM) e remissão livre de tratamento (RLT). **Objetivo:** Evidenciar a taxa de incidência de casos novos por ano, perfil demográfico, clínico e de resposta molecular de pacientes com LMC tratados com os ITK de 1ª e 2ª geração na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (F. HEMOAM). **Metodologia:** O estudo foi observacional, retrospectivo, longitudinal e descritivo e avaliou os pacientes com LMC Ph+ diagnosticados de 2011 a 2020 na F. HEMOAM. Os dados foram tabulados conforme o número de novos casos por ano, idade, sexo e procedência, fase da doença, score de Sokal, tipo de transcrito e resultados de *BCR::ABL1*. **Resultados:** Os resultados demonstraram um total de 176 pacientes com LMC, idade média de 46,49 anos e predominância no sexo masculino. A fase crônica da doença foi a mais comum ao diagnóstico (166/94,3%) e o escore de Sokal, entre os classificados, teve o alto risco predominante com 77 casos (43,7%). Quanto aos subtipos de transcritos, apenas 155 foram classificados sendo o mais comum o e14a2 (92/52,27%) seguido do e13a2 (60/34,1%) e e13a2/e14a2 (3/1,70%). A resposta molecular encontrada confirmou ser mais precoce e profunda com os ITK de 2ª geração. Dos 47 pacientes com mais de quatro anos de tratamento, 24 atingiram resposta molecular profunda sustentada (18 com imatinibe, 3 com dasatinibe e 3 com nilotinibe). **Conclusão:** O presente estudo demonstrou incidência de LMC em população mais jovem no Amazonas e taxas de resposta molecular aos ITK de 1ª e 2ª linha coincidentes com a literatura.

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Crônica, Resposta Molecular, Inibidores de Tirosinoquinase, *BCR::ABL1*.



## ABSTRACT

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a neoplasm of hematopoietic stem cells caused by a reciprocal translocation between chromosomes 9;22 that gives rise to an abnormal chromosome 22 called Philadelphia (Ph). This episode results in a BCR::ABL1 fusion oncogene responsible for the pathogenesis of the disease. The incidence of the disease corresponds to 15% of all leukemias in adults, with an average age of 57 years and a predominance of males. Recently, the classification of its phases was modified to biphasic (chronic phase and blast crisis), with the chronic phase being the one that presents the best treatment results. The diagnosis is confirmed by the presence of the Ph chromosome and the BCR::ABL1 gene and the current therapeutic goal is to achieve minimal residual disease (MRD) and treatment-free remission (TRL). Objective: To highlight the incidence rate of new cases per year, demographic, clinical and molecular response profile of patients with CML treated with 1st and 2nd generation ITKs at the Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (F. HEMOAM). Methodology: The study was observational, retrospective, longitudinal and descriptive and evaluated patients with Ph+ CML diagnosed from 2011 to 2020 at F. HEMOAM. The data were tabulated according to the number of new cases per year, age, sex and origin, stage of the disease, Sokal score, type of transcript and BCR::ABL1 results. Results: The results demonstrated a total of 176 patients with CML, a mean age of 46.49 years and a predominance of males. The chronic phase of the disease was the most common at diagnosis (166/94.3%) and the Sokal score, among those classified, had the predominant high risk with 77 cases (43.7%). Regarding transcript subtypes, only 155 were classified, the most common being e14a2 (92/52.27%) followed by e13a2 (60/34.1%) and e13a2/e14a2 (3/1.70%). The molecular response found was confirmed to be earlier and more profound with 2nd generation ITKs. Of the 47 patients with more than four years of treatment, 24 achieved a sustained deep molecular response (18 with imatinib, 3 with dasatinib and 3 with nilotinib). Conclusion: The present study demonstrated the incidence of CML in a younger population in Amazonas and molecular response rates to 1st and 2nd line TKI that coincide with the literature.

**Keywords:** Chronic Myeloid Leukemia, Molecular Response, Tyrosine Kinase Inhibitors, BCR::ABL1.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha do tempo com os marcos históricos da Leucemia Mieloide Crônica. ....	21
Figura 2: Linha do tempo com os marcos históricos no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. ....	21
Figura 3: Hematopoiese antes e após o nascimento.....	22
Figura 4: A hematopoiese ocorre em um microambiente adequado (“nicho”) fornecido pela matriz do estroma na qual as células-tronco crescem e se dividem.....	23
Figura 5: Representação esquemática da hematopoiese adulta. ....	24
Figura 6: (a) Diagrama esquemático da estrutura normal dos cromossomos 9 e 22 e translocação entre os cromossomos 9 e 22, resultando no cromossomo Filadélfia. (b) Representação esquemática da estrutura molecular dos genes <i>BCR</i> e <i>ABL</i> . (c) Diagrama esquemático da estrutura do mRNA quimérico transcrito a partir de diferentes pontos de quebra do gene de fusão <i>BCR::ABL1</i> . ....	25
Figura 7: Patogênese da Leucemia Mieloide Crônica. ....	27
Figura 8: LMC- Células precursoras mieloides no SP.....	32
Figura 9: Punção aspirativa de MO. ....	32
Figura 10: MO hiper celular na LMC. ....	33
Figura 11: Lâminas histológicas em LMC.....	33
Figura 12: Cariótipo mostrando a t (9;22) (q34; q11).....	34
Figura 13: A: Cariótipo e FISH; B: FISH mostrando traslocação 9;22 ..... 35	35
Figura 14: Biópsias de medula óssea (BMO).....	36
Figura 15: A harmonização das características individuais da doença, a experiência do médico/instalações clínicas e as melhores evidências clínicas são essenciais para a tomada de decisão clínica na leucemia mieloide crônica (LMC).....	42
Figura 16: Mecanismo de ação da tirosina quinase <i>BCR::ABL1</i> e ITK na LMC ..... 44	44
Figura 17: Desenho do estudo ..... 58	58
 CAPÍTULO I.....	 59
Figura 1: Incidência anual de novos casos de LMC no HEMOAM no período de 2011 a 2020 na F.HEMOAM. ....	63

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1: Escores prognósticos e grupos de risco .....	29
Quadro 2: Escores prognósticos ao diagnóstico e comparação dos resultados com os escores de Sokal e ELTS .....	30
Quadro 3: Investigação diagnóstica da LMC .....	31
Quadro 4: Características dos transcritos envolvidos na LMC(42,43) .....	36
Quadro 5: Critérios diagnósticos de LMC - FC (OMS 2016) e ELN.....	37
Quadro 6: Critérios diagnósticos de LMC – FA (OMS 2016) / e (ELN 2013/2020) .....	37
Quadro 7: Critérios diagnósticos de LMC- CB- (OMS 2016) e ELN (2013/2020).....	38
Quadro 8: Critérios para diagnóstico da LMC atípica .....	39
Quadro 9. Critérios diagnósticos da OMS para Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC).....	40
Quadro 10: Os critérios diagnósticos de LMMC atualizados pela a OMS de 2016.....	41
Quadro 11: Inibidores de Tirosinoquinase e eventos adversos.....	46
Quadro 12: Definição de resposta hematológica, citogenética e molecular de acordo com o ELN.....	47
Quadro 13: Definição de resposta citogenética acordo com o ELN.....	48
Quadro 14: Definição de resposta molecular de acordo com o ELN .....	50
Quadro 15: Metas de resposta no tratamento da LMC segundo a ELN.....	50
Quadro 16: Nível de resposta molecular de acordo com os transcritos <i>BCR-ABL1</i> .....	50

**LISTA DE TABELAS**

Tabela 1: Características demográficas, clínicas e laboratoriais dos pacientes diagnosticados com LMC de 01/01/2011 a 31/12/2020 na F.HEMOAM.....	64
Tabela 2: Perfil de resposta molecular aos 6, 12, 18 e 24 meses dos pacientes com LMC na F.HEMOAM em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha segundo as diretrizes do European Leukemia Net (ELN).....	66
Tabela 3: Perfil de resposta molecular profunda (RMP) dos pacientes com LMC em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha por mais de 4 anos e sustentada nos 2 últimos anos, conforme as diretrizes do European Leukemia Net (ELN).....	66

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E UNIDADES DE MEDIDA

- ABL1:** Oncogene Abelson 1
- ACA:** Anormalidade Cromossômica Adicional
- ATP:** Adenosina trifosfato
- BCR:** Região de Pontos de Quebra
- CB:** Crise Blástica
- CBL:** Crise Blástica Linfoide
- CBM:** Crise Blástica Mieloide
- CTH:** Célula Tronco Hematopoiética
- DASISION:** Dasatinibe Versus Imatinibe em pacientes com LMC sem tratamento prévio.
- DNA:** Ácido Desoxirribonucleico
- DRM:** Doença Residual Mínima
- EAs:** Eventos Adversos
- EI:** Escala Internacional
- ELN:** European Leukemia Network
- ELTS:** Escore de Sobrevida de Longo Prazo
- ELTS:** ETOS Long- Term Survival
- ENESTfreedom:** Estudo de Remissão livre de tratamento com nilotinibe em 1ª linha.
- ENESTnd:** Avaliação de eficácia e segurança do nilotinibe x imatinibe em 1ª linha a longo prazo
- ENESTop:** Estudo de Remissão livre de tratamento com nilotinibe em 2ª linha.
- EUTOS:** European Treatment Outcome Study
- FA:** Fase Acelerada
- FC:** Fase Crônica
- FDA:** Food and Drug Administration
- F. HEMOAM:** Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas
- FISH:** Hibridização In Situ por Fluorescência
- HC:** Hematopoiese clonal
- INCA:** Instituto Nacional do Câncer
- INF- $\alpha$ :** Interferon alfa
- IRIS:** Estudo Internacional Randomizado do Interferon
- ITK:** Inibidor de Tirosinquinase
- LBC:** Leucemia Basofílica Crônica

**LEC:** Leucemia Eosinofílica Crônica  
**LLA:** Leucemia Linfoblástica Aguda  
**LMA:** Leucemia Mieloide Aguda  
**LMC:** Leucemia Mieloide Crônica  
**LMCa:** Leucemia Mieloide Crônica atípica  
**M-BCR:** região de cluster de ponto de quebra Maior  
**m-BCR:** região de cluster de ponto de quebra menor  
**MF:** Mielofibrose  
**MI:** Mesilato de Imatinibe  
**MMA:** Metaplasia Mieloide Agnogênica  
**MO:** Medula óssea  
**MPL:** Morte por Leucemia  
**MRL:** Morte Relacionada a Leucemia  
**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network  
**NK:** Natural Killer  
**OMS:** Organização Mundial da Saúde  
**P 190:** Peso molecular de 190 quilodaltons  
**P 210:** Peso molecular de 210 quilodaltons  
**P 230:** Peso molecular de 230 quilodaltons  
**PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase  
**Ph:** Philadelphia  
**q-PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase quantitativa  
**Q-PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real- qualitativo  
**q-RT-PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real- quantitativo  
**RCC:** Resposta Citogenética Completa  
**RCM:** Resposta Citogenética Maior  
**RH:** Resposta Hematológica  
**RHC:** Resposta Hematológica Completa  
**RL:** Reação leucemóide  
**RLT:** Remissão Livre de Tratamento  
**RM:** Resposta Molecular  
**RMC:** Resposta Molecular Completa  
**RMM:** Resposta Molecular Maior  
**RMm:** Resposta Molecular menor

**RMP:** Resposta Molecular Profunda

**RMPS:** Resposta Molecular Profunda Sustentada

**RT-PCR:** PCR em tempo real

**SG:** Sobrevida Global

**SLP:** Sobrevida Livre de Progressão

**SMD:** Síndrome Mielodisplásica

**SMPC:** Síndromes Mieloproliferativas Crônicas

**SP:** Sangue Periférico

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**TCTH :** Transplante de Células - Tronco Hematopoiéticas

**TMO:** Transplante de Medula Óssea

**WHO:** World Health Organization (Organização Mundial de Saúde)

**$\mu$ -BCR:** região de cluster de ponto de quebra micro (e19a2)

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	17
2. REFERENCIAL TEÓRICO .....	19
2.1 Leucemia Mieloide Crônica .....	19
2.1.1. Conceito e aspectos epidemiológicos .....	19
2.2.2. Etiologia e fatores de risco .....	20
2.2.3 Marcos históricos na LMC .....	20
2.2.4. Desenvolvimento da LMC a partir da hematopoiese .....	22
2.2.5. Patogênese .....	25
2.2.5.1. Cromossomo Philadelphia e o gene <i>BCR::ABL1</i> .....	25
2.2.5.2. Fisiopatogenia .....	26
2.2.6 Características clínicas e estratificação de risco .....	27
2.2.6.1. Estratificação de risco .....	28
2.2.7. Diagnóstico clínico e laboratorial .....	31
a) Hemograma .....	31
b) Miелоgrama .....	32
c) Citogenética e FISH .....	34
d) Teste de RT-PCR .....	35
e) Biópsia de medula óssea .....	36
2.2.8. Diagnóstico diferencial .....	38
2.2.9. Tratamento .....	41
2.2.9.1. Inibidores de tirosinoquinase (ITKs) .....	43
2.2.9.1.1. Primeira Geração .....	43
2.2.9.1.2. Segunda geração .....	44
2.2.9.1.3. Terceira geração .....	45
2.2.9.2. Definições de resposta e monitoramento molecular .....	47
2.2.9.2.1. Resposta hematológica (RH) .....	47
2.2.9.2.3. Resposta molecular (RM) .....	48
2.2.9.3.3. Remissão Livre de Tratamento (RLT) .....	52
2.2.9.3.3.1. Prognóstico .....	52
3. OBJETIVOS .....	54
3.1. Objetivo geral .....	54
3.2. Objetivos específicos .....	54
4. MATERIAL E MÉTODOS .....	55



4.1. Desenho do estudo.....	55
4.2. População de estudo.....	55
4.3 Critérios de não inclusão:.....	55
4.4. Critérios de inclusão	55
4.4.1 Dados demográficos:.....	55
4.4.2. Perfil de inclusão para avaliação de resposta molecular.....	55
4.5 Critérios de exclusão para monitoramento molecular:.....	56
4.6.Obtenção de dados:.....	56
4.8. Análise Estatística.....	56
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	59
CAPÍTULO I.....	59
6. CONCLUSÃO .....	77
7. REFERÊNCIAS.....	78
8. ANEXOS.....	87
ANEXO II: Parecer circunstanciado do CEP.....	89

## 1. INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa clonal causada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (t (9;22) (q34; q11)) conhecida como Cromossomo Philadelphia (C Ph). Essa translocação dá origem a um cromossomo 22 anormal que abriga o gene de fusão *BCR::ABL1* que expressa uma tirosquinase capaz de promover expansão celular descontrolada das células mieloides na medula óssea (1).

A incidência da doença é de 1 a 1,5 casos por 100.000 habitantes e representa aproximadamente 15% das leucemias em adultos. Acomete predominantemente o sexo masculino e adultos (2).

A classificação da doença, de acordo com a última atualização da WHO, foi modificada para bifásica: fase crônica e crise blástica (5ª edição WHO 2022) sendo a fase crônica a mais frequente ao diagnóstico e a que melhor responde ao tratamento, com chance de apenas 10% de progredir nos 2 primeiros anos para as outras fases. Porém, quando não tratada essa possibilidade aumenta 15% a 20% ao ano (3). Os escores de risco usados são de Sokal e ELTS e predizem sobrevida a longo prazo (4).

O diagnóstico é realizado com base no hemograma, mielograma, citogenética convencional (cariótipo por banda G) ou hibridação fluorescente *in situ* (FISH) e RT-PCR para *BCR::ABL1*. O hemograma mostra leucocitose com desvio da linhagem mieloide característico da doença. O mielograma exibe a proliferação anormal das células mieloides e sua análise quali e quantitativa permite distinguir a fase da doença, estratificar o risco e determinar o prognóstico e tratamento (5,6). A citogenética tem a finalidade de detectar o cromossomo Philadelphia (Ph) e/ou outras anormalidades cromossômicas adicionais. O FISH é um exame mais sensível para detectar o Ph e solicitado quando a citogenética é negativa e *BCR::ABL1* é positivo. O RT-PCR qualitativo permite identificar a presença do gene *BCR::ABL1* e o tipo de transcrito. O *BCR-ABL* quantitativo é devido a sua sensibilidade em detectar doença residual mínima e permite analisar a profundidade de resposta molecular e tornou-se indispensável no monitoramento terapêutico (6,7).

O tratamento é realizado com drogas alvo denominadas inibidores de tirosinoquinase (ITKs) e permitem o controle clínico e molecular da doença (8). No Brasil, seis ITKs já são autorizados pela ANVISA: imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe, ponatinibe e asciminibe usados em 1ª, 2ª e/ou 3ª linha (ELN 2020). No entanto, o Ministério da Saúde disponibiliza gratuitamente pelo SUS (Sistema Único de Saúde), apenas os três primeiros: imatinibe em primeira linha e dasatinibe ou nilotinibe em segunda linha para pacientes

intolerantes ou resistentes ao imatinibe. Bosutinibe de segunda geração, ponatinibe e asciminibe de 3ª geração são adquiridos apenas por processos judiciais (9).

Essa terapia alvo mudou consideravelmente o cenário da LMC nas últimas duas décadas e transformou a história natural de uma neoplasia evolutiva e fatal em uma doença crônica com expectativa de vida próxima a população normal. A nova meta, nos dias atuais, é atingir doença residual mínima (DRM) e remissão livre de tratamento (RLT) (10).

A Fundação HEMOAM (F. HEMOAM) é a instituição de referência para o tratamento da LMC no Amazonas e concentra a quase totalidade de casos no estado. O presente estudo permitiu conhecer o quantitativo de novos casos por ano em 10 anos, perfil demográfico, clínico, laboratorial e de resposta molecular com os ITKs. Os dados encontrados são relevantes para a instituição e incita pesquisas prospectivas futuras que forneçam dados ainda mais robustos acerca da LMC na capital amazonense.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Leucemia Mieloide Crônica

#### 2.1.1. Conceito e aspectos epidemiológicos

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa originada de uma mutação na célula-tronco hematopoética que, em geral, se desenvolve lentamente e é caracterizada por uma desregulação na proliferação e diferenciação das células mieloides na medula óssea. A doença resulta da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, denominada Cromossomo Philadelphia (C Ph), que leva à formação de um gene *BCR::ABL1* quimérico que expressa uma proteína com atividade tirosina quinase anormal (20).

A incidência da LMC é de 1 a 2 casos por 100.000 habitantes/ano e representa 15% dos casos recém diagnosticados de leucemias nos adultos e menos de 3% das leucemias em crianças (2,11). Acomete mais frequentemente o sexo masculino numa proporção homem:mulher de 1,2 a 1,7:1, com idade média de 57 anos e 20% dos casos ocorrem em maiores de 70 anos (11,12).

Na Ásia e na África, com populações mais jovens, a idade média ao diagnóstico é abaixo dos 50 anos, provavelmente pela média de idade mais baixa da população (13,14). Na Índia os pacientes são mais jovens situando-se em uma faixa de idade entre 30 a 40 anos (13). Na faixa etária pediátrica a LMC é extremamente rara em menores de 3 anos, aumentando a incidência com a idade e a maioria dos casos ocorrem entre 11 e 12 anos, grupo onde 10% dos casos são diagnosticados em fase avançada (24,26,27).

No Brasil, estudos vem demonstrando que a LMC ocorre em faixa etária mais jovem com uma média de idade em torno de 46 anos (16). A estimativa de novos casos para o triênio de 2020 a 2022, de acordo com os registros do Instituto Nacional de Câncer (INCA) é de 10.810 e com base nos dados históricos anuais no SUS, a LMC equivale a 10% (1081 casos) (17). Já para o triênio de 2023-2025, a estimativa prevê 11.540 casos novos de leucemias sendo 200 novos casos no Amazonas e destes, 20 novos casos (10%) serão LMC. (18).

Devido ao aumento da sobrevivência e a diminuição da mortalidade (de 10-20 % para 1 a 2%) a prevalência da LMC após a terapia alvo, tem aumentado progressivamente (2,19). As estimativas da *American Cancer Society* para LMC nos Estados Unidos para 2022 é de 8.860 novos casos (5.120 em homens e 3.740 em mulheres), 1.220 pessoas morrerão de LMC (670 homens e 550 mulheres) e 1 pessoa em 526 terá LMC ao longo da vida nos Estados Unidos (18). Isso pode representar no futuro um desafio considerável em relação à disponibilidade de medicamentos, adesão, efeitos colaterais e custos a longo prazo (20).

### 2.2.2. Etiologia e fatores de risco

Embora a patogênese molecular da LMC seja bem conhecida o mecanismo que leva à translocação cromossômica (etiologia) ainda é desconhecido (21). A radiação ionizante foi o único fator de risco comprovado devido o número de casos de LMC em sobreviventes da explosão da bomba atômica no Japão (22,23).

Alguns fatores aumentam a probabilidade como idade e sexo, já que de estudos de incidência demonstram que o número de casos aumenta com a idade e tem discreta predominância no sexo masculino (24). O tabagismo parece aumentar o risco de LMC de maneira dose-dependente, no entanto, faz-se necessário estudos de coorte prospectivos para confirmar essas observações (25,26). A exposição ao benzeno é bem documentada como causa de LMA (Leucemia Mieloide Aguda), mas não de leucemia mieloide crônica (27). Quanto a fatores hereditários ou predisposição familiar associados à LMC, pouco se sabe. Em um estudo baseado no Registro Sueco de Câncer e no Registro Multigeracional, Bjorkholm *et al.* não encontraram nenhuma agregação familiar significativa de LMC (21,28). Mas alguns estudos comprovam um risco 5 a 7 vezes maior de SMPC (Policitemia Vera, trombocitemia essencial e mielofibrose) entre parentes de primeiro grau e possivelmente LMC (28,29).

Uma pesquisa em pacientes coreanos e europeus com ascendência europeia, identificaram variantes genéticas (6q25.1 e 17p11.1) associadas a uma maior susceptibilidade à LMC. No entanto, novos estudos devem ser realizados para fornecer dados mais consistentes dessa relação e quem sabe proporcionar avanços na previsão e terapêutica da LMC (28,30).

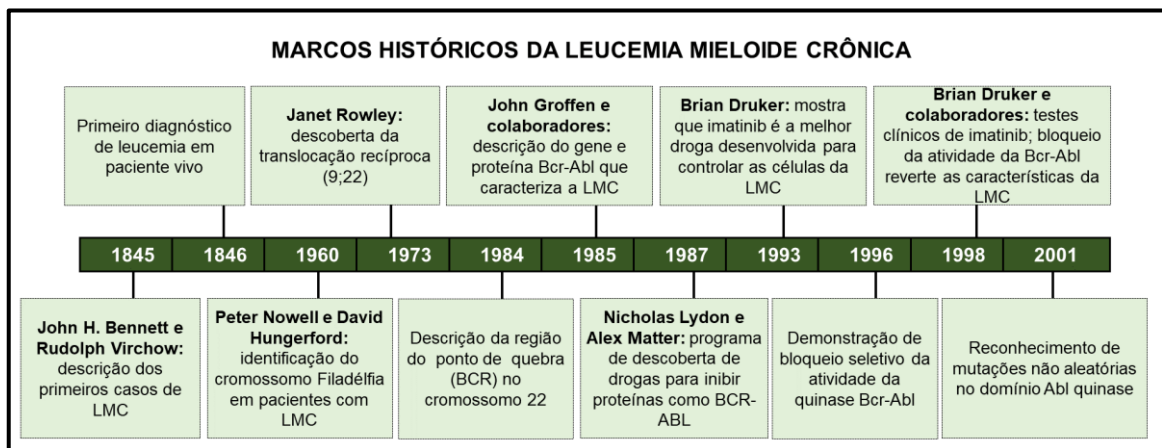
### 2.2.3 Marcos históricos na LMC

A LMC, inicialmente conhecida como leucemia granulocítica crônica, foi descrita pela primeira vez em 1845 quando dois patologistas, John Bennett e Rudolf Virchow, quase simultaneamente, publicaram dois casos de pacientes que foram a óbito com leucocitose, fígado aumentado e esplenomegalia gigante. No entanto, pouco ou nada se sabia sobre a doença. Foi Virchow quem usou o termo leucemia que significa “sangue branco”, para indicar a ideia de que os sintomas observados eram resultado de alterações na hematopoiese normal (31,32)

Vinte anos mais tarde, em 1870, Ernst Neumann identificou a leucemia como uma doença originada na medula óssea e quase 100 anos depois, em 1960, Peter Nowell e David Hungerford, relataram a identificação de um “diminuto cromossomo” anormal nos pacientes com LMC (33). Essa foi a primeira descoberta relacionando alterações cromossômicas e câncer. Esse cromossomo mais tarde ficou conhecido como o “Cromossomo Philadelphia (CPh)” em homenagem a cidade onde foi descoberto (34).

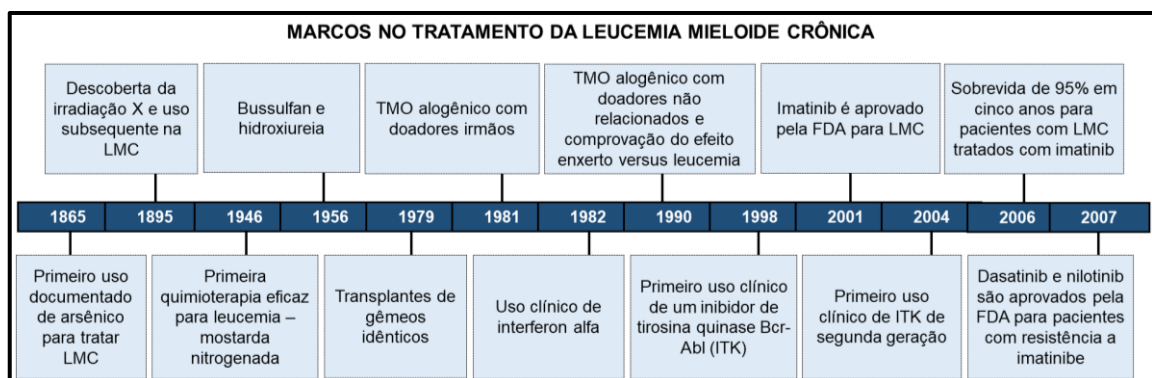
Em 1973, treze anos depois, Janet Rowley, percebeu que o cromossomo Ph era o resultado da translocação cromossômica recíproca entre o cromossomo 9 e 22 t(9;22) e 10 anos depois identificou que essa translocação envolvia um proto oncogene ABL no cromossomo 9 e um desconhecido no cromossomo 22 mais tarde foi denominado BCR para a região de cluster de ponto de interrupção ou ponto de quebra (35). Percebida a relação da atividade desregulada dessa proteína com a patologia da doença, vários estudos foram realizados para compreender o mecanismo da doença e buscar tratamentos mais efetivos (36)

A partir de então, a LMC foi a primeira neoplasia associada com uma mutação genética adquirida e específica e se tornou uma das doenças mieloproliferativas mais bem compreendidas tanto em relação a alterações celulares como a nível molecular (37). Na figura 1 e 2 podemos visualizar a linha do tempo com os marcos históricos que apontaram os eventos diagnósticos e terapêuticos na doença ao longo dos anos.



