

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC) – FATORES QUE INFLUENCIAM AS RESPOSTAS TERAPÊUTICAS EM PACIENTES TRATADOS COM MESILATO IMATINIBE

Antônia Alves Neta<sup>1</sup>  
Dara Rayanne da Silva Guedes<sup>2</sup>  
Ebertiane Maria de Souza<sup>3</sup>  
Thamara Rodrigues de Melo<sup>4</sup>

### INTRODUÇÃO

O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima que para cada ano do biênio 2018/2019, sejam diagnosticados 5.940 casos novos de leucemia em homens e 4.860 em mulheres. Cerca de 15% dos novos casos de leucemia são de Leucemia Mieloide Crônica (LMC) (INCA, 2018). Com uma incidência anual de 1-2 em um milhão, a Leucemia Mielóide Crônica (LMC) Ph (+) é uma doença de células-tronco hematopoiéticas clonais que faz com que células neoplásicas mieloides se desenvolvam fora de controle (ALADAĞ; HAZNEDAROĞLU, 2019, p.1). A incidência relativa de segundas neoplasias gerais na LMC é ligeiramente superior à da população geral, com aumento mínimo no excesso de risco absoluto (SASAKI et al., 2019).

A informação sobre o tipo de transcrito BCR-ABL1 no diagnóstico é crucial para monitorar com precisão a resposta molecular dos pacientes durante ou após Terapia com inibidores de tirosina quinase (TKI), pois muitos pacientes desenvolvem resistência às drogas devido ao aparecimento da mutação de gatekeeper de BCR-ABL, T315I (MÖBIUS et al., 2019; UCHIHARA, TAGO, FUNAKOSHI-TAGO, 2019). Têm uma eficácia notável no tratamento da LMC, o inibidor de Bcr-Abl, o imatinib, e outros inibidores da tirosina quinase de segunda geração, como o Dasatinib e o Nilotinib (YEAH et al., 2017).

A maioria dos pacientes receberam Imatinibe como tratamento de primeira linha correspondendo a 87,6%, podendo ter uma remissão hematológica e remissão citogenética durante o tratamento (YU et al., 2019; SILUÉ et al., 2019). As anormalidades citogenéticas adicionais estão relacionadas a um risco aumentado de falha no tratamento, progressão da leucemia e diminuição da sobrevida (MORALES-CHACÓN et al., 2019).

Diante do exposto, no intuito de auxiliar os profissionais da área de saúde na realização dos métodos de triagem para fins diagnósticos e tratamento da LMC, o objetivo principal é abordar a LMC e seus fatores principais que influenciam os pacientes tratados com Mesilato Imatinibe através dos achados na literatura.

### METODOLOGIA

<sup>1</sup> Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, [Toinhaingrid89@gmail.com](mailto:Toinhaingrid89@gmail.com);

<sup>2</sup> Graduanda do Curso de biomedicina da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, [dararaymedicina@gmail.com](mailto:dararaymedicina@gmail.com);

<sup>3</sup> Graduanda do Curso de Farmácia da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, [bertysouza@gmail.com](mailto:bertysouza@gmail.com);

<sup>4</sup> Docente da Faculdade de Ciências Médicas de Campina Grande-PB, Centro Universitário-Unifacisa, [th.rmelo@outlook.com](mailto:th.rmelo@outlook.com);

A pesquisa constitui uma revisão de caráter bibliográfico, descritiva e exploratória. O principal descritor utilizado “Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive” (Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva). Os artigos de idiomas português, espanhol e inglês na base escolhida o PubMed disponível no *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Os critérios de inclusão: após a leitura do título e do resumo dos artigos, selecionou ao medicamento Inibidor de Tirosina Quinase (TKI), o Mesilato Imatinibe tanto isolado ou em combinação, relacionado aos fatores que influenciam o tratamento na LMC, constitui 13 artigos no período de 2017-2019, e os critérios de exclusão foram artigos que tratavam de outros medicamentos isolados.