**Figura 1:** Linha do tempo com os marcos históricos da Leucemia Mieloide Crônica.

**Fonte:** autoria própria.



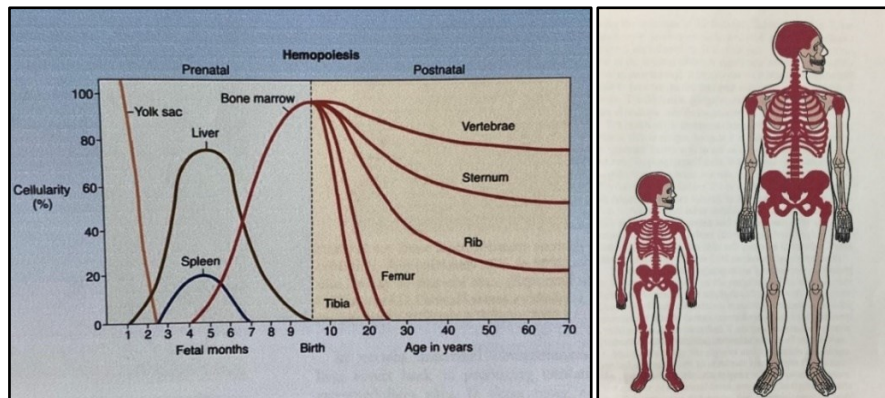
**Figura 2:** Linha do tempo com os marcos históricos no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica.

**Fonte:** autoria própria.

#### 2.2.4. Desenvolvimento da LMC a partir da hematopoiese

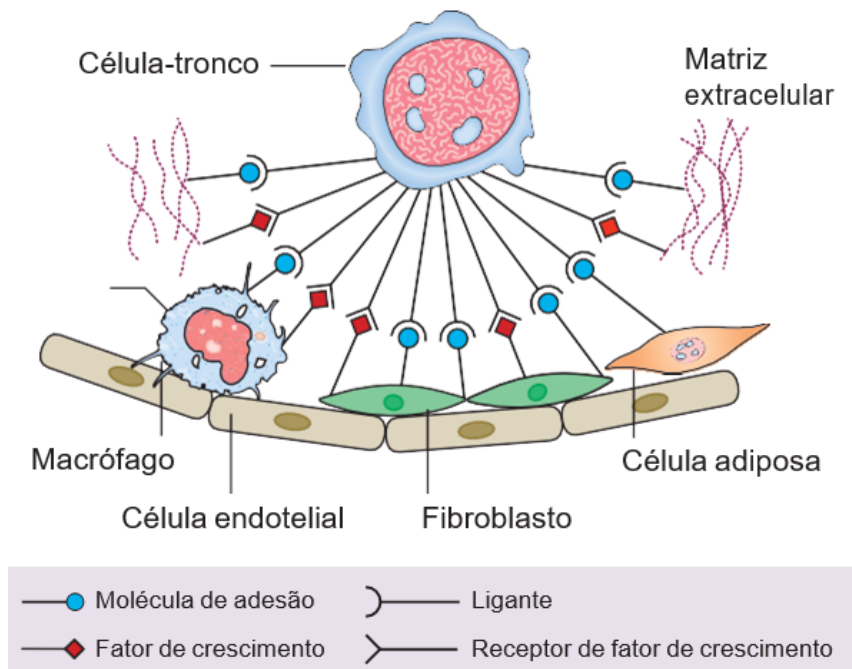
Na Hematopoiese normal, ocorre a produção, proliferação, diferenciação e/ou maturação das células sanguíneas a partir de uma célula tronco hematopoiética (CTH) (38). O processo é dinâmico, complexo e ocorre em duas fases: A primeira é chamada fase primitiva ou transitória e se inicia nas primeiras semanas de gestação no saco vitelínico a partir de um progenitor eritróide que dá origem aos eritrócitos com função primordial de oxigenação do embrião. A segunda é a fase definitiva na qual CTH multipotentes, ou seja, com capacidade de originar diferentes células, transitam temporariamente pelo fígado e baço e se estabelecem definitivamente na medula óssea onde originam todas as células do organismo (38,39).

Do nascimento até os dois primeiros anos de vida, a medula óssea de todos os ossos são produtoras de sangue. No entanto, à medida que o indivíduo cresce a medula vermelha dos ossos longos é substituída progressivamente por gordura, de forma que no adulto a hematopoiese fica restrita aos ossos chatos (crânio, esterno, costelas, vértebras, bacia) e extremidades proximais do úmero e do fêmur (figura 1) (40,41).



**Figura 3:** Hematopoiese antes e após o nascimento.  
**Fonte:** Turgeon, M.L (2018)

O microambiente medular, também conhecido como nicho de célula tronco é o meio adequado para a proliferação, diferenciação e maturação das células-tronco(3). Nele encontramos células hematopoiéticas, não-hematopoiéticas (fibroblastos, adipócitos, macrófagos, células endoteliais e osteoblastos) e uma matriz extracelular composta por vasos sanguíneos, estroma medular, fatores de crescimento (G-CSF, GM-CSF, SCF) e citocinas (IL-3, IL-6, IL-7, IL-11) que apresentam efeito regulatório com as suas diferentes funções e cooperação entre si (40–42).



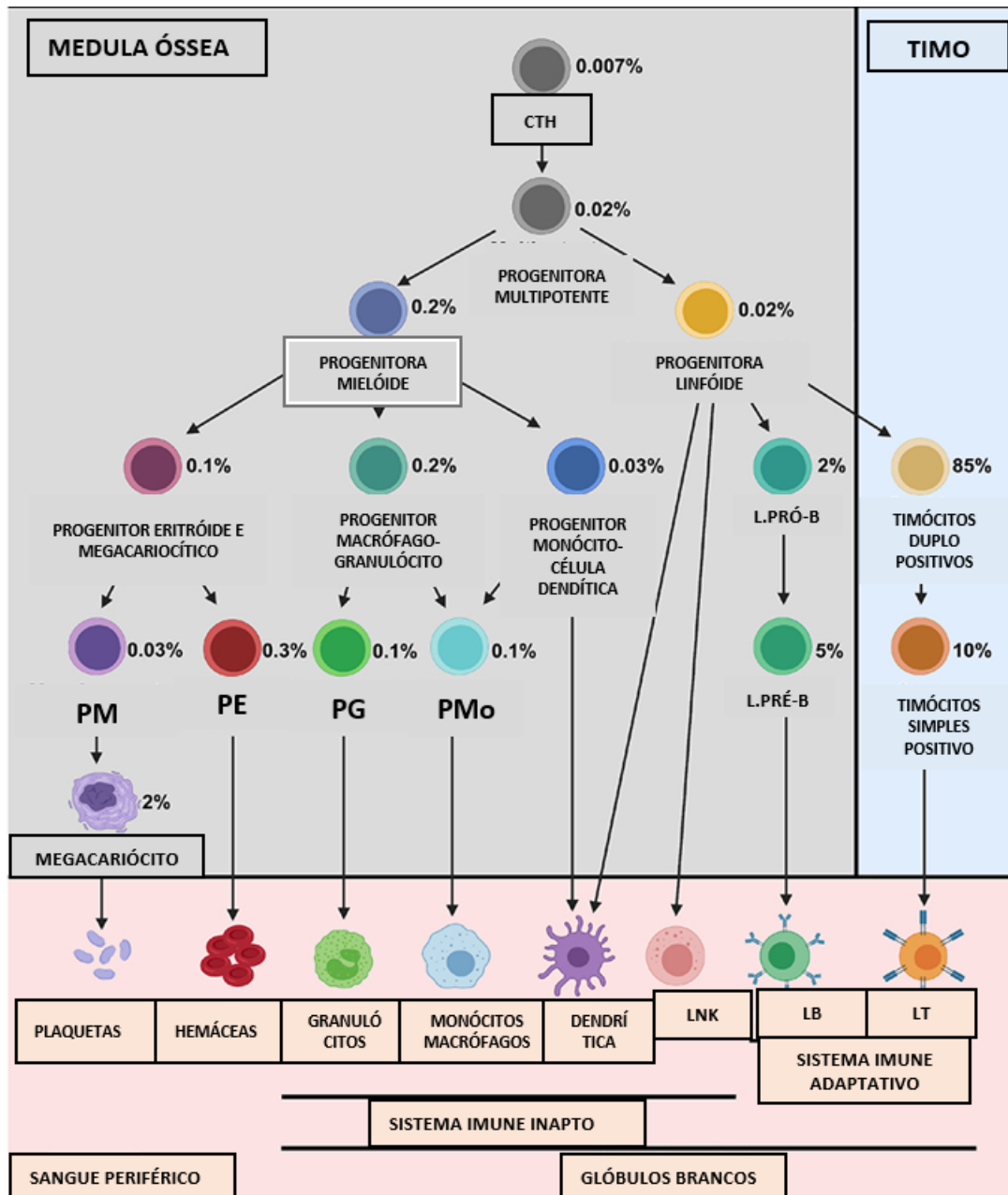
**Figura 4:** A hematopoiese ocorre em um microambiente adequado (“nicho”) fornecido pela matriz do estroma na qual as células-tronco crescem e se dividem. O nicho pode ser vascular (forrado de endotélio) ou endosteal (cercado de osteoblastos). Há locais de reconhecimento específico e de adesão, glicoproteínas extracelulares e outros componentes estão envolvidos na ligação.

**Fonte:** Hoffbrand, A.V., cap. 1 (2018).

A hierarquia hematopoiética inicia-se a partir da célula-tronco hematopoiética (CTH) que tem capacidade de auto renovação e diferenciação dando origem a células progenitoras de duas linhagens: mieloide (mieloblasto) e linfoide (linfoblasto) (40). O mieloblasto após sucessivas divisões, diferenciação e maturação origina os granulócitos (neutrófilos, eosinófilos, mastócitos e basófilos), monócitos, eritrócitos e plaquetas que migram para o sangue circulante para exercer sua função (43). O linfoblasto, após ciclos de divisão e maturação, resulta nos linfócitos B, Natural Killer (NK) e pré-T que são lançadas na corrente sanguínea. Os linfócitos pré-T migram para o timo onde amadurecem e se diferenciam em linfócitos T para depois retornar à circulação e junto com o linfócito B e NK participarem da resposta imune do organismo. O linfócito B, já maduro, retorna à medula e se diferencia em plasmócito, célula responsável pela produção das imunoglobulinas que participam do sistema imune inatas e adaptativas (43,44).

O processo é contínuo e dinâmico e estima-se que os humanos produzam mais de 100 bilhões de novas células hematopoiéticas a cada dia na medula óssea (45).





**Figura 5:** Representação esquemática da hematopoiese adulta. CTHs dão origem a progenitores multipotentes que se diferenciam em vários tipos diferentes de células sanguíneas. As frequências aproximadas de cada população de células na medula óssea e no timo são mostradas. É incerto se as CTHs sofrem restrição de linhagem progressiva de maneira estereotipada, conforme diagramado, ou se a restrição de linhagem ocorre de maneira mais flexível e variável. Legenda: CTHs: células tronco hematopoiéticas; PM:progenitor mecariorcítico; PE: progenitor eritróide; PG: progenitor granulocítico; PMo:progenitor monocítico; LPRÓ B: progenitor linfoide B; LPRÓ T: progenitor linfoide T; LB:linfócito B; LT:linfócito T; LNK: linfócito Natural Killer

**Fonte:** Comazzetto S, et al. (2021) - adaptado.

Nos processos neoplásicos ocorrem alterações moleculares que induzem as células a adotarem um novo comportamento biológico com potencial de afetar os seus mecanismos de adesão. Essas mudanças demonstram o papel crucial das moléculas de adesão na regulação da hematopoese normal. Isso é observado pelo aumento do número das moléculas na matriz

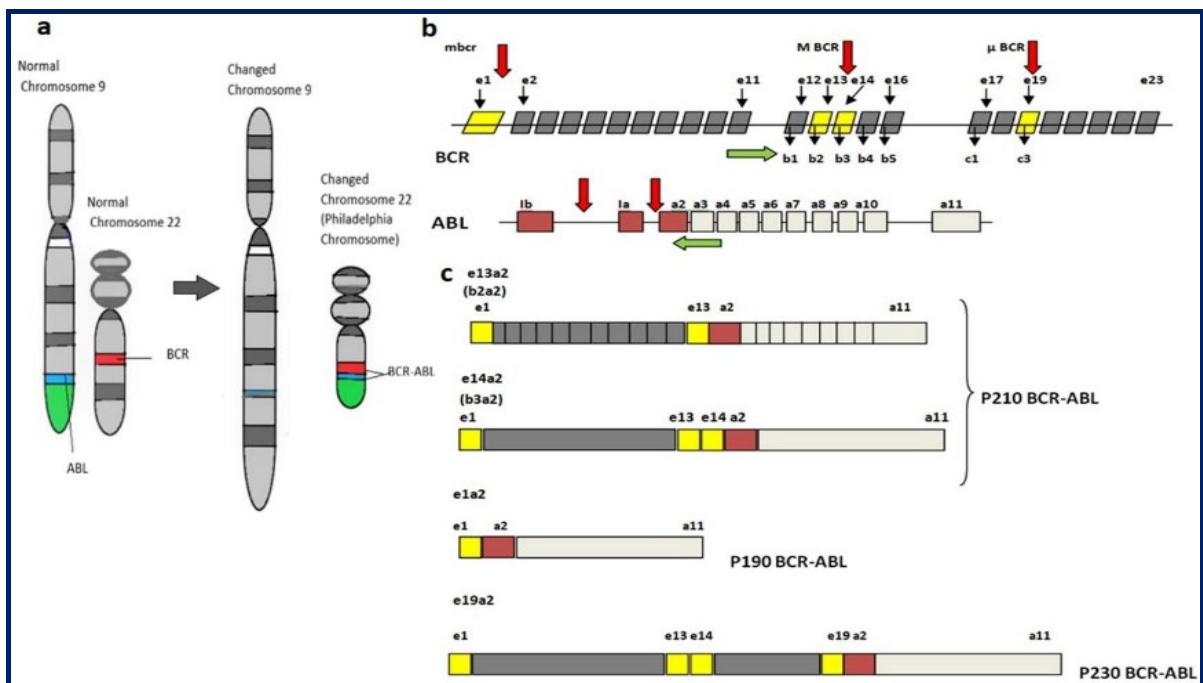
extracelular e na superfície de células progenitoras bem como pelos diferentes padrões de expressão ao longo dos estágios de diferenciação das linhagens celulares (38,43).

A hematopoiese clonal (HC) abrange a presença de uma população de células originadas de uma célula-tronco pluripotente mutada que ostenta a vantagem de um crescimento seletivo. O risco dessa clonalidade tende a aumentar com a idade. Na LMC a hematopoiese se origina de uma célula-tronco anômala que apresenta ativação aberrante de auto renovação, proliferação e apoptose ocasionando uma infiltração autônoma e descontrolada de células mieloides na medula e no sangue periférico (46).

## 2.2.5. Patogênese

### 2.2.5.1. Cromossomo Philadelphia e o gene *BCR::ABL1*

A patogênese da LMC é muito bem conhecida e envolve a translocação recíproca do cromossomo 9 e 22 (t (9; 22) (q34; q11.2) resultando um cromossomo 22 anormal chamado de Cromossomo Philadelphia (Ph). Essa translocação promove a fusão do gene Abelson (ABL) do cromossomo 9 com a região de cluster de ponto de interrupção (BCR) no cromossomo 22, resultando no gene de fusão *BCR::ABL1*.



**Figura 6:** (a) Diagrama esquemático da estrutura normal dos cromossomos 9 e 22 e translocação entre os cromossomos 9 e 22, resultando no cromossomo Filadélfia. (b) Representação esquemática da estrutura molecular dos genes *BCR* e *ABL*. As setas vermelhas indicam pontos de interrupção em ambos os genes. As setas verdes mostram a colocação de primer direto e reverso nos éxons de *BCR* e *ABL* para detecção de diferentes transcritos por RT-PCR. (c) Diagrama esquemático da estrutura do mRNA quimérico transcrito a partir de diferentes pontos de quebra do gene de fusão *BCR::ABL1*.

**Fonte:** Amin, Huma and Ahmed, Suhaib (2021).

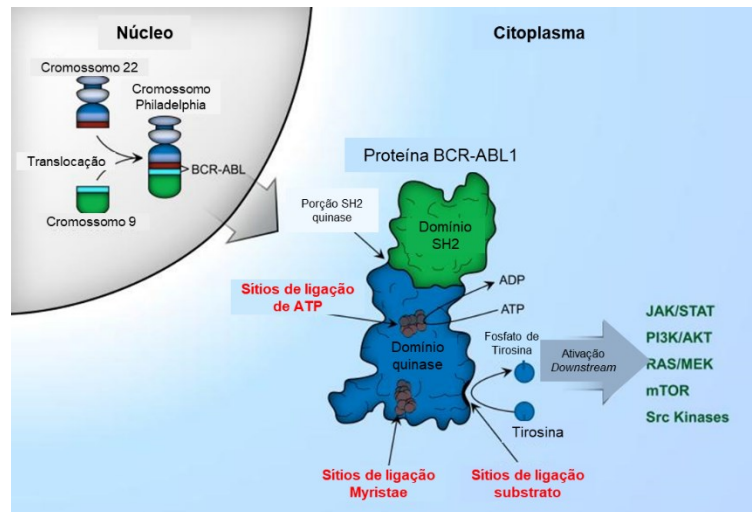
A geração do gene *BCR::ABL1* envolve pontos de quebra diferentes no cromossomo 9 e 22. O gene *c-ABL* (Abelson) localizado no cromossomo 9 possui 11 éxons (1b, 1<sup>a</sup>, a2 - a11) e o ponto de quebra pode ocorrer em 3 pontos diferentes: a montante de 1b, entre 1b e 1a e entre 1a e a2. Independentemente da localização exata dessa quebra, os dois primeiros éxons alternativos (1b, 1a) do gene *c-ABL* são sempre eliminados e o ponto entre os éxons 1a e a2 (chamados de **a2**) é que são transpostos e fundidos na região do ponto de quebra (BCR) no cromossomo 22 (47).

O gene *BCR* no cromossomo 22 (*região de cluster de ponto de quebra*) possui 23 éxons: **e1** a **e23** (*m-BCR*, *M-BCR*,  $\mu$ -*BCR*) (48). E nele existem três regiões de cluster de ponto de interrupção (geralmente nos íntrons 13 e 14): principal ou maior (M-BCR), secundária ou menor (m-BCR) e micro ( $\mu$ -BCR):

- a) **M-BCR** (região de cluster de ponto de quebra Maior): O ponto de quebra nessa região pode induzir a diversas junções e13a2 (b2a2) e e14a2(b3a2), e13a3, e14a2, e14a3, sendo as duas primeiras (b2a2 e b3a2) as mais comuns e que codificam a proteína BCR::ABL1 p210. Este transcrito é o mais comum e encontrado em 95% dos pacientes com LMC. São expressos individualmente (b2a2 ou b3a2), mas em 5% dos casos podem ser encontrados simultaneamente no mesmo paciente (47,49);
- b) **m-BCR** (região de cluster de ponto de quebra menor) (e1a2): O ponto de quebra origina o transcrito de fusão e1a2 que codifica a proteína BCR::ABL1 p190, encontrado mais frequentemente na LLA Ph+. Na LMC está presente apenas em 1% dos casos de LMC e sua expressão pode estar associada à monocitose (50).
- c)  **$\mu$ -BCR** (região de cluster de ponto de quebra micro (e19a2): Neste ponto o transcrito originado é o e19a2 que codifica a proteína BCR::ABL1 p 230. Ocorre em torno de 2% a 5% dos pacientes e sua expressão pode estar associada a variante leucemia neutrofílica crônica e a trombocitose. Pode produzir um PCR falso negativo por sondas de rotina e se não detectada ao diagnóstico pode dar a falsa impressão do paciente encontrar-se em resposta molecular completa ao ITK (50,51).

### 2.2.5.2. Fisiopatogenia

A fisiopatologia da LMC é evidenciada pelo gene *BCR::ABL1* que transcreve o RNAm de uma proteína BCR::ABL1. Sua estrutura apresenta domínios espaciais ( SH2 e SH3) que se ligam a proteínas adaptadoras e um domínio quinase que tem ATP, substrato e sítios alostéricos de ligação ao miristato. (52,53)



**Figura 7:** Patogênese da Leucemia Mieloide Crônica.  
**Fonte:** Pophali et al (2016).

Essa proteína expressa uma atividade tirosinoquinase desregulada que realiza a fosforilação de substratos de diversas cascatas de transdução de sinal (JAK/STAT, PI3K/AKT, RAS/MEK, mTOR, Src quinases) que resulta em: (1) adesão celular alterada no estroma medular e liberação prematura dos progenitores mieloides para o sangue periférico; (2) ativação mitogênica e expansão desordenada das células progenitoras mieloides, nos vários estágios de maturação, e não responsivas aos fatores de crescimento ou citocinas do microambiente medular; (3) Inibição da apoptose com aumento da sobrevivência e resistência à drogas citotóxicas e irradiação (figura 7) (49,54,55).

### 2.2.6 Características clínicas e estratificação de risco

Até 50% dos pacientes com LMC permanecem assintomáticos e frequentemente recebem o diagnóstico por acaso, geralmente após a realização de um hemograma de rotina (35). Quando os sintomas se manifestam são geralmente fadiga, desconforto abdominal, plenitude pós prandial, perda de peso e dor no quadrante superior esquerdo devido a esplenomegalia. Essas manifestações clínicas associadas as alterações do hemograma (leucocitose neutrofílica com desvio até blasto, anemia e plaquetose) fornecem indícios claros para o diagnóstico da LMC (56). A história natural da doença é progressiva, trifásica e fatal quando não tratada adequadamente(49). As três fases são: fase crônica (FC), fase acelerada (FA) e crise blástica (CB) e cada uma com características clínicas e laboratoriais bem definidas (12).

A Fase crônica (FC) é a fase inicial, insidiosa, que ocorre em 90-95% dos casos ao diagnóstico (21,50). É a fase em que o paciente melhor responde ao tratamento e apresenta

apenas 10% de chance de evoluir para as outras fases nos 2 primeiros anos. Porém se não tratada ou for refratária ao tratamento, essa possibilidade aumenta de 15% a 20% por ano (57).

A Fase acelerada (FA) é a intermediária e evolutiva da doença. Ocorre em menos de 5% dos casos ao diagnóstico podendo apresentar-se sintomática ou não e com risco de até 25% dos casos evoluir pra CB sem os sinais de alerta da mesma. As queixas consistem em piora da anemia, dores de cabeça, dores ósseas, sangramento, artralgia, febre, hepatomegalia, esplenomegalia e infiltração de órgãos. Os critérios de diagnósticos da FA incluem parâmetros hematológicos (diminuição ou perda de resposta aos ITKs), morfológicos (blastos no SP e blastos na MO > 20%) e citogenéticos (anormalidades cromossômicas adicionais-ACAs) porém com diferenças entre as três classificações mais usadas (Quadro 3) (58). A terapia com os ITKs e o monitoramento cuidadoso da doença diminuiu consideravelmente a progressão da doença e estudos comprovam uma taxa de sobrevida global de 80-90% em 10 anos(59).

Importante ressaltar que a atualização da 5ª edição da WHO (*World Health Organization*) excluiu a fase acelerada da classificação de fases clínicas da LMC. A presença de mutações e anormalidades cromossômicas adicionais (ACA) que anteriormente eram critérios de fase acelerada agora são consideradas características de alto risco na FC e associadas a risco de progressão e resistência aos ITKs (59).

A Crise Blástica (CB) é caracterizada pela presença de 20% de blastos na MO segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde) e NCCN (National Comprehensive Cancer Network). (53). Essa transformação pode exibir um fenótipo mieloide (70%), linfoide B (25%), ou indeterminado (5%). Nesses casos ocorre agravamento dos sinais e sintomas constitucionais associados a sangramento, infecção, febre, aumento do número de blastos no SP e confirmada com 20% ou mais de blastos na MO. A troca de linhagem na CB de mieloide pra linfoide e vice versa é um evento raro, mas pode ocorrer (60).

#### **2.2.6.1. Estratificação de risco**

Os escores de risco são modelos de pontuação de prognóstico desenvolvidos para avaliar a possibilidade de sobrevivência a longo prazo nos pacientes diagnosticados com LMC pré-tratamento. A não classificação ou classificação inadequada pode comprometer a escolha do melhor tratamento a ser aplicado. Os escores mais usados são três e foram desenvolvidos em diferentes períodos do tratamento da LMC, sendo eles: Sokal (1984), EURO ou Hasford (1998), EUTOS (2011) e mais recentemente o ELTS (2016) (Quadro 7) (61).

O escore de Sokal foi proposto em 1984 na era pré ITK e teve como objetivo estratificar os pacientes, antes de iniciarem o tratamento com Bussulfan ou hidroxiuréia, em 3 grupos de risco: risco baixo (RB), intermediário (RI) e alto risco (AR) (4). Seu cálculo leva em conta idade acima de 18 anos referida em anos completos, tamanho do baço em cm abaixo do rebordo costal esquerdo (RCE), contagem de plaquetas em  $10^9/L$  e a porcentagem de blastos no SP arredondada para um número inteiro. O desfecho final era avaliar sobrevida global (SG) e probabilidade de morte relacionada a leucemia (MRL) (62).

O escore de Hasford (EURO) foi proposto em 1998 nos pacientes tratados com interferon alfa e sua métrica inclui a contagem de eosinófilos e basófilos no sangue periférico somada as variáveis de Sokal (idade, baço, blastos e plaquetas no SP) e estratifica também os pacientes em 3 riscos: BR, RI e AR (63).

O escore de EUTOS foi desenvolvido em 2011 pelo ELN e seu objetivo é prever a probabilidade de resposta citogenética (RC) aos 18 meses e sobrevida livre de progressão (SLP) nos pacientes em uso de imatinibe. Sua pontuação utiliza porcentagem de basófilos e tamanho do baço como variáveis de cálculo e estratifica os pacientes em 2 grupos de risco: BR e AR (62).

O escore de ELTS (*EUTOS Long-Term Survival*) é o novo escore de EUTOS atualizado em 2016. Seu cálculo usa os mesmos dados do Sokal (idade, baço, blastos e plaquetas no SP) com a diferença do valor preditivo negativo da idade, que no uso de ITK tem um impacto menor do que no uso de quimioterapia. Esse escore tem como desfecho prever a sobrevida livre de progressão (SLP) e a probabilidade de resposta citogenética completa (RCC) e resposta molecular maior (RMM) a longo prazo (62). Seu cálculo, conforme o risco, tem papel fundamental na escolha do melhor tratamento em primeira linha sendo atualmente o escore recomendado pela ELN 2020. Vale ressaltar ainda que o ELTS é o único escore prognóstico relevante nas crianças. Em comparação com os adultos, as crianças em FC apresentam leucometria e esplenomegalia maior e também maior índice de FA ou CB (64,65) (Quadro 1).

**Quadro 1:** Escores prognósticos e grupos de risco

Sistema de pontuação	Link da calculadora	Grupos de risco
ELTOS	Baço $\times$ 4 + basófilos $\times$ 7	
Pontuação de Sokal	Idade, baço, plaquetas, blastos no SP <a href="http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/">www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/</a>	Baixo risco < 0,8 Risco intermediário: 0,8 – 1.2 Alto risco: >1.2
Pontuação	Idade, baço, plaquetas, blastos no SP	Baixo risco $\leq$ 780

Euro (Hasford)	<a href="http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/">www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/euro_and_sokal_score/</a>	Risco intermediário: 781-1480 Alto risco: >1480
A pontuação de sobrevivência a longo prazo da EUTOS (ELTS)	Idade, baço, plaquetas, blastos no SP <a href="http://www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/">www.leukemia-net.org/content/leukemias/cml/elts_score/</a>	Baixo risco: < 1,5680 Risco intermediário: 1,5680–2,2185 Alto risco: >2,2185

Fonte: ELN 2013

Abaixo no quadro 2, observamos que os dados usados para o cálculo dos escores são os mesmos, porém com pesos diferentes para a idade. No entanto os dois escores, (baixo risco, risco intermediário e alto risco) coincidem na evidência de que, quanto maior o risco menor a sobrevida global (SG) e maior o risco de morte relacionada a leucemia (RLT) (66).

**Quadro 2:** Escores prognósticos ao diagnóstico e comparação do resultado com os escores de Sokal e ELTS

<b>(a) Cálculo de pontuação</b>						
<b>Pontuação</b>	<b>Cálculo</b>		<b>Definição de grupos de risco</b>			
<b>Sokal</b>	Idade em anos		<b>Baixo risco: &lt; 0,8</b>			
	Baço em cm abaixo do RCE		<b>Risco intermediário: 0,8-1,2</b>			
	Plaquetas no SP		<b>Alto risco: &gt;1,2</b>			
	Blastos no SP					
<b>ELTS</b>	Idade em anos		<b>Baixo risco: &lt; 1,5680</b>			
	Baço em cm abaixo do RCE		<b>Risco intermediário: 1,5680–2,2185</b>			
	Plaquetas no SP		<b>Alto risco: &gt;2,2185</b>			
	Blastos no SP					
<b>(b) Resultados e proporções dos escores de risco</b>						
	<b>BAIXO RISCO (BR)</b>		<b>RISCO INTERMEDIÁRIO (RI)</b>		<b>ALTO RISCO (AR)</b>	
<b>n = 5154</b>	<b>Sokal</b>	<b>ELTS</b>	<b>Sokal</b>	<b>ELTS</b>	<b>Sokal</b>	<b>ELTS</b>
<b>%</b>	38	55	38	28	23	13
<b>SG de 10 anos</b>	89%	88%	81%	79%	75%	68%
<b>MRL de 6 anos</b>	3%	2%	4%	5%	8%	12%

**Legenda:** MRL: morte relacionada à leucemia; SG: Sobrevida global.

Fonte: ELN 2020 (61)

### 2.2.7. Diagnóstico clínico e laboratorial

De acordo com as diretrizes do NCCN e do ELN os exames diagnósticos são hemograma, mielograma, citogenética convencional (cariótipo) ou FISH e BCR-ABL1, que juntos permitem definir a fase da doença, estratificar o risco, estimar prognóstico e indicar o ITK de 1ª linha a ser iniciado (Quadro 2) (60).

Em paralelo, é crucial requisitar avaliações da função renal, hepática, lipidograma e eletrólitos, bem como realizar exames de risco cardiológico, tais como o eletrocardiograma (ECG) e a avaliação do risco de doença cardiovascular (DCV) utilizando o algoritmo QRisk3. Estes exames devem ser conduzidos no momento do diagnóstico, durante o monitoramento contínuo e antes de qualquer mudança de ITK devido o risco de eventos adversos. Além disso, é mandatório realizar testes sorológicos para os vírus B e C da hepatite, pois os ITKs podem ocasionar a reativação do vírus. Outros procedimentos diagnósticos complementares dependerão das características individuais e comorbidades de cada paciente (quadro 3) (66).

**Quadro 3:** Investigação diagnóstica da LMC

<b>Parâmetros de investigação ao diagnóstico</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Exame físico com referência particular ao tamanho do baço e do fígado</li> <li>• Hemograma completo com diferencial microscópico</li> <li>• Aspirado de medula óssea para exame citológico e citogenético</li> <li>• Análise de bandas cromossômicas (cariótipo por banda G)</li> <li>• Hibridização in-situ de fluorescência (FISH) se cariótipo com Ph-negativo</li> <li>• Reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) qualitativa para a detecção de transcritos BCR::ABL1 e identificação do tipo de transcrito</li> <li>• Eletrocardiograma</li> <li>• Perfil bioquímico padrão com sorologia para hepatite B e C</li> </ul>

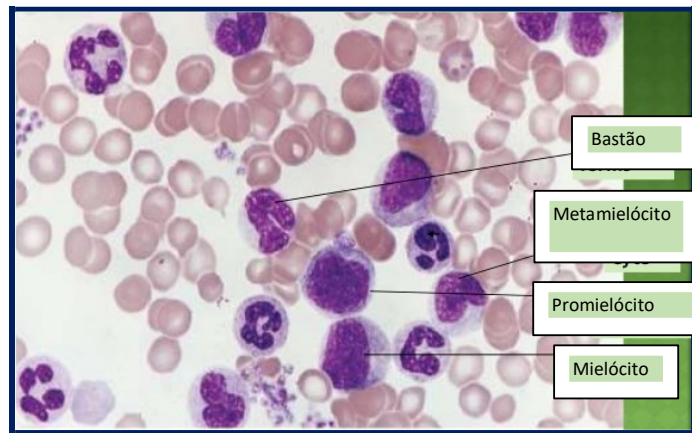
Fonte: European LeukemiaNet (2020) (11)

#### a) Hemograma

Na maioria dos casos o diagnóstico de LMC é feito pelo hemograma que exhibe alterações características como anemia, leucocitose granulocítica com desvio à esquerda com mielócitos gigantes” predominando em relação aos metamielócitos mais maduros no esfregaço de sangue periférico). Observa-se também basofilia, eosinofilia e discreta monocitose. Os blastos geralmente são menos de 2%. A contagem de plaquetas geralmente é normal ou elevada



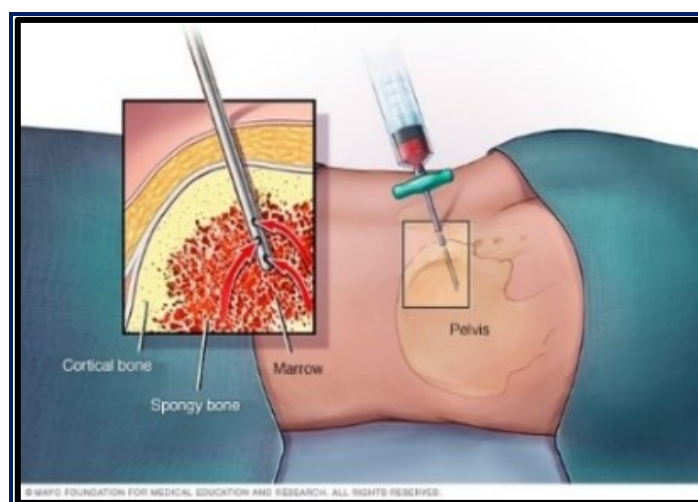
sendo a trombocitopenia sugestiva de um diagnóstico alternativo ou a presença de estágio avançado da doença (56).



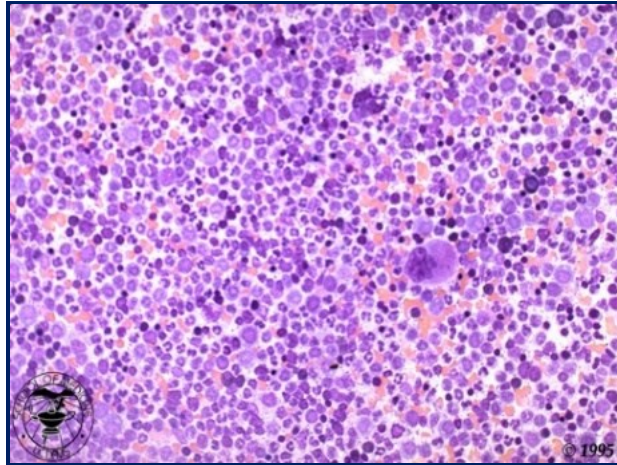
**Figura 8:** LMC-Células precursoras mieloides no SP  
**Fonte:** medical-junction.com

### b) Mielograma

Mielograma é o aspirado de medula óssea que avalia quantitativa e morfológicamente as células da medula óssea e permite a coleta de material para análise citogenética. Deve ser realizado obrigatoriamente ao diagnóstico com o objetivo de distinguir a fase da doença, estratificar o risco, detectar outras anormalidades cromossômicas e determinar o prognóstico e tratamento (2,11,65).



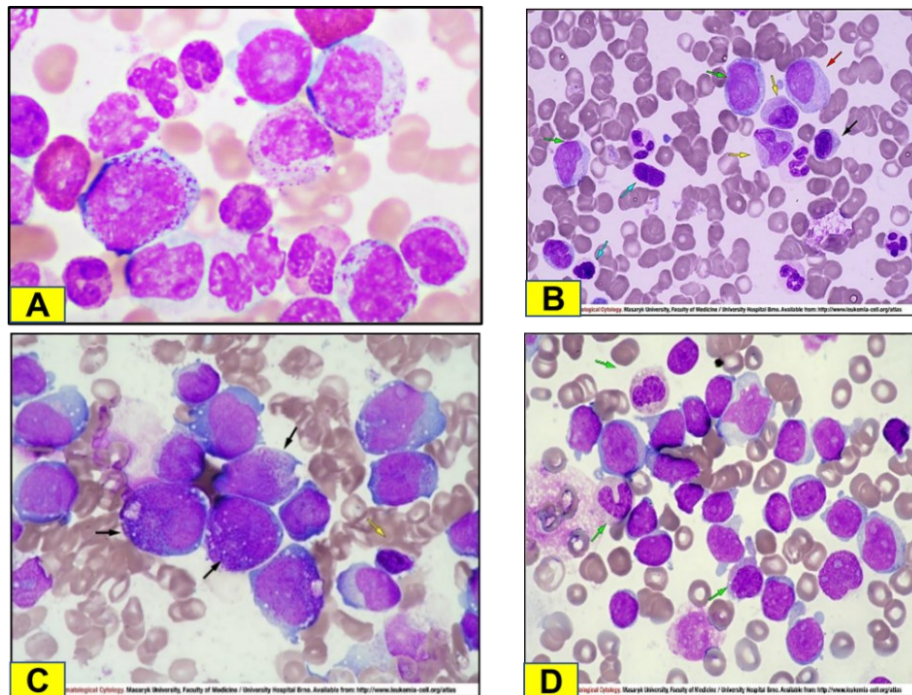
**Figura 9:** Punção aspirativa de MO.  
**Fonte:** images.google.com.br



**Figura 10:** MO hiper celular na LMC.  
**Fonte:** images.google.com.br

Na LMC a medula óssea apresenta-se hiper celular com predomínio dos precursores granulocíticos em maturação. A análise morfológica e quantitativa do diferencial das células, principalmente a contagem de blastos, é importante para classificar a fase doença.

Importante frisar que na LMC não se realiza imunofenotipagem de medula óssea por citometria de fluxo estando o referido exame restrito aos casos de crise blástica para distinguir crise blástica mieloide (CBM) de crise blástica linfoide (CBL) e um tratamento adequado (67).

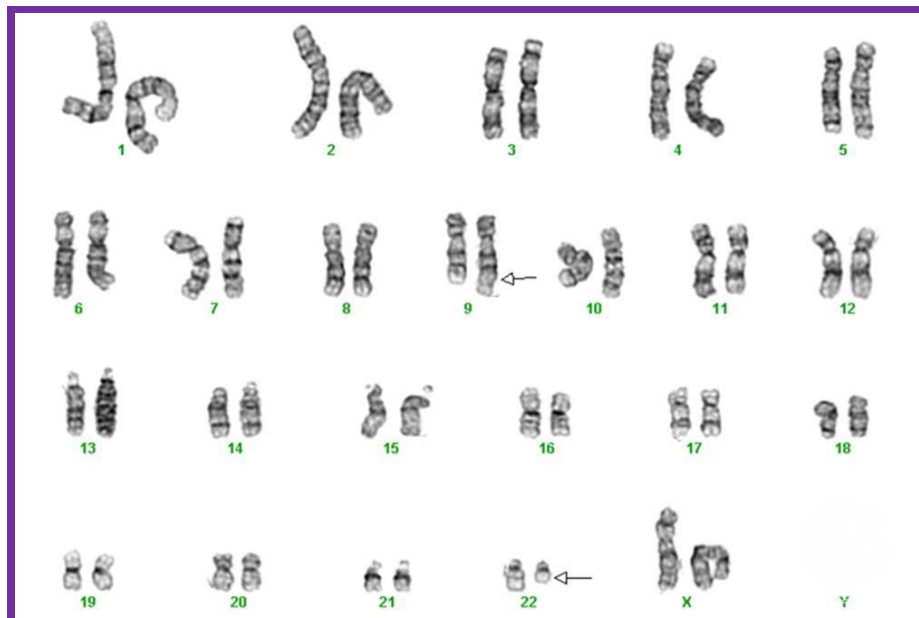


**Figura 11:** lâminas histológicas em LMC. A: LMC analisadas no microscópio com aumento de blastos (fonte: istockphoto.com/br); B: MO - Fase acelerada em amplificação de 1000x (fonte: leukemia-cell.org/atlas); C: MO mostrando CBM (crise blástica mieloide) *BCR::ABL1*<sup>+</sup> (fonte: leukemia-cell.org/ atlas); D: MO mostrando CBL (crise blástica linfoide) (fonte: leukemia-cell.org/atlas).

### c) Citogenética e FISH

A citogenética ou cariótipo por banda G é o exame que analisa as alterações cromossômicas. De acordo com a classificação da OMS a detecção da  $t(9;22)(q34;q11)$  ou cromossomo Filadélfia ( $Ph^+$ ) é pré-requisito para o diagnóstico de LMC e está positivo em 95% dos casos (37,65).

O Cromossomo  $Ph$  muitas vezes é a única anormalidade presente em 100% das metáfases ao diagnóstico. No entanto, anormalidades cromossômicas adicionais (ACAs) podem ser detectadas em torno de 7% dos casos. Já no monitoramento terapêutico esse índice de ACAs aumenta para 80% e podem ocorrer isoladas ou em qualquer combinação, sinalizando evolução da doença e um pior prognóstico.



**Figura 12:** Cariótipo mostrando a  $t(9;22)(q34;q11)$

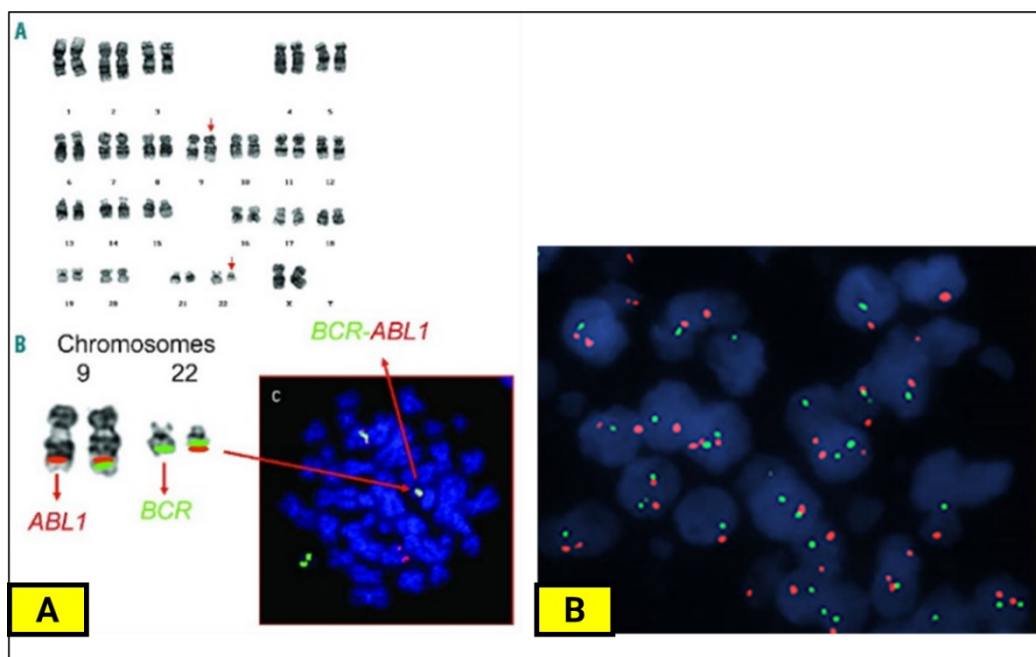
Fonte: [imagebank.hematology.org](http://imagebank.hematology.org)

As ACAs mais comumente encontradas são: trissomia do C8, trissomia do C19, duplicação do cromossomo  $Ph$  e isocromossomo 17q (levando à perda do gene P53 em 17p). O ELN recomenda que a detecção de ACA de alto risco no momento do diagnóstico seja classificada como um alerta e durante o tratamento é falha ao ITK (4,11).

Pode ocorrer de pacientes com LMC serem  $Ph$  negativos. Isso acontece em torno de 1 para cada 10 pacientes. A faixa etária média nesse grupo é geralmente superior a 65 anos e os pacientes apresentam anormalidades comuns da doença associada a monocitose e plaquetopenia no SP. O prognóstico é pior quando comparado aos  $Ph^+$  e a expectativa de vida é mais curta devido a resposta pior à quimioterapia. Nesses casos, devido à instabilidade

genômica pode-se detectar uma variante no gene *JAK2* no cromossomo 9p24.1 (*V617F*) em vez do gene *BML/ABL* (68).

A Hibridação in situ por Fluorescência (FISH) é uma técnica de citogenética molecular realizada em uma amostra de sangue periférico que utiliza sondas de DNA marcadas com fluorescência para detectar anomalias cromossômicas não detectadas pela citogenética clássica. O teste é recomendado para confirmar o diagnóstico de LMC em pacientes Ph negativo e BCR::*ABL1* positivo, porém não substitui o cariótipo na rotina, pois não detecta anormalidades cromossômicas adicionais (ACA).



**Figura 13:** A: Cariótipo e FISH (Fonte: Mughal, Tariq, et al., 2016(34)); B: FISH mostrando translocação 9;22 (Fonte: genoabiotec.com.br/citogenética)

#### d) Teste de RT-PCR

A Reação em Cadeia de Polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR) é um teste molecular realizado em células do sangue periférico que consiste em identificar a presença do gene *BCR>::ABL1* (37).

O teste RT-PCR para BCR-ABL1 pode ser qualitativo e quantitativo. O qualitativo (Q-PCR) é utilizado ao diagnóstico, identifica a presença do gene e o tipo de transcrito BCR-ABL1. O transcrito mais comum é o b2a2 (e13a2); b3a2 (e14a2) ou a expressão simultânea de ambos (b3a2/b2a2). Outros pontos de quebra geram subtipos de transcritos menos frequentes como e1a, e2a2, e6a2, e19a2, e1a3, e13a3 e e14a3 e são relatados esporadicamente (69).

**Quadro 4:** Características dos transcritos envolvidos na LMC(42,43)

Região de quebra no gene BCR (C 22)	Exons	Ponto de quebra	Transcrito	Oncoproteína de fusão
<b>M-BCR (maior)</b>	b1 a b5	b2e13 (b2) b3e14 (b3)	<b>b2 a2</b> <b>b3 a2</b>	<b>p210</b> BCR-ABL1
<b>m-BCR (menor)</b>	e1 a e2	e1 / e12	<b>e1a2</b>	<b>p190</b> BCR-ABL1
<b>μ-BCR (micro)</b>	e19 a2	e19 / e20	<b>e19a2</b> <b>(c3a2)</b>	<b>p230</b> BCR-ABL1

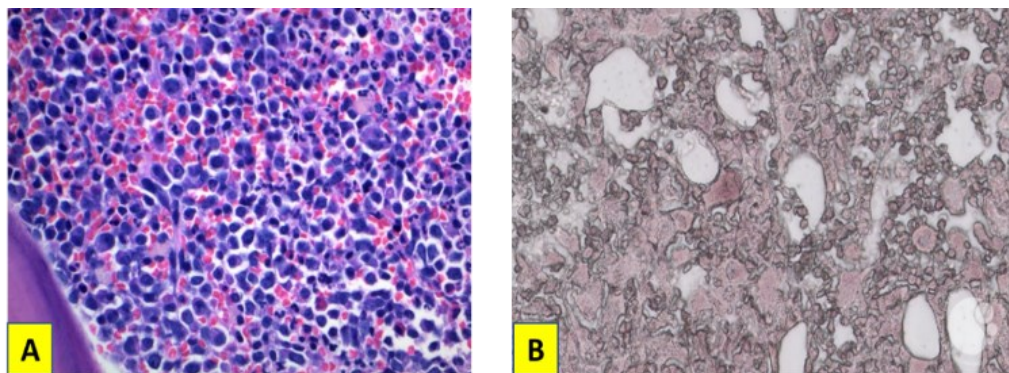
**Legenda:** M-BCR: região maior do gene BCR; m-BCR: região menor do gene BCR; μ-BCR: região micro do gene; BCR: região cluster de ponto de interrupção.

**Fonte:** McCann SR 2012(41).

O teste quantitativo (qPCR) mensura o gene *BCR::ABL1* e é usado para monitorar a resposta ao tratamento com os ITK principalmente após citogenética negativa (Cr Ph-) (37). O resultado do BCR-ABL1 é liberado em porcentagem (%) de acordo com a Escala Internacional (EI) e calculado multiplicando o valor de BCR::ABL1 em % pelo fator de conversão específico do laboratório (35).

#### e) Biópsia de medula óssea

Uma biópsia pode ser realizada para avaliar o grau de fibrose medular que tem valor prognóstico. Pode também identificar ninhos de blastos não visualizados no mielograma. (66). A MO apresenta-se hiper celular com 100% de celularidade às custas granulócitos maduros e seus precursores (A) Os megacariócitos são menores que o normal, com núcleos hipolobulados e pode-se em alguns casos mostrar aumento das fibras de reticulina. Na FA pode-se observar proliferação de megacariócitos pequenos e displásicos com aumento das fibras de reticulina(B). e na CB há extensos focos de blastos. O NCCN recomenda a biópsia de medula óssea para exame morfológico já o ELN indica a biópsia apenas para os casos de punção seca(58).



**Figura 14:** Biópsias de medula óssea (BMO): **A:** BMO mostrando mais de 90% de hiper celularidade com hiperplasia mieloide absoluta sem aumento de blastos (40x) (fonte: pathologyoutlines.com); **B:** MO mostrando aumento de reticulina na FA (fonte: imagebank.hematology.org)

Conforme a última atualização da OMS 2016, os critérios diagnósticos de LMC estão descritos de acordo com as fases da doença e estão sintetizados nos quadros 5 (fase crônica), 6 (fase acelerada) e 7 (fase blástica).

**Quadro 5:** Critérios diagnósticos de LMC - FC (OMS 2016) e ELN

<b>SANGUE PERIFÉRICO (SP)</b>	
1-	Leucocitose $12-1000 \times 10^9/L$ com desvio da linhagem mieloide até blastos com predomínio de neutrófilos segmentados e mielócitos.
2-	Blastos < 2%
3-	Basofilia e eosinofilia absoluta.
4-	Monocitose absoluta pode apresentar-se aproximadamente < 3%.
5-	Plaquetas normais ou maior que $1.000 \times 10^9/L$ .
7-	Plaquetopenia não é comum.
8-	BCR-ABL1 positivo.
<b>MEDULA ÓSSEA (MO)</b>	
1-	Hiper celularidade, com intensa proliferação e maturação de células granulocíticas, especialmente de mielócitos.
2-	Displasia não significativa.
3-	Blastos < 5%
4-	Proporção de precursores eritróides significativamente diminuída.
5-	Contagem de megacariócitos variável, geralmente aumentada.
6-	Hiposegmentação nuclear de megacariócitos.
7-	Basofilia e Eosinofilia.
8-	Presença de células Pseudo-Gaucher.
9-	<b>BMO:</b> celularidade aumentada e com padrão de maturação semelhante a do sangue periférico. Blastos abaixo de 5%. Megacariócitos normais ou discretamente diminuídos em número, 40%-50% dos pacientes apresentam moderada a intensa hiperplasia megacariocítica. Fibrose reticulínica em aproximadamente 30% dos casos, que é correlacionada com número aumentado de megacariócitos e aumento do volume do baço e relacionados com um pior prognóstico.

**Legenda:** LMC: Leucemia mieloide crônica; FC: Fase crônica; OMS: Organização Mundial de Saúde; BMO: biópsia de medula óssea;

**Fonte:** WHO (2016)

**Quadro 6:** Critérios diagnósticos de LMC – FA (OMS 2016) / e (ELN 2013/2020)

<b>CRITÉRIOS OMS</b>	<b>SANGUE PERIFÉRICO (SP)</b>
	Resistência hematológica ao tratamento
	Persistência ou aumento da esplenomegalia, sem resposta à terapia
	Persistência da plaquetose $> 1000 \times 10^9/L$ ou plaquetopenia ( $< 100 \times 10^9/L$ ) não relacionada à terapia
	Blastos $> 10$ e $< 19\%$ em SP ou MO
	Basófilos $> 20\%$
	BCR-ABL positivo
	<b>MEDULA ÓSSEA(MO)</b>
	Hiper celularidade com alterações displásicas em células mieloides
	Evidência de ACA (detecção de BCR-ABL1 positivo e outros rearranjos citogenéticos como trissomia do 8, trissomia do 19, isocromossomo 17q, cariótipo complexo e anormalidades do 3q26.2) durante o tratamento

	Ocorrência de 2 ou mais mutações no gene BCR-ABL durante a terapia
	Presença de fibrose reticulínica ou de colágeno
	Evidência de resistência terapêutica, hematológica, citogenética ou molecular, a dois ITK consecutivos.
<b>CRITÉRIOS ELN</b>	Blastos no sangue ou medula 15-29%, ou blastos mais promielócitos no sangue ou medula > 30%, com blastos < 30%
	Basófilos no sangue $\geq 20\%$
	Trombocitopenia persistente ( $< 100 \times 10^9 /L$ ) não relacionada à terapia
	Anormalidades cromossômicas clonais em células Ph+ (ACA/Ph+) durante o tratamento

**Legenda:** FA: fase acelerada; ACA: anormalidade cromossômica adicional; ITK: inibidor de tirosinoquinase

**Fonte:** WHO 2016(63)

**Quadro 7:** Critérios diagnósticos de LMC- CB- (OMS 2016) e ELN (2013/2020)

<b>CRITÉRIOS OMS</b>	<b>SANGUE PERIFÉRICO (SP)</b>
	Blastos no sangue ou medula $\geq 20\%$
	<b>MEDULA ÓSSEA (MO)</b>
	Hematopoiese extramedular, com proliferação de blastos $> 20\%$
	Expressão imunofenotípica de qualquer dos antígenos marcadores da LLA ou LMA
	Grandes focos ou aglomerados de blastos na biópsia da medula óssea
<b>CRITÉRIOS ELN</b>	Blastos no sangue ou medula $\geq 30\%$
	Proliferação de blastos extramedulares, além do baço

**Legenda:** LLA: leucemia linfóide aguda; LMA: leucemia mieloide aguda.

**Fonte:** WHO 2016(63)

### 2.2.8. Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial para LMC em fase crônica deve ser realizado em pacientes que cursam com leucocitose granulocítica maior que  $50 \times 10^9 /L$ , plaquetose e esplenomegalia. Algumas vezes, a realização de história clínica, exame físico e hemograma são suficientes para o diferencial com neutrofilias reacionais como infecções ou drogas. Outras vezes, o diferencial pode ser mais complexo e requerer avaliação medular, citogenética e molecular (2). São diagnósticos diferenciais:

I) LMC atípica (*LMCa*): é uma doença rara, classificada como uma síndrome mielodisplásica (SMD) / neoplasia mieloproliferativa (NMP), Ph negativo e BCR-ABL1 negativo. Apresenta intensa disgranulopoiese e displasia granulocítica com alta taxa de transformação para leucemia mieloide aguda (LMA). O prognóstico é ruim com baixa sobrevida e tratamento não padronizado (70).

**Quadro 8:** Critérios para diagnóstico da LMC atípica

<b>CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO DA OMS 2016 PARA LMCA</b>
Leucocitose em sangue periférico (contagem de leucócitos $\geq 13 \times 10^9 /L$ ) devido ao aumento do número de neutrófilos e seus precursores.
Precursosores de neutrófilos (promielócitos, mielócitos, metamielócitos) $\geq 10\%$ dos leucócitos
Sem cromossomo Ph ou gene de fusão <i>BCR-ABL1</i> e não atende aos critérios para PV, ET ou PMF *
Nenhuma evidência de rearranjo de <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> ou <i>PCMI-JAK2</i>
Basofilia absoluta mínima; basófilos geralmente $< 2\%$ dos leucócitos
Nenhuma ou mínima monocitose absoluta; monócitos geralmente $< 10\%$ dos leucócitos
Medula óssea hiperclular com proliferação granulocítica e displasia granulocítica, com ou sem displasia nas linhagens eritróide e megacariocítica
Menos de 20% de blastos no sangue e na medula óssea

Fonte: Wang et al. (2022); Dao e Tyner (2015); (67)WHO (2016)(63,68,69).

II) Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC): É uma SMPC rara que foi classificada pela OMS em 2001. Acomete principalmente o sexo masculino e a idade média é de 65 anos. A maioria dos pacientes é assintomático, mas alguns podem apresentar perda de peso, dor óssea e sudorese noturna e hepatoesplenomegalia palpável em 36% dos casos. O hemograma apresenta uma leucocitose  $\geq 25 \times 10^9 /L$ , com predomínio de neutrófilos maduros, menos de 10% de precursosores neutrofílicos circulantes (promielócitos, mielócitos e metamielócitos) e raros mieloblastos. A medula óssea é hiperclular com hiperplasia granulocítica acentuada e maturação normal e blastos  $<$  que 5%. Não há displasia ou evidência de monocitose que sugira diagnósticos alternativos como síndrome mielodisplásica (SMD), leucemia mieloide crônica atípica (LMCa) e leucemia mielomonocítica crônica (LMMC)(70). Geralmente está associada a mutações ativadoras (principalmente *T618I*) do gene (*CSF3R*) que codificam o receptor do fator estimulador de colônias de granulócitos (71). A LMC com um transcrito BCR-ABL p230, que são casos raros, podem ser confundidos com leucemia neutrofílica crônica (LNC) devido à neutrofilia predominante mas a identificação do cromossomo Ph permite o diferencial (56).



**Quadro 9.** Critérios diagnósticos da OMS para Leucemia Neutrofílica Crônica (LNC).

<b>CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS DE LNC</b>
<b>Sangue Periférico:</b> Leucócitos $\geq 25 \times 10^9 /L$
Neutrófilos segmentados + bastões $\geq 80\%$ dos leucócitos
Precusores de neutrófilos (promielócitos, mielócitos e metamielócitos) $< 10\%$ de leucócitos
Mieloblastos raros
Monócitos $< 1 \times 10^9 /L$
Sem disgranulopoiese
<b>Medula óssea:</b> hipercelular
Predomínio de granulócitos neutrófilos
Maturação dos neutrófilos normal
Mieloblastos $< 5\%$ de células nucleadas
Sem evidência de síndrome mielodisplásica ou distúrbio mielodisplásico/mieloproliferativo, sem displasia de granulócitos, sem alterações displásicas em outras linhagens mieloides
Sem cromossomo Filadélfia ou gene de fusão BCR/ABL
Não atende aos critérios da OMS para LMC /BCR-ABL <sup>+</sup> , PV, TE ou MFP
Nenhum rearranjo de PDGFRA, PDGFRB, ou FGFR1, ou PCMI-JAK2
Presença de CSF3R T618I ou outra mutação ativadora de CSF3R ou
Na ausência de uma mutação CSF3R, neutrofilia persistente (pelo menos 3 meses), esplenomegalia e nenhuma causa identificável de processo inflamatório e neutrofilia reativa, incluindo ausência de neoplasia de células plasmáticas ou, se presente, demonstração de clonalidade de células mieloides por estudos citogenéticos ou moleculares.

**Fonte:** Barbui T et al (2016).

III) Leucemia Eosinofílica Crônica (LEC) e Leucemia Basofílica Crônica (LBC): são SMPC raras, caracterizada por leucocitose com eosinofilia e/ ou basofilia respectivamente. Ph negativo BCR-ABL negativo (72);

IV) Síndromes Mieloproliferativas Crônicas (SMPC): A LMC pode ser de difícil diferenciação com as SMPC como Policitemia vera (PV), trombocitemia essencial (TE) e metaplasia mieloide agnogênica (MMA) com ou sem mielofibrose (MF)(73). Nesses casos pode ocorrer leucocitose neutrofílica, trombocitose e esplenomegalia, porém cromossomo Philadelphia e BCR::ABL1 são negativos (56);

V) Leucemia Mielomonocítica Crônica (LMMC): é uma neoplasia do grupo das síndromes mielodisplásica/ mieloproliferativa (SMD/ SMP), mais comum em idosos, sexo masculino e idade média de 75 anos (73). Seu diferencial com LMC se dá pela presença de características displásicas, citopenias proeminentes, monocitose acentuada  $> 1.000 \times 10^9$  e ausência de basofilia (56). Pode apresentar outras anormalidades citogenéticas. Ph negativo BCR::ABL1 negativo.

**Quadro 10:** Os critérios diagnósticos de LMMC atualizados pela a OMS de 2016

<b>Os critérios diagnósticos de LMMC atualizados pela a OMS de 2016</b>
Monocitose persistente $\geq 1 \times 10^9$ /L e monócitos $\geq 10\%$ de leucócitos no sangue periférico
Sem critérios e sem história prévia de CML, ET, PV e PMF
Se eosinofilia, nem rearranjos <i>PDGFRA</i> , <i>PDGFRB</i> , <i>FGFR1</i> nem translocação <i>PMCI - JAK2</i>
<20% de blastos em sangue periférico e
aspiração de medula óssea $\geq 1$ seguintes critérios:
Displasia em $\geq 1$ linhagem mieloide
Citogenética clonal adquirida ou anormalidade molecular em células hematopoiéticas
Monocitose persistente por pelo menos 3 meses, com outras causas excluídas

Fonte: Itzykson R et al. (2017)

VI) Reação Leucemóide (RL): É o principal diagnóstico diferencial de LMC em pacientes com leucocitose em torno de  $50 \times 10^9$ /L com neutrofilia e desvio acentuado a esquerda. A leucocitose ocorre devido aumento na produção de neutrófilos, desmarginação (liberação dos neutrófilos das margens intravasculares na circulação periférica) ou diminuição da saída de neutrófilos da circulação periférica para os tecidos (74). Os granulócitos apresentam vacuolização tóxicas e corpos de Döhle, eosinófilos e basófilos normais e a fosfatase alcalina dos leucócitos é normal ou aumentada (75,76). É geralmente causada por infecções bacterianas ou virais, malignidade, inflamação, uso de drogas (por exemplo, glicocorticóides ou lítio), fatores de crescimento mieloide, hemorragia e esplenectomia. O cromossomo Ph negativo BCR-ABL1 são negativos (2).

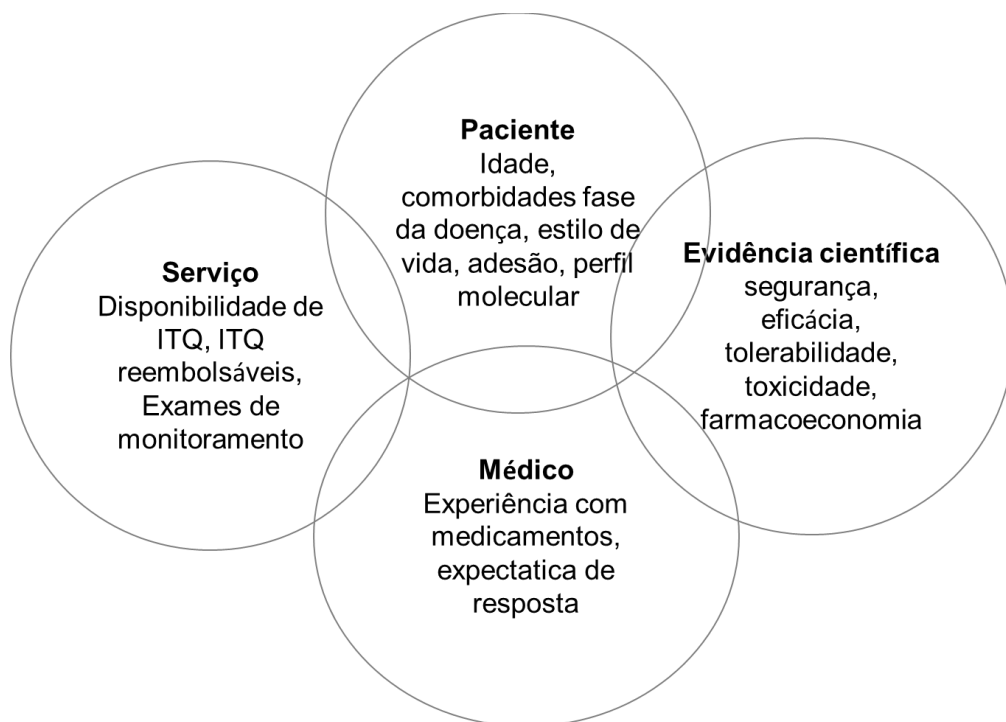
### 2.2.9. Tratamento

O tratamento de LMC na era pré-ITKs era limitado a agentes inespecíficos, como bussulfan e hidroxiuréia, com ação citorrredutora temporária associados a prevenção de complicações da lise celular (77).

O interferon-alfa (INF-a) era a opção mais eficaz de tratamento promovendo melhor sobrevida, porém com considerável toxicidade (78). Naquela época, o transplante alogênico de células-tronco (alo-TCT) era a única alternativa curativa no entanto associado a riscos significativos de morbi-mortalidade. Sua indicação era viável apenas para pacientes mais jovens, com boas condições de saúde e com doador adequado (2). Após décadas de pesquisas focadas no conhecimento da patogênese da LMC e a atividade quinase oncogênica de *BCR::ABL1* deu-se início a era da terapia alvo(46) e monitoramento molecular da doença

conforme as diretrizes *European LeukemiaNet* (ELN) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (11).

Nos dias atuais, nos pacientes com LMC em fase crônica e cromossomo Ph +, está preconizado iniciar imatinibe, ITK de 1ª geração. No entanto, deve-se levar em conta diversos fatores como : os relacionados ao paciente (idade, comorbidades, adesão ao tratamento, estilo de vida, expectativa do paciente), a doença (fase, estratificação de risco, perfil citogenético e molecular), ao ITK disponível (eventos adversos, toxicidade, perfil de segurança precoce e tardia), ao médico (experiência com a droga e expectativa de resposta) e ao serviço (disponibilidade da droga e exames de monitoramento) (58,67,79). Importante frisar que em países com poucos recursos, a disponibilidade dos ITKs e o monitoramento de resposta por PCR podem ser limitados e o objetivo do tratamento ainda continua sendo uma sobrevida livre de progressão (SLP). A escolha de um ITK de 2ª geração, para pacientes resistentes ao imatinibe, deve levar em consideração a resposta prévia, comorbidades do paciente, toxicidade prévia e os eventos adversos do ITK proposto(11).



**Figura 15:** A harmonização das características individuais da doença, a experiência do médico/instalações clínicas e as melhores evidências clínicas são essenciais para a tomada de decisão clínica na leucemia mieloide crônica (LMC). LMC: Leucemia mieloide crônica, TKI: Inibidor de tirosina quinase.

**Fonte:** Adaptado de Haznedaroglu et al. (2020)(78)

Na pediatria o tratamento é baseado nas mesmas diretrizes dos adultos, no entanto estudos adicionais são necessários para caracterizar os aspectos únicos nesse grupo de pacientes (15).

### 2.2.9.1. Inibidores de tirosinoquinase (ITKs)

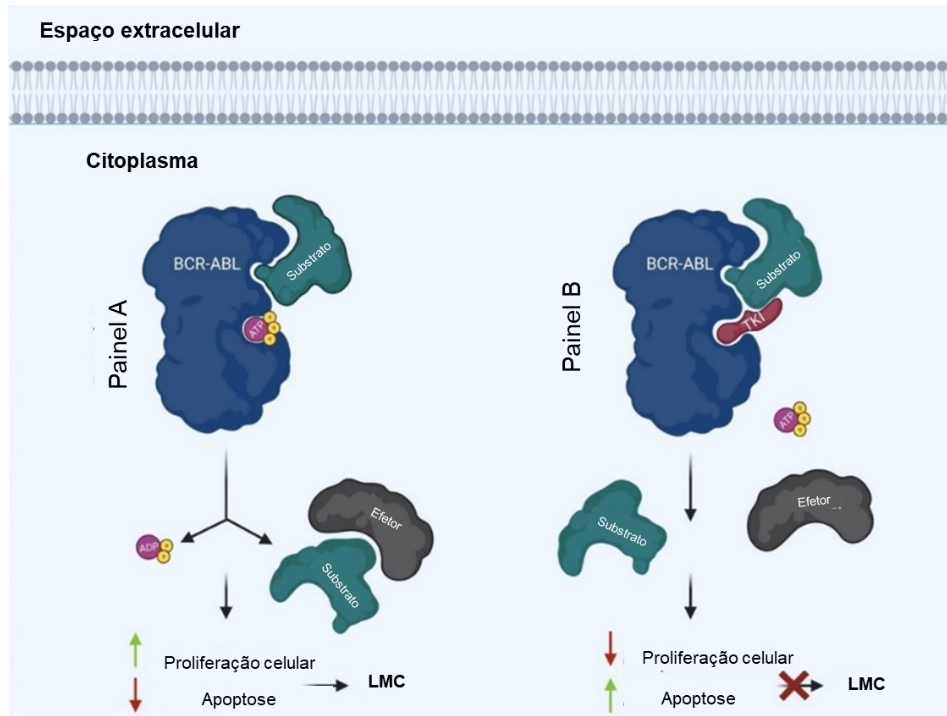
São drogas alvo usadas no tratamento da LMC que atuam inibindo o gene *BCR::ABL1* responsável pela patogenia da doença. Já são seis os ITKs aprovados: imatinibe de primeira geração; dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe de segunda geração; ponatinibe e asciminibe de 3ª geração. Esses inibidores, embora provenientes da mesma classe, diferem em termos de eficácia, eventos adversos (EAs) e ação contra mutações *BCR::ABL1* e para decidir a terapia ideal diversos fatores precisam ser considerados por médicos e pacientes (80)

O imatinibe pode ser preferido para pacientes idosos com comorbidades, especialmente cardiovasculares. Já os ITK de 2ª geração podem ser uma boa opção para pacientes mais jovens, principalmente mulheres que desejam engravidar pois induzem a uma resposta molecular profunda mais rápida e pode beneficiar a paciente com uma remissão livre de tratamento (RLT) e uma gravidez sem exposição a droga. (81).

#### 2.2.9.1.1. Primeira Geração

O Imatinibe (Glivec®) foi aprovado em 2001 pela FDA (Food and Drug Administration), para tratamento de LMC e revolucionou a história natural da doença. O mecanismo de ação consiste em inibir, competitivamente, o sítio da adenosina trifosfato (ATP) usada pela proteína *BCR::ABL1* para fosforilação de aminoácidos em substratos que induzem a transdução de sinal, proliferação celular e bloqueio da apoptose das células leucêmicas. Ocupando o alvo, ocorre bloqueio da transmissão de sinais proliferativos para o núcleo e a apoptose das células leucêmicas é induzida (82).

O Estudo Internacional Randomizado (IRIS), iniciado em junho de 2000, comparou imatinibe em dose única diária de 400 mg com IFN alfa mais citarabina em pacientes recém-diagnosticados com LMC em FC. Os resultados deste estudo mostraram a superioridade do imatinibe quanto a resposta hematológica completa (RHC), resposta citogenética maior (RCM) e completa (RCM, RCC) (66). A SG foi de 83,3% em 10 anos (83). A dose padrão de imatinibe é 400 mg uma vez ao dia, continuamente. Uma dose menor de 300 mg só deve ser considerada em pacientes intolerantes se estiverem em FC de doença e com resposta ótima confirmada(10).



**Figura 16:** Mecanismo de ação da tirosina quinase *BCR::ABL1* e ITK na LMC. *BCR::ABL1* tirosina quinase em LMC (esquerda). ITK no tratamento da LMC (à direita). **Legenda:** P: fosfato.

**Fonte:** Younes et al. (2023)

### 2.2.9.1.2. Segunda geração

Os inibidores dessa geração são dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe e indicados como 2ª linha de tratamento para pacientes refratários ou intolerantes ao imatinibe. Em 1ª linha são autorizados apenas para pacientes com sinais de fase acelerada de doença. No Brasil, estão disponíveis o dasatinibe (aprovado em 2006) e o nilotinibe (aprovado em 2007) para tratamento e a escolha deve levar em conta a resposta prévia ao imatinibe, comorbidades do paciente, toxicidade da droga a ser indicada e a presença de mutações *BCR::ABL1* com o objetivo de obter a melhor resposta com a menor toxicidade possível (12).

1) *Dasatinibe (Sprycel®)*: É um ITK que inibe a família SRC quinases, 350 vezes mais potente que o imatinibe in vitro. É indicado como terapia de 2ª linha para resgate pacientes resistentes ou intolerantes a TKIs prévios (84). Inibe as mutações Y253H, E255V/K e F359V/I/C resistente ao imatinibe e induz respostas mais rápidas (10). O estudo DASISION com seguimento de 5 anos (dasatinibe versus imatinibe em 1ª linha) demonstrou que o dasatinibe apresenta eficácia e resposta molecular mais rápida que o imatinibe minimizando o possível risco de evolução da doença e favorecendo a remissão livre de tratamento (RLT). Os ótimos resultados permitiram a liberação de dasatinibe em primeira linha para pacientes com LMC-FC recém-diagnosticada (85).

*II) Nilotinibe (Tasigna®):* É um análogo estrutural do imatinib, aprovado pelo FDA dos EUA em 2007 para o tratamento de pacientes com LMC em FC ou FA, resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Sua afinidade pelo sítio de ligação do ATP no *BCR::ABL1* é 30 a 50 vezes maior do que o imatinibe in vitro (3). É eficaz contra a maioria das mutações de domínio Abl quinase resistentes a imatinibe, porém, não está indicado em cinco mutações: T315I (mutação gatekeeper), F359V, E255K/V e Y253H. O estudo ENESTnd com seguimento de 5 anos demonstrou que mais da metade dos pacientes em uso de nilotinibe atingiram MR<sup>4,5</sup> ( $BCR-ABL^{IS} \leq 0,0032\%$ ) em 5 anos. As taxas de RMM, ausência de progressão para FA e CB e SG foram maiores com nilotinibe em comparação com imatinibe. Os resultados demonstrados levaram à aprovação do nilotinibe em 1ª linha de tratamento no tratamento de pacientes com LMC recém- diagnosticada (86).

*III) Bosutinibe (Bosulif ®):* O bosutinibe é um duplo inibidor tirosinoquinase SRC/ABL aprovado pela FDA (Food and Drug Administration) dos Estados Unidos em 4 de setembro de 2012, para o tratamento de adultos com LMC Ph+ em fase crônica, acelerada ou blástica resistentes ou intolerantes à terapia prévia, exceto com as mutações *T315I* e *V299L* (87). O estudo BELA (*Bosutinibe Efficacy and Safety in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia*) foi um estudo randomizado que comparou bosutinibe versus imatinibe em 1ª linha para pacientes com LMC FC, Ph. Apesar dos melhores resultados de RMM aos 12 meses, resposta mais rápida e menor taxa de transformação para FA ou CB o objetivo primário do estudo (RCC aos 12 meses) não foi alcançado. Porém, considerando a eficácia e as falhas do estudo BELA, um novo estudo randomizado (BFORE- *Bosutinib Trial in First-Line Chronic Myelogenous Leukemia Treatment*) foi realizado com dose mais baixa de bosutinibe versus imatinibe em 1ª linha e FC da doença. Os resultados mostraram respostas mais precoces e taxas de RCC e RM mais altas com bosutinibe sugerindo ser o bosutinibe mais uma opção terapêutica de 1ª linha na LMC em FC (88).

### **2.2.9.1.3. Terceira geração**

Dois são os ITK de 3ª geração, ponatinibe e asciminibe, para tratar pacientes com LMC em fase crônica com resistência ou intolerância a 2 linhas anteriores de ITK e para pacientes com a mutação T315I.

*I) Ponatinibe:* É um ITK aprovado nos estados unidos em dezembro de 2012 e na união europeia em julho de 2013 para tratamento de segunda linha em pacientes adultos com LMC refratária ou portadores da mutação T315I (refratária aos ITK de 1ª e 2ª geração) e também naqueles com LLA (leucemia linfoblástica aguda) Ph +. O estudo PACE avaliou a eficácia e

segurança do ponatinibe, na dose de 45 mg /dia com redução de dose para 30 mg ou 15 mg conforme toxicidade ou 15 mg após RMM. Após 5 anos os resultados demonstraram 60 % de RCC, 40 % de RMM e 24% de RMP. A probabilidade de manter RCC em 5 anos foi de 82% em pacientes resistentes ou intolerantes a dasatinibe ou nilotinibe (89).

*II) Asciminibe:* anteriormente ABL001, é um inibidor aprovado em 29 de outubro de 2021 pela FDA indicado para tratar pacientes com LMC em fase crônica resistentes ou intolerantes a 2 linhas prévias de ITKs e portadores de mutação *T315I*. É um inibidor de STAMP que age bloqueando o sítio de ligação do miristoil na quinase *BCR::ABL1* restaurando a auto inibição da atividade da *ABL1* quinase perdida quando se funde com *BCR* (80,90). Para auxiliar na escolha do ITK de segunda geração deve-se levar em conta as comorbidades do paciente, mutações e os eventos adversos do ITK dos quais os mais frequentes estão descritos quadro 11 (65).

**Quadro 11:** Inibidores de Tirosinoquinase e eventos adversos

ITK	Nome	Linha de Tratamento	Ajuste de dose pra disfunção renal e/ou hepática	Principais toxicidades
<b>Imatinibe</b>	Glivec®	1ª	Sim (rins e fígado)	Aplasia de medula óssea*; retenção de fluido/edema; efeitos gastrointestinais; insuficiência cardíaca; hepatotoxicidade
<b>Nilotinibe</b>	Tasigna®	1ª e 2ª	Sim(fígado)	Aplasia de medula óssea; eventos ateroscleróticos; desequilíbrio eletrolítico; hepatotoxicidade; prolongamento do intervalo QT (triagem necessária)
<b>Dasatinibe</b>	Sprycel®	2ª	Não	Aplasia de medula óssea; derrame pleural/pericárdico; hipertensão arterial pulmonar; QT prolongado;
<b>Bosutinibe</b>	Bosulif®)	2ª	Sim (rins e fígado)	Aplasia de medula óssea; retenção de fluido/edema; efeitos gastrointestinais
<b>Ponatinibe</b>	Iclusig®	2ª, 3ª ou mutação 315-I	Sim (fígado)	Aplasia de medula óssea; retenção de fluido/edema; efeitos gastrointestinais; insuficiência cardíaca; hipertensão; pancreatite; trombose arterial; hepatotoxicidade
<b>Asciminibe</b>	Scemblix®	3ª ou mutação 315 I		

**Legenda:** \*Diminuição da produção das células sanguíneas

**Fonte:** Adaptado Do UpToDate (2022).

Os inibidores de tirosinoquinase (ITK) são capazes destruir e remover as células *BCR::ABL1* mas não são capazes de eliminar as células-tronco da leucemia que podem permanecer em estágios inertes. Essas células podem, sob algum estímulo, reativarem-se

desencadeando novo processo de auto renovação e proliferação celular com recaída e/ou evolução da doença. Um conhecimento sobre os mecanismos envolvidos na regulação e progressão da doença são essenciais para o desenvolvimento de estratégias mais definitivas e curativas para os pacientes com LMC (91). O monitoramento periódico do paciente visa detectar precocemente possíveis alterações clínicas e laboratoriais para que medidas sejam tomadas garantindo o mínimo de complicações e o melhor resultado possível (80).

É provável que os mecanismos responsáveis pela resistência sejam diferentes, pelo menos em parte, daqueles subjacentes aos fatores de resistência molecular. Vários estudos estão em andamento tentando identificar as vias e moléculas envolvidas nesse processo. A expectativa é que mais conhecimentos sobre esses mecanismos permitam identificar novos alvos terapêuticos (92).

### 2.2.9.2. Definições de resposta e monitoramento molecular

Os objetivos do tratamento da LMC são a normalização do hemograma, eliminação do cromossomo Ph e redução ou ausência da expressão do gene *BCR::ABL1*. Essas metas são definidas como resposta hematológica, citogenética e molecular respectivamente (93).

#### 2.2.9.2.1. Resposta hematológica (RH)

É alcançada quando os valores laboratoriais retornam aos níveis normais com contagem de glóbulos brancos  $< 10.000/\text{mm}^3$ , contagem de plaquetas  $< 450.000/\text{mm}^3$ , presença de mielócitos e metamielócitos de  $< 5\%$ , basófilos  $< 20\%$ , ausência de blastos e promielócitos no sangue periférico e ausência de envolvimento extramedular. As recomendações da European LeukemiaNet (ELN) afirmam que a obtenção da resposta hematológica completa (RHC) dentro de 3 meses a partir do início da terapia é a resposta ideal ou ótima e quase todos os pacientes com LMC-FC atingem um RHC com terapia ITK (94).

**Quadro 12:** Definição de resposta hematológica, citogenética e molecular de acordo com o ELN

<b>RESPOSTA HEMATOLÓGICA COMPLETA</b>
Leucócitos $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ , com contagem diferencial normal
Plaquetas $\leq 450 \times 10^9/\text{L}$
Basófilo $\leq 5\%$
Ausência de esplenomegalia
Monitoramento: a cada 2 semanas até a resposta completa. Depois, a cada 3 meses

**Fonte:** Bollmann et al (2011).



### 2.2.9.2.2. Resposta citogenética (RC)

O Cariótipo por citogenética convencional é um exame realizado ao diagnóstico e por muito tempo foi o único exame disponível para monitoramento. No entanto, após comprovada a entre Ph positivo e  $BCR::ABL1 > 1\%$  (falha) o PCR quantitativo para  $BCR::ABL1$  no sangue periférico passou a ser a escolha para o monitoramento de resposta. Importante ressaltar que na indisponibilidade do exame ou sinais de falha como transcrições atípicas ou aberrações cromossômicas adicionais (ACAs) ao diagnóstico o mesmo deve ser realizado (11).

**Quadro 13:** Definição de resposta citogenética acordo com o ELN

RESPOSTA CITOGENÉTICA
Completo: ausência de Ph
Parcial: Ph (+) em 1 - 35% das células
Menor: Ph (+) em 36 - 65% das células
Mínimo: Ph (+) em 66 – 95% das células
Sem resposta: > 95% das células com Ph (+)
Monitoramento: ao diagnóstico, 3 meses, e a cada 6 meses, até RCC; mais tarde, uma vez por ano, sempre que o tratamento falhar ou em caso de citopenias inexplicáveis

**Legenda:** Ph: cromossomo Filadélfia; **RCC:** resposta citogenética completa.

**Fonte:** Bollmann et al (2011)(84)

### 2.2.9.2.3. Resposta molecular (RM)

A RM é avaliada pelo teste PCR quantitativo de sangue periférico e a proporção de transcritos de  $BCR::ABL1$  para ABL1 de acordo com a Escala Internacional (EI) (11,66,95).

A fim de harmonizar e padronizar o manejo de pacientes com LMC a ELN reuniu especialistas no tema para definir conceitos e formular a 1ª diretriz para o tratamento de LMC em 2006 (96). O avanço no seguimento da doença exigiu a atualização em 2009 e posteriormente 2013 e 2020 (96).

A proporção de transcritos  $BCR::ABL1$  para transcritos ABL1  $< 1\%$  equivale a uma resposta citogenética completa (RCC) e corresponde a uma diminuição de 2 log ( $RM^2$ ). A resposta molecular maior (RMM) é definida como  $BCR::ABL1^{IS} < 0,1\%$  ( $RM^3$ ) e a resposta molecular profunda, também chamada de doença residual mínima (DRM), corresponde a níveis de  $RM^4$ ,  $RM^{4.5}$  e  $RM^5$  que equivalem a  $BCR::ABL1^{IS} < 0,01\%$ ,  $< 0,0032\%$  e  $< 0,001\%$ , respectivamente.

As metas de resposta ao tratamento, conforme as diretrizes do ELN pode ser ótima, alerta e falha, avaliadas ao diagnóstico, 3, 6, e 12 meses após o início do tratamento e acima de 12 meses ou em qualquer momento (quadro 12) (11,66,95).

Cada atualização do painel do ELN foi baseada nos resultados alcançados após as atualizações. A mais recente de 2020 incorporou recomendações mais rígidas em alguns marcos e orientam os médicos quanto ao escore de risco, a linha dos ITKs mais recentes, monitoramento do paciente, remissão sem tratamento (RLT), manejo dos eventos adversos (EAs) e gerenciamento de pacientes do sexo feminino que desejam engravidar. Algumas das mudanças, em relação a 2013, foram: 1. A coleta de medula óssea de rotina fica reservada para diagnóstico, falha do tratamento e se o paciente apresentar translocações/transcrições atípicas. 2. A definição de falha foi incluída aos 3 meses com  $BCR::ABL1 >10\%$  e confirmada após 3 meses. Os casos suspeitos de falha o monitoramento deve ser rigoroso e pode ser mensal ou trimestral. Uma vez confirmada, assim como resposta subótima a dois ou mais ITKs, pode-se indicar o transplante alogênico de células-tronco (TCT alo).

Os marcos de tratamento permanecem os mesmos para primeira e segunda linha mas a introdução da RLT como meta terapêutica exige que o monitoramento com qPCR seja realizado a cada três meses para todos os pacientes visando confirmar os casos de DRM sustentada com RMP 4 ( $\leq 0,01$ ), RMP 4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ), RMP 5 ( $\leq 0,01$ ) e transcritos indetectáveis ( $\leq 0,0$ ) antes de uma possível descontinuação do ITK (11,96).

A introdução da RLT como meta terapêutica exige que o monitoramento com qPCR seja realizado a cada três meses para todos os pacientes para que duração de um DRM ininterrupta, RMP 4 ( $\leq 0,01$ ), RMP 4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ), RMP 5 ( $\leq 0,01$ ) e transcritos indetectáveis ( $\leq 0,0$ ) seja bem documentada antes de uma possível descontinuação do ITK (11,96).

As respostas moleculares conforme os exames  $BCR::ABL1$  e os marcos de tempo são: 3 meses ( $\leq 10\%$ ), 6 meses  $\leq 1\%$  e 12 meses ( $\leq 0,1\%$ ) a melhor resposta está relacionada a melhor sobrevida (97,98).

Os pacientes que não atingem as respostas esperadas ou que apresentem sinais de falha ou perda de resposta deve ser avaliado quanto a adesão à terapia, associação de outros medicamentos, realizar citogenética para pesquisa de ACA (anormalidades citogenéticas adicionais) e coletar medula óssea para reavaliar fase da doença. A pesquisa de mutações do domínio da quinase  $BCR::ABL1$  devem ser consideradas na ausência de resposta (97).

Para mudança da terapia, as recomendações aceitam troca do ITK em caso de falha nos marcos específicos e se a resposta molecular maior (RMM) não for alcançada em 36 a 48 meses de tratamento, prevenindo risco de recaída nesses casos (quadro 14) (11,95).

A terapia alvo mudou drasticamente a história natural da doença e a SG em 10 anos é de 80% a 90%(2). A meta agora vai além da sobrevivência. Obter DRM (transcritos indetectáveis ou RMP sustentada a longo prazo) para uma remissão livre de tratamento é o objetivo de vários estudos e deverá trazer respostas para abordagens mais eficientes na LMC (99).

**Quadro 14:** Definição de resposta molecular de acordo com o ELN

<b>RESPOSTA MOLECULAR</b>
<b>Transcritos indetectáveis:</b> transcritos de mRNA BCR-ABL1 por RT-PCR e/ou nested PCR em 2 amostras consecutivas igual a zero
<b>Maior:</b> taxa de BCR-ABL1/ABL < 0,1%, padronizada por escala internacional, correspondendo a redução em $\geq 3$ logs de transcrições de BCR-ABL1
<b>Acompanhamento:</b> a cada 3 meses até atingir e confirmar a RMM; depois, a cada 6 meses
<b>Análise citogenética e/ou mutacional:</b> em casos de falha, resposta subótima e/ou aumento dos transcritos, antes da mudança do ITK

**Legenda:** RT-PCR: reação em cadeia da polimerase em tempo real; ITK: inibidor de tirosina quinase; RMM: resposta molecular maior

**Fonte:** Bollmann et al (2011).

**Quadro 15:** Metas de resposta no tratamento da LMC segundo a ELN

	<b>ÓTIMA</b>	<b>ALERTA</b>	<b>FALHA</b>
<b>Ao diagnóstico</b>	Não aplicável	Alto risco ou anormalidades cromossômicas clonais Ph+	Não aplicável
<b>3 meses</b>	BCR-ABL $\leq 10\%$ e/ou Ph+ $\leq 35\%$	BCR-ABL > 10% e/ou Ph+ 36-95%	Sem resposta hematológica completa e/ou Ph+ > 95%
<b>6 meses</b>	BCR-ABL $\leq 1\%$ e/ou Ph+ 0%	BCR-ABL 1-10% e/ou Ph+ 1-35%	BCR-ABL > 1% e/ou Ph+ > 35%
<b>12 meses</b>	BCR-ABL $\leq 0,1\%$	BCR-ABL > 0,1-1%	BCR-ABL > 1% e/ou Ph+ > 0
<b>&gt; 12 meses ou em qualquer altura</b>	BCR-ABL $\leq 0,1\%$	ACA com Ph- (deleção do cromossomo 7)	Perda da resposta hematológica completa, citogenética ou molecular obtidas em qualquer altura

**Legenda:** ACA: anormalidades cromossômicas adicionais; RHC: resposta hematológica completa; RC: resposta citogenética; RM: resposta molecular.

**Fonte:** Hochhaus et al. (2020)

**Quadro 16:** Nível de resposta molecular de acordo com os transcritos *BCR-ABL1*

	<b>RMM<sup>3</sup></b>	<b>RMP<sup>4</sup></b>	<b>RMP<sup>4,5</sup></b>	<b>RMP<sup>5</sup></b>
Nível de transcrição de <b>BCR::ABL1</b> na EI <sup>b</sup>	$\leq 0,1\%$	$\leq 0,01\%$	$\leq 0,0032\%$	$\leq 0,001\%$
Redução de logs	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>4.5</b>	<b>5</b>

**Legenda:** RMM: resposta molecular maior; RMP: resposta molecular profunda; <sup>a</sup> Sensibilidade mínima para quantificação precisa; <sup>b</sup> Escala Internacional (EI). **Fonte:** Hochhaus et al. - adaptado (2020).

### 2.2.9.3. Fatores que influenciam na resposta

#### 2.2.9.3.1. Adesão ao tratamento

Os ITKs são de uso diário e contínuo e a adesão a terapia é fator essencial para a obtenção de resposta e sobrevida. Um estudo coreano, retrospectivo com 2.870 pacientes com LMC diagnosticados entre 2005 e 2013 avaliou a adesão dos ITK e confirmou que a adesão é um fator importante na previsão de resultados. Fatores como idade avançada, morar sozinho, sexo masculino, manejo inadequado de eventos adversos ao ITK e associação de vários medicamentos foram alguns dos fatores associados à baixa adesão. Outros fatores como sexo masculino, idade < 70 anos, alta renda e ITK em 1ª linha foram associados a maior adesão de forma que os pacientes sem essas características devem ser acompanhados mais de perto (100). Nesse contexto o médico tem papel importante no alerta ao paciente estimulando a adesão regular como vislumbrando a possibilidade de alcançar uma RLT também chamada “cura funcional” (52).

#### 2.2.9.3.2. Resistência aos ITK

Apesar do grande avanço no tratamento da LMC, 20-30% dos pacientes apresentam resistência aos ITK. Essa definição está relacionada a  $BCR::ABL1 > 1\%$  após 1 ano ou mais do uso de ITK de 1ª linha ou após 6 meses do ITK de 2ª linha (95).

Estudos mostraram que a resistência envolve mecanismos dependentes e independentes da quinase  $BCR::ABL1$  e refletem na resistência primária (falha em obter a resposta ideal) ou na recaída (falha após atingir resposta molecular). As mutações no domínio quinase  $BCR::ABL1$  podem estar presentes em 30 a 40 % dos pacientes em FC com resposta molecular subótima ou alerta e 60% dos pacientes em FA e CB (4,95).

Frente a uma suspeita de resistência, antes da troca do ITK, a conduta é realizar a pesquisa de mutação no domínio quinase para  $BCR::ABL1$  por sequenciamento de Sanger ou sequenciamento de próxima geração (NGS/ SQP). A presença de mutações pode sinalizar a escolha do melhor ITK de 2ª linha(101).

Importante mencionar que os pacientes que desenvolverem resistência aos ITKs de 1ª geração (imatinibe) ou 2ª geração (dasatinibe, bosutinibe, nilotinibe) não devem fazer o rodízio para outros ITKs de 2ª geração, a menos que seja orientada por uma mutação específica. O mais adequado é a mudança para um ITK de 3ª geração (ponatinibe, asciminibe) principalmente na presença de mutação *T315I*. Nesses casos, o TMO alogênico continua sendo uma opção, porém, preferencialmente, após um teste terapêutico com ponatinibe, pois dados retrospectivos mostraram superioridade do ponatinibe em relação ao TMO (53).

### 2.2.9.3.3. Remissão Livre de Tratamento (RLT)

Remissão livre de tratamento é definida como a descontinuação do tratamento com ITK. Alguns ensaios clínicos, como o estudo STIM- Stop Imatinib, ENESTfreedom e ENESTop foram realizados para avaliar a viabilidade de RLT em pacientes com RMP e estável.

O estudo STIM-Stop Imatinib, foi o primeiro a demonstrar manutenção de resposta molecular em 38% dos pacientes após 60 meses da descontinuação (102). Outros dois estudos foram realizados com a descontinuação do Nilotinibe: ENESTfreedom (após nilotinibe em 1ª linha) e ENESTop (após nilotinibe em 2ª linha) e comprovaram a viabilidade da remissão sem tratamento. Mesmo naqueles com indicação de retornar ao ITK os mesmos recuperam a RMM ou RMP. (102–104).

As diretrizes a European LeukemiaNet (ELN) estipulam que para a descontinuação do ITK em pacientes com LMC Ph + seja considerada com sucesso a RM deve ser profunda (RM<sup>4</sup> ou RM<sup>4,5</sup>) e sustentada por pelo menos 5 anos (101). No Brasil a indisponibilidade de testes moleculares (BCR::ABL1) é um fator limitante dificultando o monitoramento adequado nesses casos (105).

#### 2.2.9.3.3.1. Prognóstico

O prognóstico da LMC mudou consideravelmente após a descoberta dos ITKs (20). Uma doença, anteriormente, progressiva e fatal em 3,5 anos após o diagnóstico, tornou-se uma doença com expectativa de vida próxima à população normal. O estudo ÍRIS realizado com Imatinibe, com 10 anos de acompanhamento mostrou uma taxa de sobrevida global de 80 a 90% e um avanço fantástico no prognóstico da doença (59,106).

O prognóstico da LMC é influenciado por diversos fatores, entre eles, fase da doença, idade, comorbidades, escore de Sokal e anormalidades cromossômicas adicionais (ACA). E mais recentemente estudos referem também os tipos de transcritos *BCR::ABL1* e a presença de mutações *BCR::ABL1* como fatores relacionados com a resistência terapêutica e prognóstico adverso. A identificação precoce da falha ao ITK é fundamental para ajustar a terapia em tempo hábil e maximizar as chances de sucesso da terapia de resgate (3,66,107).

Portanto, diagnóstico precoce, estratificação de risco, manejo adequado dos eventos adversos e monitorização molecular conforme as diretrizes são fundamentais para o sucesso terapêutico e um bom prognóstico.

Além dos ITKs que transformaram a história da LMC nesses últimos 20 anos uma nova classe de inibidores surgiu recentemente. Os inibidores STAMP (Asciminib) que tem como alvo

a bolsa de miristoil ABL que modula a regulação alostérica do *BCR::ABL1*. Seu mecanismo de ação distinto comprovou ser eficaz nos pacientes com LMC resistentes ou intolerantes aos ITK de 1ª e 2ª geração (108).

A perspectiva atual é avançar na busca de estratégias que aumentem o potencial de RMPS (RM<sup>4,4.5</sup> ou mais) e RLT (66). Estudo com seguimento de 5 anos de pacientes em RLT com imatinibe mostra uma SLP em torno de 40% (106,109). E levando em conta ainda essa meta, estudos tem demonstrado que as chances de RMP e RLT são maiores com ITK de 2ª geração. Espera-se, portanto, que em breve, essas drogas sejam consideradas para primeira linha permitindo que um maior número de pacientes seja beneficiado (79,89,110).

Perspectivas futuras estão relacionadas com a terapia gênica anti-*BCR::ABL1* para pacientes com LMC resistente aos ITK. O sistema de tecnologia CRISPR/Cas9 através da edição genética pode permitir a erradicação do oncogene no nível do genoma promovendo a correção da célula progenitora leucêmica na medula óssea e restabelecendo o nicho medular e a hematopoiese normal. Apesar de estudos estarem sendo realizados, os dados ainda são limitados e mais pesquisas na área são necessárias (111).

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1. Objetivo geral

Caracterizar a incidência anual de novos casos, o perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LMC diagnosticados e tratados com inibidores de tirosquinase na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (F. HEMOAM) de 01/01/2011 a 31/12/2020.

#### 3.2. Objetivos específicos

- Estimar a incidência anual de novos casos de LMC Ph positivos na F.HEMOAM no período de 2011 a 2020;
- Identificar o perfil demográfico dos pacientes com LMC Ph positivos, atendidos na F.HEMOAM no período de 2011 a 2020;
- Determinar a frequência dos tipos de transcritos do gene *BCR::ABL1*;
- Caracterizar o perfil de resposta molecular aos 6,12,18 e 24 meses de tratamento com inibidores de tirosinoquinase em 1ª linha;
- Caracterizar o perfil de resposta molecular aos 6,12,18 meses de tratamento com inibidores de tirosinoquinase em 2ª linha;
- Quantificar a taxa de RMP nos pacientes com mais de 4 anos de tratamento e sustentada nos últimos 2 anos com ITK em 1ª e 2ª linha.

## **4. MATERIAL E MÉTODOS**

### **4.1. Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo do tipo observacional, retrospectivo, longitudinal e descritivo.

### **4.2. População de estudo**

Pacientes com Leucemia Mieloide Crônica (LMC), Philadelphia positivo (Ph +), diagnosticados na F. HEMOAM, localizada na cidade de Manaus-AM no período de 01/01/2011 a 31/12/2020 e tratados com inibidores de tirosinoquinase em 1ª e 2ª linha.

### **4.3 Critérios de não inclusão:**

- Pacientes com LMC Philadelphia negativo, independente da fase de doença;
- Pacientes com diagnóstico anterior a 31/12/2010 e/ou a partir de 01/01/2021;
- Pacientes encaminhados com diagnóstico prévio de LMC com tratamento em curso.

### **4.4. Critérios de inclusão**

#### **4.4.1 Dados demográficos:**

- LMC Ph +;
- Todas as idades;
- Ambos os sexos;
- Procedentes da capital, interior e outros estados sem tratamento prévio.
- Todas as fases da doença.

#### **4.4.2. Avaliação de resposta molecular :**

- LMC, Philadelphia positivo;
- Maiores de 18 anos;
- Ambos os sexos;
- Fase crônica de doença;
- Tratamento de no mínimo de 6 meses com imatinibe 400 mg/dia em 1ª linha;
- Tratamento de no mínimo de 6 meses com nilotinibe 800 mg/dia ou dasatinibe 100 mg/dia em 2ª linha;
- Adesão regular ao tratamento.
- Pacientes com exames de monitoramento molecular com BCR-ABL1 em pelo menos 1 período de análise.



#### **4.5 Critérios de exclusão para monitoramento molecular:**

- Pacientes com idade inferior a 18 anos de idade.
- Paciente com LMC em fase acelerada ou crise blástica.
- Pacientes com HBV, HCV e/ou HIV + associada a LMC;
- Paciente com comorbidade hepática avançada;
- Pacientes com neoplasia avançada;
- Pacientes sem adesão regular ao tratamento
- Pacientes sem exames de monitoramento molecular com BCR::ABL1 em pelo menos 1 período de análise.

#### **4.6. Obtenção de dados:**

Os dados são observacionais e retrospectivos obtidos dos prontuários físicos disponíveis no SPP (Serviço de Prontuário do paciente) e eletrônicos localizados no Sistema Idoctor (sistema integrado de gestão hospitalar) e Softlab da F.HEMOAM. Foram coletados os dados sociodemográficos (ano do diagnóstico, idade, sexo, procedência), dados clínicos (fase da doença, data do início da medicação) e laboratorial (nº de blastos e plaquetas no 1º hemograma, cariótipo e/ou BCR::ABL1 qualitativo e quantitativo ).

#### **4.7. Aspectos éticos**

O projeto foi submetido em 04 de março de 2021 e aprovado em 06 de abril de 2021 pelo Comitê de ética (CEP) da F. HEMOAM com o número de parecer 4.632.515 e nº do CAAE 44346821.8.0000.0009 (Anexo II).

#### **4.8. Análise Estatística**

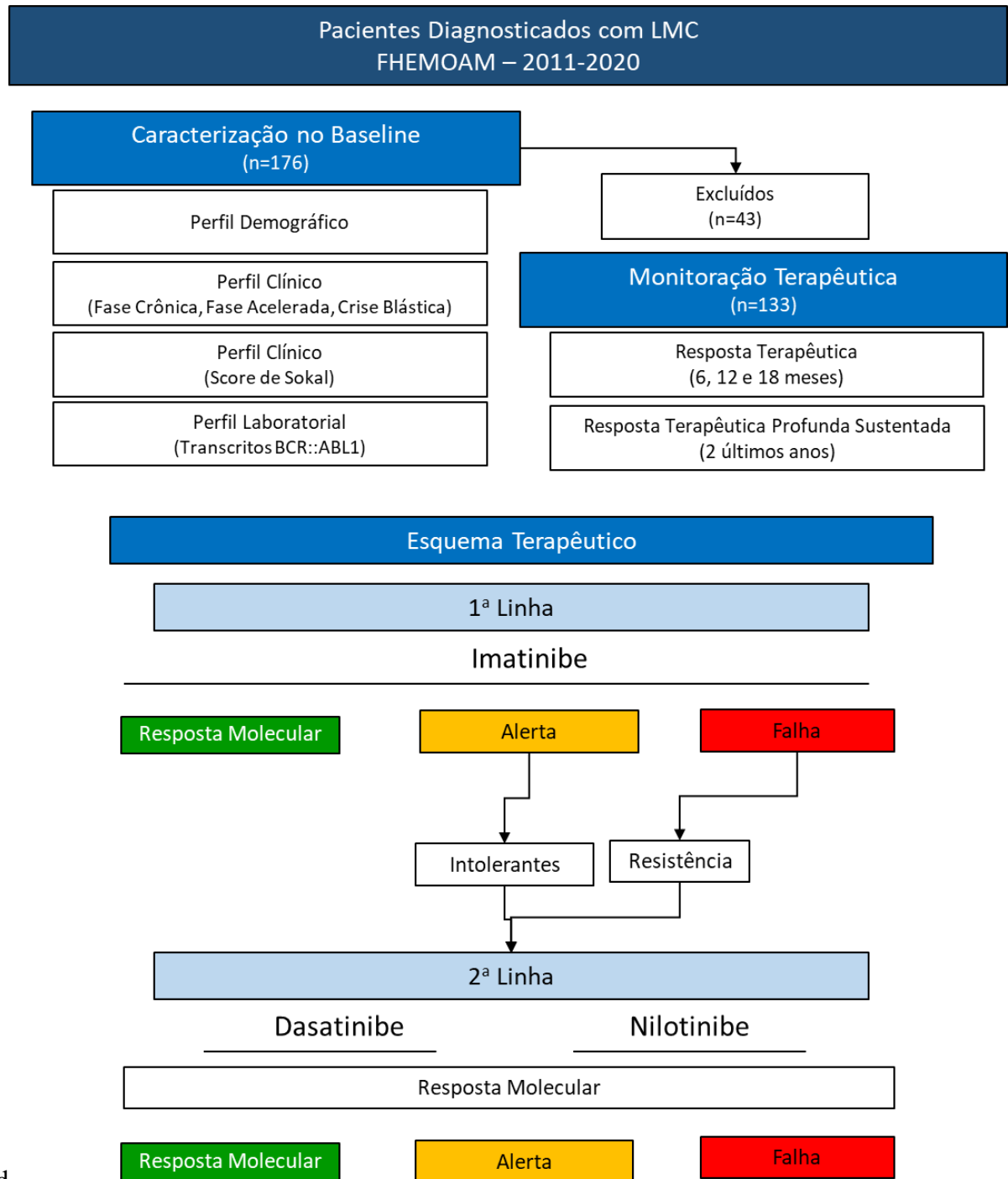
A análise do perfil de incidência de LMC Ph + foi baseada no número de novos casos por ano diagnosticados de 2011 a 2020.

Os dados clínicos (fase da doença e score de Sokal) e laboratoriais (tipo de transcrito e monitoramento molecular) foram avaliados de acordo com suas devidas classificações.

As taxas de resposta molecular foram baseadas na quantificação dos transcritos BCR::ABL1 realizado por reação em cadeia de polimerase reversa ( RT-PCR), expressos em porcentagem (%) , corrigidos pelo fator de conversão (FC) e referidos em valores na escala internacional (EI). Esses resultados foram categorizados em resposta molecular ótima, alerta e falha aos 6, 12, 18 e 24 meses com imatinibe em 1ª linha e 6, 12 e 18 meses com dasatinibe ou nilotinibe em 2ª linha conforme as recomendações da European LeukemiaNet 2020

(quadro). Para a análise de resposta molecular profunda e sustentada foram identificados os pacientes com 4 anos ou mais de tratamento em 1ª linha ou 2ª linha que apresentavam  $BCR::ABL1 \leq 0,01$  estável nos dois últimos anos. A profundidade de resposta foi estratificada conforme correlação logarítmica :4 logs ( $<0,01$ ), 4.5 logs ( $< 0,032$ ), 5 logs ( $< 0,001$ ) ou transcritos indetectáveis ( zero).

A análise estatística foi descritiva e teve como base os dados tabulados em planilha Excel e analisados pelo software GraphPad Prisma versão 8.0. As variáveis categóricas foram registradas em valor absoluto (n) e relativo (%) e as variáveis numéricas calculadas como média  $\pm$  desvio padrão e mediana e expressas por meio de gráficos e tabelas.



d

**Figura 17:** Desenho do estudo

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **CAPÍTULO I**

#### **PERFIL DEMOGRÁFICO E DE RESPOSTA MOLECULAR DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE NA FUNDAÇÃO HEMOAM**

Rosângela Santos de Abreu, Kasthyhellen Souto Maior, Iandara Maira Lopes de Souza, Jhemerson Fernandes Paes, Bruno Eduardo Feitosa do Nascimento, Olindo de Assis Martins-Filho, Andréa Monteiro Tarragô, Leny Nascimento da Motta Passos.

**Artigo original a ser submetido em revista científica**

## PERFIL DEMOGRÁFICO E DE RESPOSTA MOLECULAR DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA EM TRATAMENTO COM INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE NA FUNDAÇÃO HEMOAM

Rosângela Santos de Abreu<sup>1,2,3</sup>, Kasthyhellen Souto Maior<sup>3</sup>, Iandara Maira Lopes de Souza<sup>1,2,3</sup>, Jhemerson Fernandes Paes<sup>1</sup>, Bruno Eduardo Feitosa do Nascimento<sup>2</sup>, Olindo de Assis Martins-Filho<sup>4</sup>, Andréa Monteiro Tarragô<sup>1,2,3</sup>, Leny Nascimento da Motta Passos<sup>1,2,3</sup>.

1 Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado do Amazonas (UEA), Manaus, Brasil.

2 Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, Brasil.

3 Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (HEMOAM), Manaus, Brasil.

4 Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Instituto René Rachou-Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) Minas, Belo Horizonte, Brasil.

### RESUMO

A Leucemia Mieloide Crônica é uma neoplasia mieloproliferativa causada por uma translocação genética t(9;22) (q34;q11.2), conhecida como comossomo Philadelphia. Essa alteração origina um oncogene de fusão *BCR::ABL1*, envolvido na patogenia da doença. A doença é responsável por 15% das leucemias em adultos e ocorre predominante no gênero masculino com idade média de 57 anos. Clinicamente é classificada em fase crônica e crise blástica e a estratificação de risco orienta a escolha terapêutica. O diagnóstico é confirmado pela presença do cromossomo Philadelphia e *BCR::ABL1* e o tratamento realizado com inibidores de tirosinoquinase que promovem o controle molecular da doença e remissão livre de tratamento. A presente pesquisa teve como objetivo demonstrar a taxa de incidência de novos casos por ano e o perfil epidemiológico, clínico e de resposta molecular de pacientes tratados com inibidores de tirosinoquinase de 1ª e 2ª geração na Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas (F.HEMOAM). O estudo foi observacional, retrospectivo, longitudinal e descritivo com base nos dados disponíveis nos prontuários físicos e eletrônicos dos pacientes diagnosticados com leucemia mieloide crônica F.HEMOAM de 2011 a 2020. Os dados coletados foram tabulados conforme o número de novos casos/ano, características demográficas, dados clínicos e dados laboratoriais. O estudo identificou 176 casos em 10 anos, com incidência crescente, idade média de 46,49 anos e predominância no sexo masculino. O perfil clínico predominante foi fase crônica da doença e score de Sokal de alto risco. Laboratorialmente, o tipo de transcrito mais frequente foi o e14a2 (b3a2) e a monitorização molecular confirmou maiores índices de resposta com os ITK de 2ª geração. As respostas moleculares encontradas foram coincidentes com as publicações e a identificação do grupo com RMPS em uso de imatinibe será base para novas pesquisas.

**Palavras-chave:** Leucemia Mieloide Crônica, Resposta Molecular, *BCR::ABL1*.

### INTRODUÇÃO

A Leucemia Mieloide Crônica (LMC) é uma doença maligna da célula tronco hematopoiética (CTH) causada por uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (t 9;22) chamado cromossomo Philadelphia (Ph). Esse evento resulta em um gene de fusão *BCR::ABL1* responsável pela proliferação do clone hematopoiético maligno(1–3).

A etiologia é desconhecida e a radiação ionizante é o único fator de risco comprovado(4). A incidência da LMC é de 1-2 casos a cada 100.000 habitantes e representa

aproximadamente 15% das leucemias em adultos e menos de 3% das leucemias nas crianças(5). O gênero mais acometido é o masculino numa proporção homem : mulher de 1,2 a 1,7:1 e a idade média é de 57 anos nos países ocidentais(6), sendo rara em crianças(7,8).

A história natural da doença apresenta evolução natural bifásica chamada de Fase Crônica (FC) e Crise Blástica (CB), sendo a primeira a mais comum ao diagnóstico(9). O diagnóstico é clínico e laboratorial e permitem confirmar a fase da doença, o escore de risco de SOKAL, confirmar a presença Ph+, a presença do *BCR::ABL1* e o subtipo de transcrito(10).

O tratamento consiste no uso de drogas alvo (ITK) e monitoramento da resposta molecular com exames *BCR::ABL1*(11,12). Atualmente existem seis medicamentos autorizados em 1ª e 2ª linha (imatinibe, dasatinibe, nilotinibe, bosutinibe) e 3ª linha (ponatinibe e asciminibe)(13,14). No Brasil, o Sistema Único de Saúde (SUS) traz recomendações sobre diagnóstico e tratamento em seus protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas elaboradas pela CONITEC (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias) e baseadas nas recomendações da European LeukemiaNet(15,16).

Após duas décadas de avanços nas estratégias de diagnóstico e tratamento o controle molecular da doença entusiasma um novo desafio que é a busca de respostas moleculares profundas, precoces e sustentadas também conhecida como “ cura funcional” que possibilita uma remissão livre de tratamento (RLT)(17,18)

A F. HEMOAM é a instituição de referência no Estado do Amazonas para o tratamento das hemopatias benignas e malignas e concentra a quase totalidade de casos de LMC. O presente estudo teve a finalidade de conhecer o perfil demográfico, clínico e de resposta molecular até então desconhecidos, permitindo analisar sua concordância com os estudos publicados e incitar pesquisas futuras nos grupos identificados.

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

### **Tipo e local do estudo**

O estudo foi observacional, retrospectivo, longitudinal e descritivo realizado na F. HEMOAM, tendo como população de estudo pacientes com LMC Ph + diagnosticados e tratados com ITK de 01/01/2011 a 31/12/2020.

### **Aspectos éticos**

A pesquisa foi submetida e aprovada pelo Comitê de Ética da F. HEMOAM sob o nº de parecer: 4.632.515. Todos os participantes aceitaram fazer parte do estudo e assinaram o Termo

de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), atendo a resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde para pesquisas envolvendo seres humanos.

### **População do estudo**

Foram incluídos 176 pacientes diagnosticados com LMC (Ph+), em todas as fases de doença, independente de idade, gênero, escore de risco e tipo de transcrito *BCR::ALI*, tratados com imatinibe em 1ª linha e com dasatinibe ou nilotinibe em 2ª linha. Para a análise de monitoração terapêutica permaneceram 122 pacientes com LMC (Ph+) maiores de 18 anos, ambos os sexos, fase crônica de doença e com exames moleculares (*BCR::ABLI*) nos períodos pré-estabelecidos. Os pacientes excluídos da análise de monitoração terapêutica foram os menores de 18 anos de idade, fase acelerada ou crise blástica, portadores de HBV, HCV e/ou HIV positivo associado a LMC; comorbidade hepática avançada; neoplasia avançada, sem adesão regular ao tratamento e sem exames de monitoramento.

### **Coleta de dados clínicos e laboratoriais**

As informações foram obtidas dos prontuários físicos e eletrônicos disponíveis no Serviço de Prontuário do Paciente (SPP) e no sistema I-doctor (sistema integrado de gestão hospitalar) e registradas em fichas individuais por paciente. Foram analisados dados demográficos (ano do diagnóstico, idade, sexo, procedência), clínicos (fase da doença, escore de Sokal, data do início do ITK) e laboratoriais (hemograma, *BCR::ABLI* qualitativo e/ou quantitativo).

### **Análise descritiva e estatística**

A análise estatística foi descritiva e teve como base nos dados tabulados em planilha Excel e analisados pelo software *GraphPad Prism* versão 8.0. As variáveis categóricas foram registradas em valor absoluto (n) e relativo (%) e as variáveis numéricas calculadas como média  $\pm$  desvio padrão e expressas por meio de gráficos e tabelas.

O perfil de incidência foi baseado no diagnóstico de novos casos por ano entre 2011 a 2020. Os dados clínicos (fase da doença e score de Sokal) e laboratoriais (subtipo de transcrito e monitoramento molecular) foram avaliados de acordo com suas devidas classificações.

A resposta molecular foi baseada nos resultados do *BCR::ABLI* quantitativo realizados por reação em cadeia de polimerase com transcriptase reversa (RT-PCR), expressos em porcentagem (%) dos números e cópias *BCR::ABLI* para *ABLI* ( $BCR::ABLI/ABLI \times 100$ ), obtidos pela correção com base no fator de conversão (FC) e relatados em valores na escala

internacional (IS). Achada a porcentagem os resultados expressos em escala logarítmica, onde 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% e 0,001% correspondem a uma diminuição de 2, 3, 4, 4,5 e 5 logs, respectivamente(12,19).

Os resultados foram tabelados mês a mês e posteriormente agrupados aos 6 (5 a 8) ,12 (11 a 14), 18 (17 a 20) e 24 (23 a 26) meses nos pacientes com imatinibe em 1ª linha e aos 6 (5 a 8), 12 (11 a 14) e 18 (17 a 20) meses com dasatinibe e nilotinibe em segunda linha. As análises de resposta obedeceram às diretrizes do European leukemia Net (ELN) e foram classificadas em RM (ótima), alerta e falha. A resposta molecular profunda é definida como BCR-ABL  $\leq 0,01$  foi realizada nos pacientes com mais de 4 anos de tratamento e com resposta sustentada nos últimos 24 meses (12,19).

## RESULTADOS

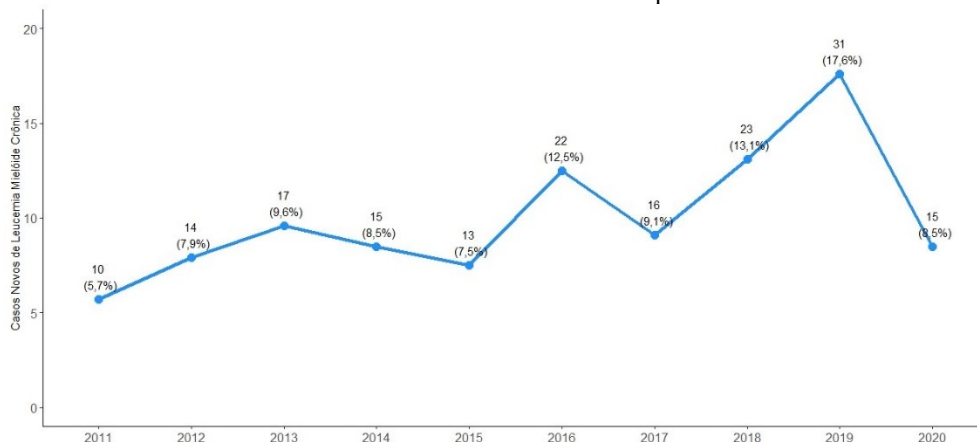
### Perfil de incidência de novos casos.

Este estudo retrospectivo analisou 176 pacientes diagnosticados com LMC Ph+ de janeiro de 2011 a dezembro de 2020. O número de novos casos por ano variou de 10 a 31 com média de 17,6. No entanto, a incidência mostrou-se crescente até 2019 seguida de um declínio de 50% em 2020 (gráfico 1).

### 3.2. Caracterização demográfica, clínica e laboratorial da população estudada

O perfil demográfico foi caracterizado conforme idade, sexo, procedência, fase da doença, score de Sokal e tipo de transcrito *BCR::ABL1*.

**Figura 1:** Incidência anual de novos casos de LMC no HEMOAM no período de 2011 a 2020 na F.HEMOAM.



**Fonte:** F.HEMOAM (2022).

A faixa etária predominante ao diagnóstico foi entre 41 e 60 anos (42,62%). A idade média foi de 46,49 anos, ( $\pm$ DP) de 17,41. O gênero masculino foi o mais acometido com 109



casos (61,94%), sexo feminino com 67 (38,06%) e a proporção de masculino: feminino de 1,6:1 (tabela 1).

**Tabela 1:** Características demográficas, clínica e laboratorial dos pacientes diagnosticados com LMC de 01/01/2011 a 31/12/2020 na F.HEMOAM.

<b>População de Estudo</b>	<b>n= 176</b>	<b>100%</b>
<b>Idade</b>		
0-10	5	2,85%
11-20	8	4,55%
21-30	17	9,65%
31-40	33	18,75%
41-50	<b>37</b>	21,02%
51-60	<b>38</b>	21,6%
61-70	27	15,35%
71-80	9	5,1%
81-90	2	1,13%
<b>Idade média (±DP)</b>	<b>46,49 (17,41)</b>	-
<b>Gênero</b>		
Masculino	109	61,94%
Feminino	67	38,06%
<b>Procedência</b>		
Capital	127	72,15%
Outros estados*	6	3,40%
Interior do Amazonas**	43	24,45%
<b>Fase da doença</b>		
Fase crônica	166	94,30%
Fase acelerada	4	2,3%
Crise blástica linfoide	2	1,1%
Crise blástica mieloide	4	2,3%
<b>Score de Sokal</b>		
BR (Baixo risco): < 0,8	8	4,5%
RI (Risco intermediário): 0,8 – 1,2	23	13,1%
AR (Alto risco): >1,2	77	43,7%
NC: Não classificado	68	38,7%
<b>Tipo de transcrito</b>		
e13a2 (b2a2)	60	34,1%
e14a2 (b3a2)	92	52,27%
b2a2/b3a2 (e13a2/ e14a2)	3	1,70%
NE (não encontrado)	21	11,93%

**Legenda:** \* Pará (PA) e Roraima (RR) \*\*Anori, Apuí, Autazes, Barreirinha, Autazes, Barreirinha, Beruri, Borba, Autazes, Barreirinha, Beruri, Borba, Coari, Codajás, Guajará, Guajará, Iranduba, Manacapuru, Manaquiri, Nhamundá, Novo-Airão, Parintins, Presidente Figueiredo, Rio Preto da Eva, Santo Antônio do Içá, São Gabriel da Cachoeira, São Sebastião, Tabatinga, Tapauá, Tefé.

**Fonte:** F.Hemoam (2022)

Em relação a procedência, Manaus concentrou a maioria dos pacientes com 127 casos (72,15%) e 43 pacientes foram procedentes do interior (24,45%) predominando os municípios de Coari e Iranduba com 5 casos cada (2,84%), Barreirinha e Manacapuru com 4 casos (2,27%) e Parintins com 3 casos (1,70%). Foram diagnosticados ainda, 6 pacientes procedentes de outros estados (Tabela 1).

O perfil clínico mostrou predominância da fase crônica (FC) ao diagnóstico (166 /94,3%), seguida da fase acelerada (FA) (4/2,3%), crise blástica mieloide (CBM) (4 /2,3%) e crise blástica linfóide (CBL) (2/1,1%). Os pacientes não classificados totalizaram 38,7% (Tabela1).

O escore de Sokal foi calculado em 108 pacientes dos quais o alto risco (AR) foi o mais frequente com 43,7% dos casos, seguido de risco intermediário (RI) com 13% e baixo risco (BR) com 4,5%. Um total de 68 pacientes (38,7%) não foram classificados.

Os tipos de transcritos na população estudada mostraram a predominância dos transcritos b3a2(92/52,27%) seguido do b2a2 (60/34,1%) e b2a2/b3a2 (1,7%). Não foram encontrados registros do tipo de transcrito de 21 pacientes (11,93%) (Tabela 1).

### **Caracterização de resposta molecular dos pacientes com LMC em uso de Inibidor de tirosinquinase em 1ª e 2ª linha**

Dos 176 pacientes desse estudo, 53 pacientes foram excluídos conforme os critérios do estudo e restaram 122 pacientes com pelo menos 1 exame BCR-ABL1 em algum tempo da análise (Tabela 2). Considerando a falta de exames nos marcos de tempo foram incluídos os exames mais próximos dos 6 meses (5-8m), dos 12 meses (11- 14m), dos 18 meses (17-20) e dos 24 meses (23-26 m).

As respostas moleculares encontradas com Imatinibe em 1ª linha foram: 6 m (n=58) : RM (29/50%), alerta (21 /36 %) e falha 8 (14 %). Aos 12 meses (n=43): RM (18 /42%), alerta (10 /23%), falha (15 /35%). Aos 18 meses (n=35): RM (9/26%), alerta (10/29%), falha (16/45%) e aos 24 meses (n=29): RM 20 (69%), alerta 5 (17%) e falha 4 (14%). Na análise de resposta molecular em 2ª linha os resultados encontrados com dasatinibe aos 6 meses (n=6) foram: RM (4/67%), alerta (0/33%) e falha (2 /0%). Aos 12 meses (n=5): RM (2/40%), alerta (3/60%) falha (0/0%) e aos 18 meses (n=5): RM (4/80%), alerta (0/0%), falha (1/20%) (Material suplementar). E com nilotinibe a RM aos 6m (n=15) foi: RM (10/67%), alerta (3/20%), falha (2 /13%); aos 12 m (n=11): RM (7 /64%), alerta (3 /27%), falha (1/9%) e aos 18 m (n= 6) RM (3 /50%), falha (2 /33%), alerta (1/17%) (Tabela 2).

**Tabela 2:** Perfil de resposta molecular aos 6, 12, 18 e 24 meses dos pacientes com LMC na F.Hemoam em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha segundo as diretrizes do European Leukemia Net (ELN)

Inibidores de Tirosinoquinase				
Resposta Molecular				
1ª linha	6m	12m	18m	24m
<b>IMATINIBE</b>	<b>n= 58</b>	<b>n= 43</b>	<b>n=35</b>	<b>n= 29</b>
RM	29 (50 %)	18 (47%)	9 (26%)	20 (69%)
ALERTA	21 (36 %)	10 (23%)	10 (29%)	5 (17%)
FALHA	8 (14 %)	15 (35%)	16 (16%)	4 (14%)
<b>2ª linha</b>	<b>6m</b>	<b>12m</b>	<b>18m</b>	<b>24m</b>
<b>DASATINIBE</b>	<b>n=6</b>	<b>n=5</b>	<b>n=5</b>	-
RM	4 (67%)	2 (40%)	4 (80%)	-
ALERTA	2 (33%)	3 (60%)	0 (0%)	-
FALHA	0 (0%)	0 (0%)	1(20%)	-
<b>NILOTINIBE</b>	<b>n=15</b>	<b>n=11</b>	<b>n=6</b>	-
RM	10 (67%)	7 (64%)	3 (50%)	-
ALERTA	3 (20%)	3 (27%)	2 (33%)	-
FALHA	2 (13,3)	1(9%)	1(17%)	-

Fonte: F.HEMOAM (2022)

Para a taxa de RMPS (<0,01) analisamos 52 pacientes com mais de 4 anos de tratamentos com RM estável nos dois últimos anos. Destes, 34 estavam em uso de imatinibe, 4 com dasatinibe e 9 com nilotinibe e os resultados foram 18 (52,9%), 3(75%) e 3 (33%) respectivamente (Gráfico 3). Dos 18 pacientes em RMPS a profundidade da resposta foi estratificada conforme os transcritos em logs4, 4,5, 5 ou TI (transcritos indetectáveis).

**Tabela 3:** Perfil de resposta molecular profunda (RMP) dos pacientes com LMC em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha por mais de 4 anos e sustentada nos 2 últimos anos, conforme as diretrizes do European Leukemia Net (ELN).

Resposta Molecular*	Inibidores de Tirosinoquinase		
	1ª linha	2ª linha	
	IMATINIBE n=34	DASATINIBE n=4	NILOTINIBE n= 9
RMPS	18(53%)	3 (75%)	3 (33%)
RMPS 4 (<0,01%)	3	1	1
RMPS 4.5 (<0,032%)	4	0	0
RMPS 5 (<0,001%)	1	0	0
TI (0 %)	3	1	0
RMPS (<0,01% a 0%)	7	1	2
RMPNS	0 (0%)	0	1 (11%)
RMMS	10 (29%)	0	2 (22%)
RMMNS	3 (9%)	0	0 (0%)
ALERTA (0,1-1%)	3 (9%)	0	1 (11%)
FALHA (>1%)	0 (0%)	1 (25%)	2 (22%)

**Legenda:** RMPS: Resposta Molecular Profunda Sustentada; RMPNS: Resposta Molecular Profunda Não Sustentada ; TI= Transcritos Indetectáveis; RMMS: Resposta Molecular Maior Sustentada; RMMNS: Resposta Molecular Maior Não Sustentada.

Fonte: F.HEMOAM (2022)

## DISCUSSÃO

Os resultados desse estudo revelaram as taxas de incidência anual, perfil demográfico, clínico e laboratorial dos pacientes com LMC Ph + , até então desconhecidos, na F. HEMOAM.

A incidência de novos casos, embora crescente, demonstrou oscilação de 10 a 22 casos até 2017, seguido de um aumento para 31 casos em 2019 e um declínio de 50% em 2020. Possivelmente, um dos fatores relacionados a essa diminuição foi a pandemia por COVID-19 que restringiu o acesso da população a assistência médica. Importante mencionar que para atendimento na F. HEMOAM o paciente precisa ser encaminhado de uma unidade de saúde através do Sistema de Regulação (SISREG) do estado. Para os pacientes residentes no interior esse referenciamento é ainda mais difícil pelo número reduzido de médicos e ausência em municípios menores e muito distantes, fatores esses que dificultam o acesso e retardam o diagnóstico e tratamento.

Diante dessa problemática, F. HEMOAM teve a iniciativa de iniciar treinamentos em hemograma e morfologia celular para os técnicos de laboratório de diversos municípios. Esses cursos iniciados em 2017 e que somam 45 até o momento, permitiram capacitar profissionais de laboratório para a identificação de alterações sugestivas de doença hematológica e estabeleceu um canal de comunicação direta com a F. HEMOAM para análise e discussão de casos suspeitos. Essa interlocução tem muito contribuído para o diagnóstico precoce de diferentes doenças hematológicas, entre elas a LMC.

Ao analisarmos o perfil demográfico de todos os pacientes incluídos no estudo, observamos predominância no gênero masculino numa proporção de 1.6:1 feminino coincidente com estudos publicados(8). A idade média encontrada de 46,49 anos está uma década abaixo da idade média dos estudos, porém em concordância com os estudos brasileiros(20,21).

Quanto à procedência, observou-se que mais de 70% dos pacientes foram da capital e apenas 25% do interior do estado. Os municípios de Coari e Iranduba tiveram o maior número de casos com 5 cada um seguidos de Barreirinha, Manacapuru e Parintins (tabela 1). Devido a imensa diversidade na região amazônica, a distância e o deslocamento de alguns municípios são bem difíceis e de algumas comunidades ribeirinhas o deslocamento para capital é apenas fluvial com tempo de viagem entre 1 a 7 dias.

A frágil condição socioeconômica e cultural desses indivíduos e a ausência de familiares ou conhecidos na capital, são fatores limitantes que retardam a busca por consulta, confirmação diagnóstica e início do tratamento. Importante mencionar os 6 casos procedentes dos estados do Pará (PA) e Roraima (RR) com 5 e 1 caso respectivamente. Alguns municípios

do Pará pela proximidade e deslocamento mais rápido para Manaus leva pacientes a ter preferência por buscar atendimento na capital Amazonense onde prosseguem com o tratamento.

O perfil clínico demonstrou predominância na fase crônica da doença estando de acordo com as publicações sobre o tema(22,23). A classificação da LMC em nosso estudo ainda foi trifásica, mas recentemente a atualização da OMS excluiu a fase acelerada ou intermediária da doença e manteve apenas FC e CB (24). A crise blástica, estágio mais grave da doença, foi encontrada em 6 pacientes (3,4%) que pela escassa resposta terapêutica e prognóstico adverso evoluíram a óbito.

O escore de Sokal foi possível classificar em 108 dos 176 pacientes sendo o mais frequente o alto risco (AR), seguido de risco intermediário (RI) e baixo risco (BR). Os pacientes não classificados não apresentavam dados como idade, tamanho do baço abaixo do RCE, nº de blastos e nº de plaquetas no sangue periférico necessários para o cálculo no diagnóstico (tabela 1)(25). Esse dado é importante, pois o escore de Sokal prediz a sobrevivência a longo prazo ou sobrevida global (SG) e probabilidade de morte por leucemia (MPL)(25,26). Quanto maior o risco, menor a SG e maior o risco de MPL (27).

Neste estudo, dos 73 pacientes classificados como Sokal de AR, 15 foram a óbito (20,54%) e 2 pós crise blástica da doença. Esse índice comprova o prognóstico adverso desse escore de risco (25–27).

Quanto aos subtipos de transcritos *BCR::ABL1* classificamos 155 dos 176 pacientes e o subtipo prevalente foi o e14a2 (b3a2) abrangendo 52,27% dos casos. Recentemente, alguns estudos têm investigado o impacto dos subtipos de transcritos *BCR::ABL1* nos desfechos da LMC. No Brasil, uma pesquisa investigou essa relação e revelou que pacientes com transcritos e14a2 apresentaram taxas mais elevadas de resposta molecular precoce em comparação com aqueles que possuíam o transcrito e13a2 (b2a2) ou ambos (b2a2/b3a2), porém sem diferença na SG, SLP e SLE em 5 anos (28). O estudo GIMEMA relatou que o subtipo b3a2 apresentou melhor resposta molecular aos 12 meses, RM4 aos 36 meses e melhor SLP e SG com Imatinibe(17). Genton et al demonstraram resultados semelhantes com o nilotinibe onde a RMM aos 12 m e RMP de 4.5 precoce foi melhor nos transcritos b3a2(29). O estudo do MD Anderson Cancer Center avaliou pacientes com LMC tratados com os três ITKs e demonstrou que a expressão do transcrito b3a2 prediz melhor probabilidade de resposta ótima aos 3, 6 e 12 meses além de SLE e SLP mais longa do que com o transcrito b2a2 (30). Portanto, o tipo de transcrito é uma variável prognóstica importante para resposta ao tratamento e taxa de remissão livre de tratamento(31).

Nosso estudo não tinha o objetivo de avaliar a relação e o impacto dos transcritos BCR::ABL 1 na RM mas com certeza essa análise será considerada em pesquisas futuras.

### **Resposta molecular (RM) aos 6, 12, 18 e 24 meses em 1ª e 2ª linha**

A análise de RM foi realizada de acordo com as diretrizes do ELN(12). Os resultados com imatinibe foram agrupados aos 6,12, 18 e 24 meses e classificadas em RM, alerta e falha.

Dos 58 pacientes em uso de imatinibe e monitorados aos 6 meses, apenas 29(50%) atingiram RM ótima. Esse índice foi inferior aos dados do estudo ÍRIS que mostrou RM de 60-80%. No entanto, foi possível observar que desses 29 pacientes, 72,41% se mantinham em uso imatinibe aos 24 meses e apenas 20,68% evoluíram com perda de resposta e troca de ITK para 2ª geração. Entre os 21 pacientes em alerta aos 6 meses, 42,85% atingiram RM aos 12 meses, porém, apenas 9 (31,33%) alcançaram RM aos 12 meses e destes 7 sustentaram RM aos 24 meses. Esse é um dado relevante que demonstra que pacientes com alerta aos 6 meses devem ser rigorosamente monitorados pela possibilidade de não atingirem resposta. Na falha aos 6 meses, dos 8 pacientes apenas 50% trocaram de ITK, pois os outros 50% a falha foi atribuída a não adesão e mantido o ITK. Esses dados de seguimento conforme a RM aos 6 meses confirmam que a RM precoce aos 6 meses é determinante para manutenção de resposta a longo prazo(32).

Na análise dos 12 meses, dos 18 pacientes com RM 14 (77,77%) sustentaram RM aos 18 meses e 15 (83%) mantinham imatinibe aos 24 meses. Dos que atingiram RM aos 18 meses todos sustentaram RM aos 24 meses.

Aos 24 meses, dos 122 pacientes que iniciaram imatinibe, 73(59,83%) mantinham o ITK e 43(35,24%) foram pra 2ª linha o que corresponde a um índice de falha de 28,88%, em concordância com o estudo ÍRIS (25 a 30% de falha em 1ª linha) (33,34).

Quanto aos ITK de 2ª linha, 11 pacientes foram monitorados com dasatinibe em algum tempo. Aos 6, 12 e 18 meses, a RM foi atingida em 67%, 40% e 60%, respectivamente. Apenas 1 dos pacientes com RM evoluiu com perda de resposta no seguimento e todos os pacientes que apresentaram alerta em qualquer tempo migraram para 3ª linha. Aos 12 meses um paciente apresentou falha por não adesão e recuperou a RM com a retomada regular do ITK. Esse mesmo paciente no seguimento de 69 meses mantém RMPS confirmando que a adesão é relevante para atingir e sustentar RM e que a interrupção do ITK, aumenta consideravelmente o risco de falha e resistência (35).

Quanto ao Nilotinibe a RM aos 6, 12 e 18 meses foi atingida em 67%, 64% e 50%, respectivamente. Dos pacientes que apresentaram RM aos 6 meses, 2 evoluíram com alerta aos 12 meses e migraram para 3ª linha com índice de falha de 13,33% aos 12 meses.

Aos 12 meses os 64% que alcançaram RM todos mantinham RM no último exame de mais de 24 meses. Dos pacientes que apresentaram resposta aos 18 meses, apenas 1 tem seguimento por mais de 24 meses e mantém RMM.

Apesar da irregularidade dos exames, o seguimento dos pacientes confirmou que RM precoce prediz resposta a longo prazo e que as mesmas são maiores com os ITK de 2ª geração além de confirmam o resgate de até 50% dos pacientes falhados em 1ª linha(36) .

### **Resposta Molecular Profunda e Sustentada (RMPS)**

Na análise de RMPS foram incluídos 47 pacientes com no mínimo 4 anos de tratamento: 34 com imatinibe, 4 com dasatinibe e 9 com nilotinibe. Destes, a RMPS foi encontrada em 52,94%, 75% e 44,44%, respectivamente.

Conforme evidências científicas pacientes com RMPS tem 40% a 65% de chance de alcançar RLT. Esse resultado é de extrema relevância e permitirá novas pesquisas nos grupos selecionados.

### **Limitação do estudo**

A indisponibilidade do exame BCR-ABL1 na F. HEMOAM até 2020 foi um fator limitante para monitorização molecular dos pacientes com LMC. Os mesmos eram realizados apenas com o patrocínio dos laboratórios Novartis e Bristol. Além disso, a disponibilidade dos exames nem sempre coincidia com a data das consultas o que dificultava ainda mais o monitoramento dos pacientes do interior do estado.

Para o futuro, esperamos que realização regular do BCR-ABL1 no LABGEN e um melhor registro das informações viabilizem estudos prospectivos com dados mais robustos.

### **CONCLUSÃO**

Esse estudo demonstrou dados de uma década de pacientes com LMC Ph+ tratados na F. HEMOAM. Os resultados evidenciaram um aumento progressivo no diagnóstico da doença, com predominância no gênero masculino, idade média de 46,49 anos, fase crônica, score de Sokal de alto risco e subtipos de transcritos e14a2 (b3a2). As análises de resposta molecular demonstraram os percentuais de RM, falha e alerta aos 6-12-18 e 24 meses com imatinibe sendo as referidas respostas encontradas determinantes na manutenção ou troca do ITK para 2ª

linha. Os resultados confirmam a importância da RM precoce aos 6 e 12 meses para manutenção de resposta. Os pacientes que migraram para 2ª linha apresentaram taxas de RM foram maiores com os ITK de 2ª geração em comparação com imatinibe de 1ª geração, porém foi possível identificar nas duas linhas os pacientes que apresentaram RMPS.

A expectativa agora é continuar assegurando a disponibilidade dos exames BCR-ABL1 para intensificar o monitoramento permitindo confirmar o grupo de pacientes com RMPS que possam fazer parte do primeiro estudo prospectivo de confirmação de cura funcional e RLT na F. HEMOAM.

### **CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES:**

Rosângela S. Abreu idealizou o estudo; Leny N. M. Passos e Andréa M. Tarragô supervisionaram a realização do estudo. Rosângela S. Abreu, Leny N. M. Passos, Andréa M. Tarragô, Iandara Máira L. de Souza participaram da elaboração do manuscrito e da pesquisa bibliográfica; Rosângela S. Abreu, Bruno Eduardo F. do Nascimento e Kastyhellen realizaram a coleta de dados, Rosângela S. Abreu, Leny N. M. Passos, Andréa M. Tarragô, Olindo Assis participaram da interpretação formal dos dados; Rosângela S. Abreu, Leny N. M. Passos, Andréa M. Tarragô, Iandara Máira L. de Souza e Olindo Assis realizaram as análises estatísticas. Rosângela S. Abreu, Leny N. M. Passos, Andréa M. Tarragô e Iandara Máira L. de Souza e Jhemerson Fernandes Paes revisaram e editaram o manuscrito. Todos os autores revisaram o manuscrito.

### **AGRADECIMENTOS**

Os autores agradecem a equipe de apoio do Laboratório de Genômica (LABGEN) do Hemoam e Laboratório Novartis.

### **FINANCIAMENTO**

Este trabalho foi financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) Programa Pró-Estado — nº 002/2008, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Amazonas (FAPEAM) nº 007/2018 e nº 005/2019; Programa POSGRAD — nº 005/2022, Rede Genômica de Vigilância em Saúde do Estado do Amazonas (REGESAM), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES). Os financiadores não tiveram



nenhum papel no desenho do estudo, coleta e análise de dados, decisão de publicar, ou preparação do manuscrito.

## REFERÊNCIAS

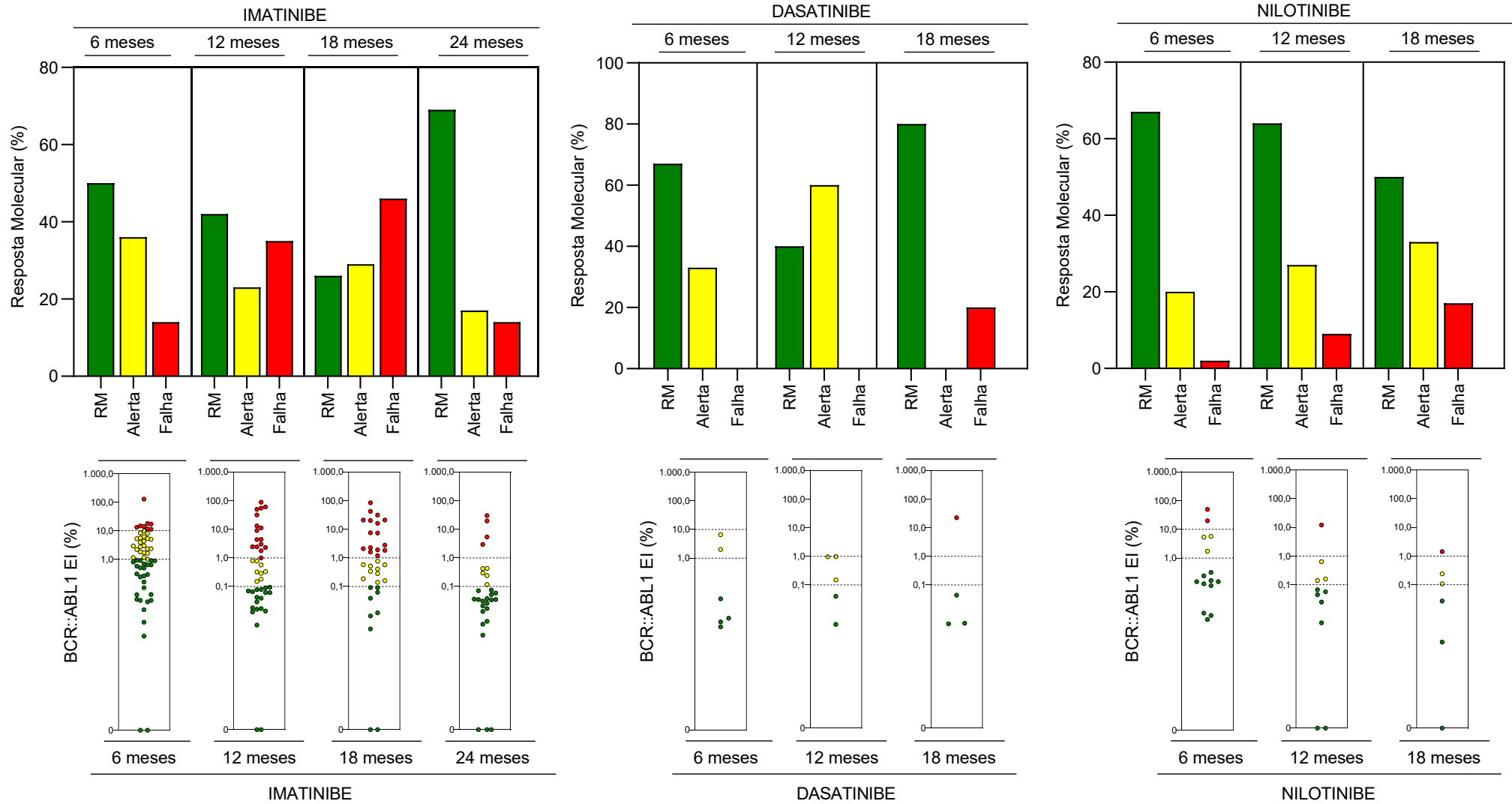
1. Thapa B, Fazal S, Parsi M, Rogers HJ. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2022 Aug 8]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19472396>
2. Holyoake TL, Vetrie D. The chronic myeloid leukemia stem cell: stemming the tide of persistence. *Blood* [Internet]. 2017 Mar 23 [cited 2023 Jul 21];129(12):1595–606. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/129/12/1595/36129/The-chronic-myeloid-leukemia-stem-cell-stemming>
3. Rabian F, Lengline E, Rea D. Towards a personalized treatment of patients with chronic myeloid leukemia. *Curr Hematol Malig Rep* [Internet]. 2019 Dec 23;14(6):492–500. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11899-019-00546-4>
4. Tanaka K, Takechi M, Hong J, Shigeta C, Oguma N, Kamada N, et al. 9;22 Translocation and bcr rearrangements in chronic myelocytic leukemia patients among atomic bomb survivors. *J Radiat Res* [Internet]. 1989;30(4):352–8. Available from: <https://academic.oup.com/jrr/article-lookup/doi/10.1269/jrr.30.352>
5. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Sep 6;97(9):1236–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26642>
6. Hoffmann VS, Baccarani M, Hasford J, Lindoerfer D, Burgstaller S, Sertic D, et al. The EUTOS population-based registry: Incidence and clinical characteristics of 2904 CML patients in 20 european Countries. *Leukemia*. 2015 Jun 9;29(6):1336–43.
7. Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere* [Internet]. 2020 Oct;4(5):e468. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HS9.0000000000000468>
8. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul;28(Supplement 4):iv41–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421479>
9. Haznedaroğlu İC, Kuzu I, İlhan O. WHO 2016 definition of chronic myeloid leukemia and tyrosine kinase inhibitors. *Turkish J Hematol*. 2020;37(1):42–7.
10. Hochhaus A. State of the Art in CML: Update. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2021 Sep 1;21:S151–2.
11. Osman AEG, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev* [Internet]. 2021 Sep 1;49:100825. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X2100031X>
12. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2020;34(4):966–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
13. García-Gutiérrez V, Breccia M, Jabbour E, Mauro M, Cortes JE. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 11;15(1):90. Available from:

- <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01309-0>
14. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Vol. 122, *Blood*. American Society of Hematology; 2013. p. 872–84.
  15. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - leucemia mieloide crônica do adulto. CONITEC [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 4];528:104. Available from: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310\\_Relatorio\\_Recomendacao\\_528\\_-PCDT\\_Leucemia\\_Mieloide\\_Cronica\\_-adulto.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310_Relatorio_Recomendacao_528_-PCDT_Leucemia_Mieloide_Cronica_-adulto.pdf)
  16. Ministério da Saúde. Relatório de recomendação Protocolo Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - Leucemia Mieloide Crônica de Crianças e Adolescentes [Internet]. 2021. Available from: <http://conitec.gov.br/>
  17. Castagnetti F, Gugliotta G, Soverini S, Baccarani M, Rosti G. Current treatment approaches in CML. *HemaSphere*. 2019 Jun 1;3(S2):54–6.
  18. Han JJ. Treatment-free remission after discontinuation of imatinib, dasatinib, and nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia. *Blood Res*. 2023;58(April):S58–65.
  19. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell* [Internet]. 2020 Apr;37(4):530–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153561082030146X>
  20. Neves WB das, Brito AM de, Vasconcelos AP, Melo FC de BC, Melo RAM. Incidence and spatial distribution of chronic myeloid leukemia by regions of economic development in the state of Pernambuco, Brazil. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2019 Jul [cited 2023 Jul 21];41(3):212–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137919300306>
  21. Neto GSL, Gomes CV, Nunes DV, Aguilar LB, Montenegro LHF, Galvão ND, et al. Perfil epidemiológico dos casos de leucemia mieloide crônica nas duas maiores cidades de Mato Grosso, Brasil, 2000-2016. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2020 Nov 1;42:130.
  22. Aladağ E, Haznedaroğlu İC. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):1–10.
  23. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018;8(2):15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>
  24. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 22;36(7):1703–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01613-1>
  25. Sokal J, Cox E, Baccarani M, Tura S, Gomez G, Robertson J, et al. Prognostic discrimination in “good-risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood*. 1984;63(4):789–99.
  26. Xiao-Shuai Zhang, Gale RP, Zhang M-J, Huang X-J, Jiang Q. A predictive scoring system for therapy-failure in persons with chronic myeloid leukemia receiving initial imatinib therapy. *Leukemia*. 2022;36(5):1336-1342.
  27. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk stratification of chronic myeloid leukemia according to different prognostic scores. *Cureus*. 2020 Mar 20;
  28. Pagnano KBB, Miranda EC, Delamain MT, Duarte GO, de Paula EV, Lorand-Metze I, et al.

- Influence of BCR-ABL Transcript Type on Outcome in Patients With Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia Treated With Imatinib. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk* [Internet]. 2017;17(11):728–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clml.2017.06.009>
29. Su Y, Kuo M, Chen T, Wang M, Yang Y, Ma M, et al. Comparison of molecular responses and outcomes between BCR::ABL1 e14a2 and e13a2 transcripts in chronic myeloid leukemia. *Cancer Sci* [Internet]. 2022 Oct 17;113(10):3518–27. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cas.15501>
  30. Jain P, Kantarjian H, Patel KP, Gonzalez GN, Luthra R, Shamanna RK, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood* [Internet]. 2016 Mar 10;127(10):1269–75. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/127/10/1269/34945/Impact-of-BCRABL-transcript-type-on-outcome-in>
  31. Baccarani M, Castagnetti F, Gugliotta G, Rosti G, Soverini S, Albeer A, et al. The proportion of different BCR-ABL1 transcript types in chronic myeloid leukemia. An international overview. *Leukemia*. 2019;33(5):1173–83.
  32. Branford S. Why is it critical to achieve a deep molecular response in chronic myeloid leukemia? *Haematologica* [Internet]. 2020 Sep 17;105(12):2730–7. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2019.240739>
  33. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 31;6(1):e2014007. Available from: <http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2014.007>
  34. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* [Internet]. 2009 Nov 20 [cited 2023 Jul 21];114(22):1126–1126. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V114.22.1126.1126>
  35. Alves R, Gonçalves AC, Rutella S, Almeida AM, Rivas JD Las, Trougakos IP, et al. Resistance to tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia—from molecular mechanisms to clinical relevance. Vol. 13, *Cancers*. MDPI; 2021.
  36. Breccia M, Alimena G. Second-generation tyrosine kinase inhibitors (Tki) as salvage therapy for resistant or intolerant patients to prior TKIs. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1).

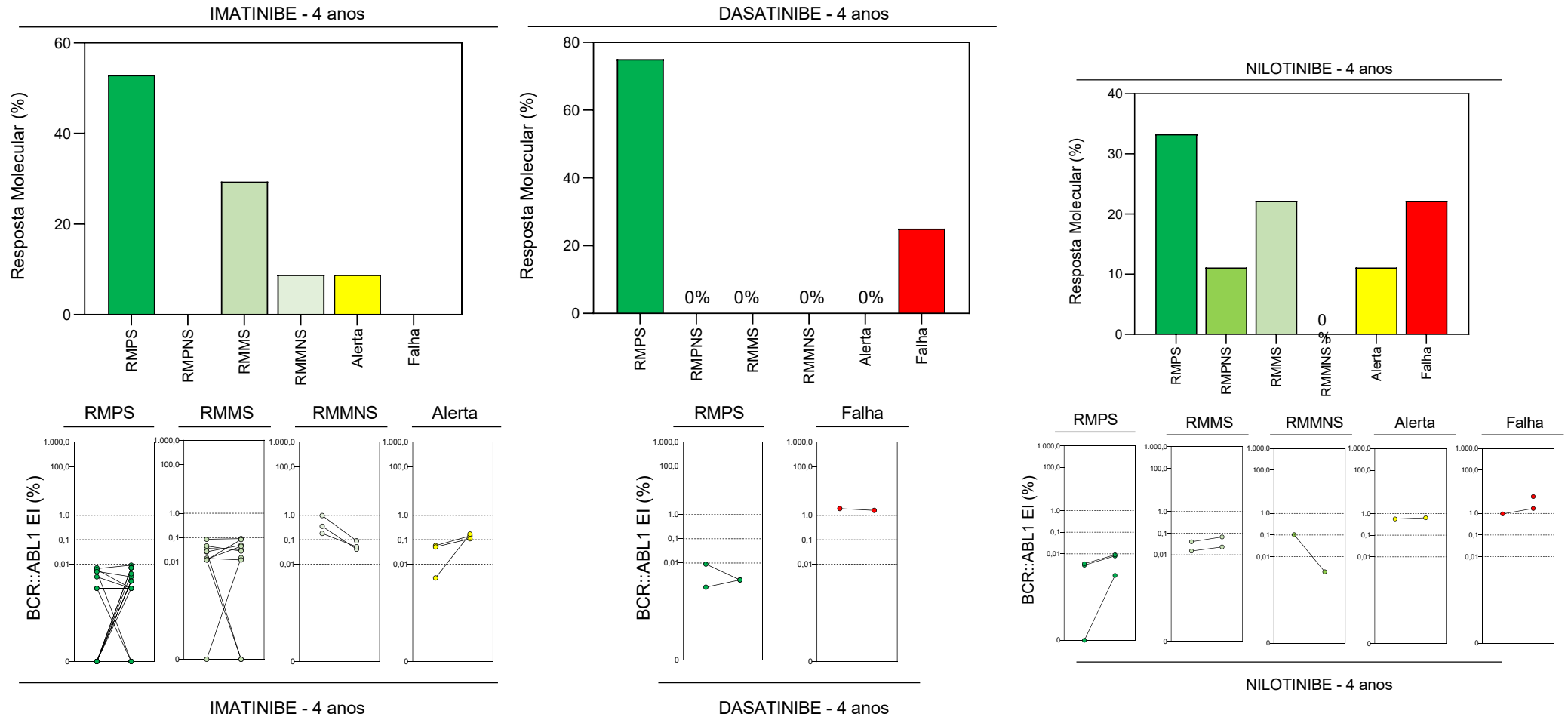
## MATERIAL SUPLEMENTAR

**FIGURA I:** Perfil de resposta molecular aos 6, 12, 18 e 24 meses dos pacientes com LMC na F.Hemoam em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha segundo as diretrizes do European Leukemia Net (ELN).



**Legenda:** RM: Resposta Molecular. **Fonte:** F.HEMOAM (2022)

**FIGURA II:** Perfil de resposta molecular profunda (RMP) dos pacientes com LMC em tratamento com Inibidores de Tirosinoquinase de 1ª e 2ª linha por mais de 4 anos e sustentada nos 2 últimos anos, conforme as diretrizes do European Leukemia Net (ELN).



**Legenda:** RMPS: Resposta Molecular Profunda Sustentada; RMPNS: TI= Transcritos Indetectáveis; Resposta Molecular Profunda Não Sustentada; RMMS: Resposta Molecular Maior Sustentada; RMMNS: Resposta Molecular Maior Não Sustentada. **Fonte:** F.HEMOAM (2022).

## 6. CONCLUSÃO

Esse estudo demonstrou dados de uma década dos pacientes com LMC tratados na F.HEMOAM, instituição pública de referência para o tratamento de doenças hematológicas no Amazonas.

Os resultados evidenciaram um aumento progressivo do diagnóstico da LMC que foi predominante no gênero masculino e uma faixa etária mais jovem. Outros achados prevalentes ao diagnóstico foram fase crônica da doença, score de Sokal de alto risco e subtipos de transcritos e14a2. As análises de resposta molecular demonstraram os percentuais de RM, falha e alerta aos 6-12-18 e 24 meses e nestes a manutenção ou troca de ITK nesse seguimento. As taxas de RM com os ITK em 2ª linha foram maiores em comparação com a 1ª linha e o grupo de RMPS identificado nos dois grupos terão seguimento para análises futuras.

Por fim, pesquisas futuras poderão ser realizadas com o apoio do laboratório de genômica da F.HEMOAM e espera-se que resultados mais robustos confirmem os dados desse estudo. A outra expectativa ainda maior é que os pacientes detectados com RMPS nesse estudo tenham confirmação de “cura funcional e possam se beneficiar em breve com uma remissão livre de tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Grant BJ, Tang Z, Toruner GA, Mahdi A, Bigham L, Dong J, et al. A rare case of complex variant translocation of t(9;22;16)(q34;q11.2;q24) in a newly diagnosed patient with chronic myeloid leukemia. *Leuk Res Reports* [Internet]. 2022;18(July):100351. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lrr.2022.100351>
2. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2020 update on diagnosis, therapy and monitoring. *Am J Hematol*. 2020;95(6):691–709.
3. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Sep 6;97(9):1236–56. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26642>
4. Shahrin NH, Wadham C, Branford S. Defining Higher-Risk Chronic Myeloid Leukemia: Risk Scores, Genomic Landscape, and Prognostication [Internet]. Vol. 17, *Current Hematologic Malignancy Reports*. Springer; 2022. p. 171–80. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s11899-022-00668-2>
5. Flis S, Chojnacki T. Chronic myelogenous leukemia, a still unsolved problem: Pitfalls and new therapeutic possibilities. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:825–43.
6. Osman AEG, Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: modern therapies, current challenges and future directions. *Blood Rev* [Internet]. 2021 Sep 1;49:100825. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0268960X2100031X>
7. Feroni L, Wilson G, Gerrard G, Mason J, Grimwade D, White HE, et al. Guidelines for the measurement of BCR-ABL1 transcripts in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2011;153(2):179–90.
8. Ali MAM. Chronic Myeloid Leukemia in the Era of Tyrosine Kinase Inhibitors: An Evolving Paradigm of Molecularly Targeted Therapy. *Mol Diagnosis Ther*. 2016;20(4):315–33.
9. Ministério da Saúde (BR). Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas - leucemia mieloide crônica do adulto. CONITEC [Internet]. 2021 [cited 2023 Jul 4];528:104. Available from: [http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310\\_Relatorio\\_Recomendacao\\_528\\_-\\_PCDT\\_Leucemia\\_Mieloide\\_Cronica\\_-\\_adulto.pdf](http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Relatorios/2021/20210310_Relatorio_Recomendacao_528_-_PCDT_Leucemia_Mieloide_Cronica_-_adulto.pdf)
10. Hehlmann R. Chronic myeloid leukemia in 2020. *HemaSphere* [Internet]. 2020 Oct;4(5):e468. Available from: <https://journals.lww.com/10.1097/HS9.0000000000000468>
11. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia* [Internet]. 2020;34(4):966–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41375-020-0776-2>
12. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar BDD, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1(18):1385–415.
13. Malhotra H, Radich J, Garcia-Gonzalez P. Meeting the needs of CML patients in resource-poor countries. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr* [Internet]. 2019;2019(1):433–42. Available from: <http://ashpublications.org/hematology/article->

- pdf/2019/1/433/1546151/hem2019000050c.pdf
14. Ning L, Hu C, Lu P, Que Y, Zhu X, Li D. Trends in disease burden of chronic myeloid leukemia at the global, regional, and national levels: a population-based epidemiologic study. *Exp Hematol Oncol* [Internet]. 2020 Dec 3;9(1):29. Available from: <https://ehoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40164-020-00185-z>
  15. Athale U, Hijiya N, Patterson BC, Bergsagel J, Andolina JR, Bittencourt H, et al. Management of chronic myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from the children's oncology group CML working group. *Pediatr Blood Cancer* [Internet]. 2019 Sep 10;66(9). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.27827>
  16. Pifano A, Ferreira S, Seguro FS, Ramires A, Abdo N, Maria F, et al. Real - world Imatinib Mesylate Treatment in Patients with Chronic Myeloid Leukemia : The Importance of Molecular Monitoring and the Early Molecular Response. *Ann Hematol* [Internet]. 2023;1761–71. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00277-023-05189-3>
  17. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016 incidência de câncer no Brasil [Internet]. 2016 [cited 2023 Jul 4]. Available from: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/handle/123456789/3332>
  18. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de incidência de câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol* [Internet]. 2023 Feb 6;69(1). Available from: <https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/3700>
  19. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon F-X, Janssen JJWM, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Jul;28(Supplement 4):iv41–51. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419421479>
  20. Benchikh S, Bousfiha A, El Hamouchi A, Soro SGC, Malki A, Nassereddine S. Chronic myeloid leukemia: cytogenetics and molecular biology's part in the comprehension and management of the pathology and treatment evolution. *Egypt J Med Hum Genet* [Internet]. 2022 Dec 6;23(1):29. Available from: <https://jmhg.springeropen.com/articles/10.1186/s43042-022-00248-2>
  21. Höglund M, Sandin F, Simonsson B. Epidemiology of chronic myeloid leukaemia: an update. *Ann Hematol* [Internet]. 2015 Apr 27;94(S2):241–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00277-015-2314-2>
  22. Folley JH, Wayne Borges I, Yamawaki T\$, Hiroshima J. Incidence of leukemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan\*. 1952;13(3):311–21.
  23. LANGE RD, MOLONEY WC, YAMAWAKI T. Leukemia in atomic bomb survivors. *Blood* [Internet]. 1954 Jun 1;9(6):574–85. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/9/6/574/45648/Leukemia-in-Atomic-Bomb-Survivors-I-General>
  24. Oncology AS of C. Leukemia - Chronic Myeloid - CML: Treatment Options. 11/2016 [Internet]. [cited 2023 Jul 30]. Available from: <https://www.cancer.net/cancer-types/leukemia-chronic-myeloid-cml/types-treatment>
  25. Qin L, Deng H-Y, Chen S-J, Wei W. Relationship between cigarette smoking and risk of chronic myeloid leukaemia: a meta-analysis of epidemiological studies. *Hematology*



- [Internet]. 2017 Apr 21;22(4):193–200. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10245332.2016.1232011>
26. Musselman JRB, Blair CK, Cerhan JR, Nguyen P, Hirsch B, Ross JA. Risk of adult acute and chronic myeloid leukemia with cigarette smoking and cessation. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2013 Aug;37(4):410–6. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877782113000453>
  27. Lamm SH, Engel A, Joshi KP, Byrd DM, Chen R. Chronic myelogenous leukemia and benzene exposure: a systematic review and meta-analysis of the case–control literature. *Chem Biol Interact [Internet]*. 2009 Dec;182(2–3):93–7. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009279709003251>
  28. Björkholm M, Kristinsson SY, Landgren O, Goldin LR. No familial aggregation in chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2013;122(3):459–61.
  29. Landgren O, Goldin LR, Kristinsson SY, Helgadóttir EA, Samuelsson J, Björkholm M. Increased risks of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and myelofibrosis among 24 577 first-degree relatives of 11 039 patients with myeloproliferative neoplasms in Sweden. *Blood [Internet]*. 2008 Sep 15;112(6):2199–204. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/112/6/2199/24812/Increased-risks-of-polycythemia-vera-essential>
  30. Kim DH (Dennis), Lee S-T, Won H-H, Kim S, Kim M-J, Kim H-J, et al. A genome-wide association study identifies novel loci associated with susceptibility to chronic myeloid leukemia. *Blood [Internet]*. 2011 Jun 23;117(25):6906–11. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/117/25/6906/24393/A-genomewide-association-study-identifies-novel>
  31. Goldman JM, Daley GQ. Chronic myeloid leukemia: a brief history. In: *Myeloproliferative Disorders [Internet]*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2007. p. 1–13. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-34506-0\\_1](http://link.springer.com/10.1007/978-3-540-34506-0_1)
  32. Deininger MW. Chronic myeloid leukemia: an historical perspective. *Hematology [Internet]*. 2008 Jan 1;2008(1):418–418. Available from:  
<https://ashpublications.org/hematology/article/2008/1/418/95807/Chronic-Myeloid-Leukemia-An-Historical-Perspective>
  33. Karasawa M, Okamoto K, Maehara T, Tsukamoto N, Morita K, Naruse T, et al. Detection of c-myc oncogene amplification in a CML blastic phase patient with double minute chromosomes. *Leuk Res [Internet]*. 1996 Jan;20(1):85–91. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0145212695001255>
  34. Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2033–5.
  35. Minciocchi VR, Kumar R, Krause DS. Chronic myeloid leukemia: a model disease of the past, present and future. *Cells [Internet]*. 2021 Jan 10;10(1):117. Available from:  
<https://www.mdpi.com/2073-4409/10/1/117>
  36. Mughal TI, Radich JP, Deininger MW, Apperley JF, Hughes TP, Harrison CJ, et al. Chronic myeloid leukemia: reminiscences and dreams. *Haematologica [Internet]*. 2016 May 1;101(5):541–58. Available from:  
<http://www.haematologica.org/cgi/doi/10.3324/haematol.2015.139337>

37. Azad NA, Shah ZA, Pandith AA, Rasool R, Jeelani S. Real-time quantitative PCR: a reliable molecular diagnostic and follow-up tool for ‘minimal residual disease’ assessment in chronic myeloid leukemia. *Biosci Rep* [Internet]. 2018 Oct 31;38(5). Available from: <https://portlandpress.com/bioscirep/article/38/5/BSR20180974/87677/Real-time-quantitative-PCR-a-reliable-molecular>
38. Jagannathan-Bogdan M, Zon LI. Hematopoiesis. *Development* [Internet]. 2013 Jun 15;140(12):2463–7. Available from: <https://journals.biologists.com/dev/article/140/12/2463/45708/Hematopoiesis>
39. Orkin SH, Zon LI. Hematopoiesis: an evolving paradigm for stem cell biology. *Cell* [Internet]. 2008 Feb;132(4):631–44. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867408001256>
40. Hoffbrand A., Paul AM. *Fundamentos em hematologia de Hoffbrand*. 7th ed. Porto Alegre: Artmed; 2018.
41. Turgeon ML. *Clinical hematology: theory and procedures*. 6th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2018.
42. Torres-Barrera P, Mayani H, Chávez-González A. Understanding the hematopoietic microenvironment in chronic myeloid leukemia: a concise review. *Curr Res Transl Med* [Internet]. 2021 Jul 1;69(3):103295. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2452318621000210>
43. Doulatov S, Notta F, Laurenti E, Dick JE. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell* [Internet]. 2012 Feb 3;10(2):120–36. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1934590912000082>
44. Wu Q, Zhang J, Lucas D. Anatomy of hematopoiesis and local microenvironments in the bone marrow. Where to? *Front Immunol* [Internet]. 2021 Nov 11;12(November):1–7. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.768439/full>
45. Comazzetto S, Shen B, Morrison SJ. Niches that regulate stem cells and hematopoiesis in adult bone marrow. *Dev Cell* [Internet]. 2021 Jul 12;56(13):1848–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1534580721004780>
46. Thapa B, Fazal S, Parsi M, Rogers HJ. Myeloproliferative Neoplasms. [Updated 2022 Aug 8]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19472396>
47. Zhu H-Q, Gao F-H. Regulatory molecules and corresponding processes of BCR-ABL protein degradation. *J Cancer* [Internet]. 2019;10(11):2488–500. Available from: <http://www.jcancer.org/v10p2488.htm>
48. Amin H, Ahmed S. Characteristics of BCR-ABL gene variants in patients of chronic myeloid leukemia. *Open Med*. 2021 Jan 1;16(1):904–12.
49. Faderl S, Kantarjian HM. Leucemia mieloide crônica e outras neoplasias mieloproliferativas [Internet]. *ACP Medicine*. 2010 [cited 2023 Jul 21]. p. 1–9. Available from: [https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5758/leucemia\\_mieloide\\_cronica\\_e\\_outras\\_neoplasias\\_mieloproliferativas.htm](https://www.medicinanet.com.br/conteudos/acp-medicine/5758/leucemia_mieloide_cronica_e_outras_neoplasias_mieloproliferativas.htm)
50. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O’Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of

- chronic myeloid leukemia. Epstein FH, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Jul 15;341(3):164–72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJM199907153410306>
51. McCann SR. Chronic myeloid leukaemia : a paradigm for malignancy or just a strange disease? *Sultan Qaboos Univ Med J* [Internet]. 2012 Nov;12(4):422–8. Available from: <http://site.ebrary.com/lib/almanhal/docDetail.action?docID=10870947&p00=10870947>
  52. Rychter A, Jerzmanowski P, Hołub A, Specht-Szwoch Z, Kalinowska V, Tęgowska U, et al. Treatment adherence in chronic myeloid leukaemia patients receiving tyrosine kinase inhibitors. *Med Oncol* [Internet]. 2017 Jun 25;34(6):104. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12032-017-0958-6>
  53. Senapati J, Sasaki K, Issa GC, Lipton JH, Radich JP, Jabbour E, et al. Management of chronic myeloid leukemia in 2023 – common ground and common sense. *Blood Cancer J* [Internet]. 2023 Apr 24;13(1):58. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41408-023-00823-9>
  54. Deininger MW, Shah NP, Altman JK, Berman E, Bhatia R, Bhatnagar B, et al. Chronic myeloid leukemia, version 2.2021. Vol. 18, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2020. p. 1385–415.
  55. Quintás-Cardama A, Cortes J. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia. *Blood* [Internet]. 2009 Feb 19;113(8):1619–30. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/113/8/1619/26037/Molecular-biology-of-bcrabl1positive-chronic>
  56. Thompson PA, Kantarjian HM, Cortes JE. Diagnosis and treatment of chronic myeloid leukemia in 2015. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2015 Oct 1;90(10):1440–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0025619615006710>
  57. Aladağ E, Haznedaroğlu İC. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turkish J Med Sci*. 2019;49(1):1–10.
  58. Haznedaroğlu İC, Kuzu I, İlhan O. WHO 2016 definition of chronic myeloid leukemia and tyrosine kinase inhibitors. *Turkish J Hematol*. 2020;37(1):42–7.
  59. Khoury JD, Solary E, Ablu O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization classification of haematolymphoid tumours: myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms. *Leukemia* [Internet]. 2022 Jul 22;36(7):1703–19. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-022-01613-1>
  60. Yohannan B, George B. B-lymphoid blast phase–chronic myeloid leukemia: current therapeutics. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Oct 5;23(19):11836. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/19/11836>
  61. Pfirrmann M, Clark RE, Prejzner W, Lauseker M, Baccarani M, Saussele S, et al. The EUTOS long-term survival (ELTS) score is superior to the Sokal score for predicting survival in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(8):2138–49.
  62. Aijaz J, Junaid N, Asif Naveed M, Maab R. Risk stratification of chronic myeloid leukemia according to different prognostic scores. *Cureus*. 2020 Mar 20;
  63. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa writing committee for the collaborative CML prognostic factors project group [Internet]. 1998. Available from:

- <https://academic.oup.com/jnci/article/90/11/850/916627>
64. Millot F, Guilhot J, Suttorp M, Güneş AM, Sedlacek P, De Bont E, et al. Prognostic discrimination based on the EUTOS long-term survival score within the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia in children and adolescents. *Haematologica* [Internet]. 2017 Oct 30;102(10):1704–8. Available from: <http://www.haematologica.org/lookup/doi/10.3324/haematol.2017.170035>
  65. Smith G, Apperley J, Milojkovic D, Cross NCP, Foroni L, Byrne J, et al. A British Society for Haematology guideline on the diagnosis and management of chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2020;191(2):171–93.
  66. Hehlmann R. The new eln recommendations for treating cml. Vol. 9, *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–15.
  67. Swerdlow S, Campo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. WHO. 2016;2(4).
  68. Hagop Kantarjian Terry L Smith Kenneth B McCredie Michael J Keating Ronald S Walters Moshe Talpaz Jeane P Hester Geert Bligham BM, Gehan E, Freireich EJ. Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood*. 1985 Dec;66(6):1326–35.
  69. Molica M, Abruzzese E, Breccia M. Prognostic significance of transcript-type BCR-ABL1 in chronic myeloid leukemia. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2020 Aug 29;12(1):e2020062. Available from: <http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2020.062>
  70. Crisà E, Nicolosi M, Ferri V, Favini C, Gaidano G, Patriarca A. Atypical chronic myeloid leukemia: where are we now? *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):1–17.
  71. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Kvasnicka HM, Vannucchi AM, Guglielmelli P, et al. The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* [Internet]. 2018;8(2):15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41408-018-0054-y>
  72. Boi-Doku Pepra-Ameyaw N, Ghunney WK, Baafi Ampofo E, Olayemi E. Chronic eosinophilic leukemia presenting as cardiac failure. *Case Rep Hematol*. 2022 Dec 16;2022:1–5.
  73. Itzykson R, Duchmann M, Lucas N, Solary E. CMML: clinical and molecular aspects. Vol. 105, *International Journal of Hematology*. Springer Tokyo; 2017. p. 711–9.
  74. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Vol. 127, *Blood*. American Society of Hematology; 2016. p. 2391–405.
  75. Eden RE, Coviello JM. Chronic Myelogenous Leukemia. [Updated 2023 Jan 16]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531459/>
  76. Suttorp M, Millot F, Sembill S, Deutsch H, Metzler M. Definition, epidemiology, pathophysiology, and essential criteria for diagnosis of pediatric chronic myeloid leukemia. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Feb 14;13(4):798. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/4/798>
  77. Kockerols CCB, Geelen I, Levin M-D, Janssen JJWM, Dinmohamed AG,

- Hoogendoorn M, et al. The use of hydroxyurea pretreatment in chronic myeloid leukemia in the current tyrosine kinase inhibitor era. *Haematologica* [Internet]. 2022 Mar 31;107(8):1940–3. Available from: <https://haematologica.org/article/view/haematol.2021.280501>
78. Rinaldi I, Winston K. Chronic Myeloid Leukemia, from Pathophysiology to Treatment-Free Remission: A Narrative Literature Review. Vol. 14, *Journal of Blood Medicine*. Dove Medical Press Ltd; 2023. p. 261–77.
  79. Castagnetti F, Gugliotta G, Soverini S, Baccarani M, Rosti G. Current treatment approaches in CML. *HemaSphere*. 2019 Jun 1;3(S2):54–6.
  80. García-Gutiérrez V, Breccia M, Jabbour E, Mauro M, Cortes JE. A clinician perspective on the treatment of chronic myeloid leukemia in the chronic phase. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2022 Dec 11;15(1):90. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-022-01309-0>
  81. Narlı Özdemir Z, Kılıçaslan NA, Yılmaz M, Eşkazan AE. Guidelines for the treatment of chronic myeloid leukemia from the NCCN and ELN: differences and similarities. Vol. 117, *International Journal of Hematology*. Springer; 2023. p. 3–15.
  82. Sacha T. Imatinib in chronic myeloid leukemia: an overview. *Mediterr J Hematol Infect Dis* [Internet]. 2013 Dec 31;6(1):e2014007. Available from: <http://www.mjhid.org/index.php/mjhid/article/view/2014.007>
  83. Deininger M, O’Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, Hochhaus A, Hughes TP, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood* [Internet]. 2009 Nov 20 [cited 2023 Jul 21];114(22):1126–1126. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.V114.22.1126.1126>
  84. Breccia M, Alimena G. Second-generation tyrosine kinase inhibitors (Tki) as salvage therapy for resistant or intolerant patients to prior TKIs. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014;6(1).
  85. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boqué C, et al. Final 5-Year study results of DASISION: the dasatinib versus imatinib study in treatment-naïve chronic myeloid leukemia patients trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016 Jul 10;34(20):2333–40. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2015.64.8899>
  86. Pophali PA, Patnaik MM. The Role of New Tyrosine Kinase Inhibitors in Chronic Myeloid Leukemia. 2016;22(1).
  87. Varallo-Rodriguez C, Freyer CW, Ontiveros EP, Griffiths EA, Wang ES, Wetzler M. Bosutinib for the treatment of Philadelphia chromosome-positive leukemias. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2015;3(5):599–608.
  88. Cortes JE, Gambacorti-passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim D, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia : Results From the Randomized BFORE Trial. 2019;36(3).
  89. Cortes JE, Kim D, Pinilla-ibarz J, Coutre PD, Paquette R, Chuah C, et al. Copyright © 2018 American Society of Hematology. 2018;
  90. Réa D, Mauro MJ, Boquimpani C, Minami Y, Lomaia E, Voloshin S, et al. A phase 3,

- open-label, randomized study of asciminib, a STAMP inhibitor, vs bosutinib in CML after 2 or more prior TKIs. *Blood* [Internet]. 2021 Nov 25 [cited 2023 Jul 21];138(21):2031–41. Available from: <https://dx.doi.org/10.1182/blood.2020009984>
91. Moradi F, Babashah S, Sadeghizadeh M, Jalili A, Hajifathali A, Roshandel E. Signaling pathways involved in chronic myeloid leukemia pathogenesis: the importance of targeting musashi2-numb signaling to eradicate leukemia stem cells. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;22(6):581–9.
  92. Bavaro L, Martelli M, Cavo M, Soverini S. Mechanisms of Disease Progression and Resistance to Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in Chronic Myeloid Leukemia : An Update. 2019;1–23.
  93. Cortes J, Quintás-Cardama A, Kantarjian HM. Monitoring molecular response in chronic myeloid leukemia. *Cancer* [Internet]. 2011 Mar 15;117(6):1113–22. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.25527>
  94. Zabriskie MS, Eide CA, Tantravahi SK, Vellore NA, Estrada J, Nicolini FE, et al. BCR-ABL1 Compound Mutations Combining Key Kinase Domain Positions Confer Clinical Resistance to Ponatinib in Ph Chromosome-Positive Leukemia. *Cancer Cell.* 2014;26(3):428–42.
  95. Braun TP, Eide CA, Druker BJ. Response and resistance to BCR-ABL1-targeted therapies. *Cancer Cell* [Internet]. 2020 Apr;37(4):530–42. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153561082030146X>
  96. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Vol. 122, *Blood*. American Society of Hematology; 2013. p. 872–84.
  97. Guru Murthy GS. How i manage patients with chronic myeloid leukemia (CML): perspectives from clinical practice. *Blood Lymphat Cancer Targets Ther* [Internet]. 2022 Mar;Volume 12(March):1–6. Available from: <https://www.dovepress.com/how-i-manage-patients-with-chronic-myeloid-leukemia-cml-perspectives-f-peer-reviewed-fulltext-article-BLCTT>
  98. Hehlmann R, Lauseker M, Saußebe S, Pffirmann M, Krause S, Kolb HJ, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *P Schafhausen* [Internet]. 2017;31:2398–406. Available from: [www.nature.com/leu](http://www.nature.com/leu)
  99. Soverini S, Bassan R, Lion T. Treatment and monitoring of Philadelphia chromosome-positive leukemia patients: recent advances and remaining challenges. *J Hematol Oncol* [Internet]. 2019 Dec 23;12(1):39. Available from: <https://jhoonline.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13045-019-0729-2>
  100. Kim Y, Go T-H, Jang J, Lee JB, Lim ST, Shim KY, et al. Survival impact of adherence to tyrosine kinase inhibitor in chronic myeloid leukemia. *Korean J Intern Med* [Internet]. 2021 Nov 1;36(6):1450–8. Available from: <http://kjim.org/journal/view.php?doi=10.3904/kjim.2021.158>
  101. Haddad FG, Sasaki K, Issa GC, Garcia-Manero G, Ravandi F, Kadia T, et al. Treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia following the discontinuation of tyrosine kinase inhibitors. *Am J Hematol* [Internet]. 2022 Jul

- 7;97(7):856–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.26550>
102. Mahon FX, Boquimpani C, Kim DW, Benyamini N, Clementino NCD, Shuvaev V, et al. Treatment-free remission after second-line nilotinib treatment in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase results from a single-group, phase 2, open-label study. *Ann Intern Med*. 2018 Apr 3;168(7):461–70.
  103. Ross DM, Masszi T, Gómez Casares MT, Hellmann A, Stentoft J, Conneally E, et al. Durable treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase following frontline nilotinib: 96-week update of the ENESTfreedom study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018 May 1;144(5):945–54.
  104. Hughes TP, Clementino NCD, Fominykh M, Lipton JH, Turkina AG, Moiraghi EB, et al. Long-term treatment-free remission in patients with chronic myeloid leukemia after second-line nilotinib: ENESTop 5-year update. *Leuk* 2021 356 [Internet]. 2021 May 12 [cited 2023 Jul 21];35(6):1631–42. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-021-01260-y>
  105. Boquimpani C, Seguro FS, Magalhães GHR, Pinto ILS, Bendit I, Bortolini JAP, et al. Brazilian chronic myeloid leukemia working group recommendations for discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia in clinical practice. *Hematol Transfus Cell Ther* [Internet]. 2022 Jul 1;44(3):402–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2531137922000505>
  106. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-term outcomes of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Mar 9;376(10):917–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1609324>
  107. Cortes J, Pavlovsky C, Saußebe S. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet* [Internet]. 2021 Nov 20;398(10314):1914–26. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621012046>
  108. Iriyama N. Chronic myeloid leukemia : the cutting - edge evidence and things we should know. *Int J Hematol* [Internet]. 2023;117(1):1–2. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12185-022-03511-9>
  109. Etienne G, Guilhot J, Rea D, Rigal-Huguet F, Nicolini F, Charbonnier A, et al. Long-term follow-up of the french stop imatinib (STIM1) study in patients with chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* [Internet]. 2017 Jan 20;35(3):298–305. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.68.2914>
  110. Kantarjian HM, Hughes TP, Larson RA, Kim D-W, Issaragrisil S, le Coutre P, et al. Long-term outcomes with frontline nilotinib versus imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 10-year analysis. *Leukemia* [Internet]. 2021 Feb 7;35(2):440–53. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41375-020-01111-2>
  111. García-tuñón I, Hernández-sánchez M, Ordoñez JL. The CRISPR / Cas9 system efficiently reverts the tumorigenic ability of BCR / ABL in vitro and in a xenograft model of chronic myeloid leukemia. 2017;8(16):26027–40.






RC: resposta citogenética ; RCC: resposta citogenética completa ; RCP : reposta citogenética parcial ; FC: falha citogenética ; RMM: resposta molecular maior; RMP: resposta molecular profunda ; RMm : resposta molecular menor 2 logs ; R: resistência; PRH: perda de resposta hematológica; PRC: perda de resposta citogenética; PRC: perda de resposta molecular

**TEMPO TRATAMENTO COM IMATINIBE:** \_\_\_\_\_  
**TROCA PRA 2ª LINHA MOTIVO:** ( ) INTOLERÂNCIA / TOXICIDADE \_\_\_\_\_  
 ( ) FALHA POR REFRAATARIEDADE / RESISTÊNCIA  
 ( ) PERDA DE RESPOSTA: \_\_\_\_\_ ( ) Não adesão ( )Evolução da doença ( )FA ( ) CB

**ITK 2ª linha :** ( ) NILOTINIBE ( ) DASATINIBE

**DATA DE INÍCIO:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**TOXICIDADE HEMATOLÓGICA:** anemia, neutropenia, plaquetopenia com / sem hemorragia

**TOXICIDADE NÃO HEMATOLÓGICA:** Cefaléia , edema periorbitário, retenção hídrica , câimbras , mialgia, artralgia, náuseas/ vômitos/ diarreia , exantema ou rash cutâneo, hiperglicemia, dislipidemia, hepatotoxicidade, pancreatite , distúrbio eletrolítico, derrame pleural pancreatite, distúrbio eletrolítico, derrame pleural , nefrotoxicidade , prolongamento do intervalo QT, derrame pericárdico, edema pulmonar, hipertensão pulmonar , ICC.

REINÍCIOS DO ITK	TOXICIDADE	N DE DIAS DE INTERRUPÇÃO

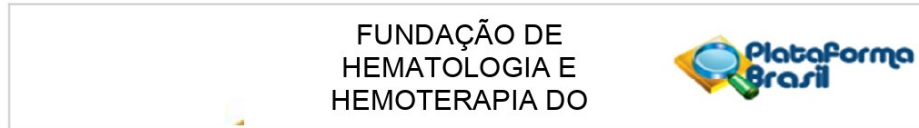
**MONITORAMENTO CITOGÊNÉTICO( Ph) E MOLECULAR:**

DATA	RESULTADO	TEMPO DE TRATAMENTO (meses)	OBS	RESPOSTA

**ITK 3ª linha:** ( ) NILOTINIBE ( ) DASATINIBE

**DATA DE INÍCIO:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

## ANEXO II: Parecer circunstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** RESPOSTA MOLECULAR DOS PACIENTES COM LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA EM USO DE INIBIDORES DE TIROSINOQUINASE NA FUNDAÇÃO HEMOAM

**Pesquisador:** ROSANGELA SANTOS DE ABREU

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 44346821.8.0000.0009

**Instituição Proponente:** Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

**Patrocinador Principal:** Fundação de Hematologia e Hemoterapia do Amazonas - HEMOAM

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.632.515

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo do tipo observacional, retrospectivo, transversal, e descritivo o qual será realizado com dados de pacientes diagnosticados com Leucemia Mielóide Crônica (LMC), atendidos na FHEMOAM, localizada na cidade de Manaus-AM.

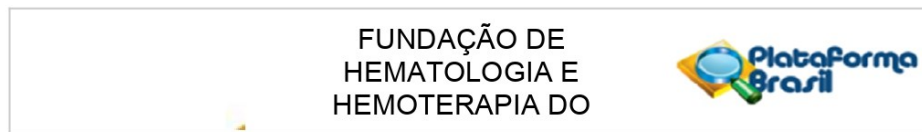
Serão estudados retrospectivamente os prontuários de pacientes com diagnóstico de LMC em uso de Inibidor de Tirosinoquinase, independente da linha de tratamento, por um período de pelo menos 2 anos, independente de idade ou gênero, que possuam os transcritos Bcr- Abl obtidos pela técnica de q-PCR, realizados entre 6 e 12 meses, 18 e 23 meses e após 24 meses do início do tratamento. Estima-se um número de amostra de aproximadamente 200 pacientes em uso de imatinibe, dasatinibe e nilotinibe.

Os dados sócio demográficos (idade e gênero), clínicos (fase da doença) e laboratoriais (cariótipo e BCR-ABL1) serão obtidos a partir dos prontuários os quais ficam disponíveis no Sistema de Atendimento Médicos e Estatísticos (SAME) e pelo Sistema de Prontuário Eletrônico (iDOCTOR).

#### Objetivo da Pesquisa:

Objetivo geral: - Demonstrar o perfil de resposta molecular dos pacientes com LMC em fase crônica de doença, diagnosticados e tratados com inibidores de tirosinoquinase e monitorados por meio do q-PCR na FHEMOAM.

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br



Continuação do Parecer: 4.632.515

Objetivos específicos: - Identificar o perfil de resposta molecular maior e completa dos pacientes nas três linhas de tratamento.

- Selecionar o grupo de resposta molecular maior e completa mantida por 2 anos ou mais e com possível benefício de interrupção da droga.
- Avaliar o percentual de pacientes em alerta na monitorização clínico-laboratorial e proporcionar intervenção precoce da troca do inibidor.
- Detectar os pacientes em falha terapêutica correlacionando-as com os fatores desencadeantes e adequação de conduta.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

RISCOS: Existe possibilidade de quebra de sigilo pelo acesso dos dados por pessoas não participantes da pesquisa. Mas os pesquisadores tomarão todas as medidas necessárias para prevenir esse risco.

BENEFÍCIOS: Essa pesquisa contribuirá com os médicos no aprimoramento da monitorização da doença beneficiando os pacientes que terão um acompanhamento mais sistematizado e de melhores resultados. Aos participantes desta pesquisa proporcionará o conhecimento do perfil de resposta molecular dos pacientes com LMC tratados na FHEMOAM.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Projeto de relevância científica e exequível dentro do cronograma proposto.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Todos os termos de apresentação obrigatória atendem a legislação ética vigente.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O projeto não apresenta pendências e, portanto, não há impedimento ético para o início da sua execução.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O projeto é importante para demonstrar o perfil de resposta molecular dos pacientes com LMC em fase crônica de doença, diagnosticados e tratados com inibidores de tirosinoquinase e monitorados por meio do q-PCR na FHEMOAM, sendo viável do ponto de vista ético e de acordo com a Res. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Diante do exposto esse CEP julga APROVADO. Salvo melhor juízo é o parecer.

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.632.515

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1706291.pdf	04/03/2021 12:02:24		Aceito
Folha de Rosto	folha_de_rosto_assinada_Hemoam.pdf	04/03/2021 12:01:57	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Outros	Curriculum_vitae.pdf	03/03/2021 21:01:54	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	anuencia_same.pdf	03/03/2021 20:59:00	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Outros	TCUD.pdf	03/03/2021 20:41:09	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Termo_anuencia_HEMOAM.pdf	28/02/2021 15:18:14	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_detalhado_Investigador.pdf	21/02/2021 17:43:01	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	21/02/2021 17:27:43	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Cronograma	Cronograma_pesquisa_LMC.pdf	21/02/2021 17:26:22	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Brochura Pesquisa	Brochura_pesquisa_LMC.pdf	21/02/2021 17:23:50	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_coorientadora.pdf	21/02/2021 16:55:31	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_orientadora.pdf	21/02/2021 16:55:11	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Anuencia_pesquisadora.pdf	21/02/2021 16:54:52	ROSANGELA SANTOS DE ABREU	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** cep@hemoam.am.gov.br

FUNDAÇÃO DE  
HEMATOLOGIA E  
HEMOTERAPIA DO



Continuação do Parecer: 4.632.515

MANAUS, 06 de Abril de 2021

---

Assinado por:  
**SONIA REJANE DE SENNA FRANTZ**  
(Coordenador(a))

**Endereço:** Av. Constantino Nery, 4397, Bloco A, Sala do CEP-HEMOAM (sala 13)  
**Bairro:** Chapada **CEP:** 69.050-002  
**UF:** AM **Município:** MANAUS  
**Telefone:** (92)3655-0114 **Fax:** (92)3655-0112 **E-mail:** csp@hemoam.am.gov.br