A pesquisa bibliográfica é explicada por Gil (2008) como uma ampliação de estudo por meio de material já formado, basicamente publicado em livros ou artigos científicos e utiliza fontes informacionais variadas para fundamentar suas bases. A pesquisa também se caracteriza por exploratória, uma vez que, tem por finalidade possibilitar maior adequação com o problema, deixando-o mais compreensível ou elaborando outras possibilidades (GIL, 2008). De acordo com Piovesan, Temperini (1995, p.4), a pesquisa exploratória ou estudo exploratório, tem por objetivo conhecer a variável de estudo tal como se apresenta, seu significado e o contexto onde ela se insere.

## DESENVOLVIMENTO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa crônica que geralmente se apresenta com contagens elevadas de leucócitos, tipicamente com predominância de neutrófilos, e esplenomegalia maciça (HASEYAMA; TAKEDA; KUMANO, 2018; DHAR et al., 2019). A leucemia mielóide crônica da infância (LMMC) é uma doença maligna da hiperplasia anormal dos granulócitos de condição relativamente rara, sendo responsável por 2,0% a 3,0% dos casos de leucemia infantil (JIN et al., 2018). A presença do gene de fusão BCR-ABL1 resultante de uma translocação recíproca do cromossomo t(9;22) (q34;q11.2), o cromossomo Filadélfia (Ph), ela ocorre em algumas células cancerígenas, resultando na expressão de proteínas de fusão oncogênicas aberrantes como BCR-ABL, é considerada a marca molecular da LMC (ACAR; UZ, 2018; SHIBATA et al., 2019; UZOMA et al., 2019).

A prevalência de ocorrência desta translocação foi correlacionada nos estágios avançados da doença (CHANDRAN et al., 2019). Os demais casos (2-10%) apresentam translocação variante, e mais raramente (~ 1%) está presente um rearranjo críptico que pode ser detectado por análise de Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH) em paciente com LMC e cariótipo Ph-negativo (Masked Ph) (ACAR; UZ, 2018).

Terapias direcionadas com anticorpos monoclonais têm sido cada vez mais incorporadas ao tratamento de neoplasias hematológicas linfóides e mielóides (TU; LAVALLEE; LECHLEIDER, 2011). Os inibidores da tirosina quinase ABL, tais como o Imatinib e o Dasatinib, exibem efeitos terapêuticos notáveis, porém a emergência da resistência atualmente a fármacos dificulta a terapia a longo prazo durante o tratamento (SHIBATA et al., 2019).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

### Fatores que influenciam os pacientes tratados com TKI (Mesilato Imatinibe)

O Mesilato de imatinibe (MI) tornou-se a primeira opção terapêutica para a fase crônica da LMC. Em um estudo, Bonifacio et al. (2018) mostraram que a mudança em pacientes que receberam Imatinibe de marca para o Imatinibe genérico parece ser eficaz e segura, apesar de alguns pacientes apresentarem efeitos colaterais após a troca. A resposta molecular precoce aos 3 meses de tratamento ocorreu 71% dos pacientes recém-diagnosticados com LMC positivo para cromossomo Filadélfia que receberam Imatinib, porém a resposta foi menor em relação Radotinibe (KWAK et al., 2017).

Os pacientes recém-diagnosticados com leucemia mielóide crônica de fase crônica recebendo bosutinibe ou imatinibe podem preservar ou melhorar a qualidade de vida relacionada à saúde durante o tratamento, no entanto, a eficácia clínica foi superior com o bosutinibe (CORTES et al., 2019). Entretanto, a ingestão de imatinibe e dasatinibe aumentou os níveis de Trombopoietina (TPO) nesses pacientes, ou seja, nenhum deste tratamento inibe a produção de TPO (HAMADA et al., 2018).

O co-tratamento de neferina e imatinibe diminuiu significativamente a expressão da proteína BCR-ABL, assim a neferina pode ser um composto natural promissor com efeito sinérgico para potencializar o imatinibe em pacientes com LMC (ZHANG et al., 2019). Os resultados deste estudo, Alves et al. (2019) sugerem uma alternativa para pacientes resistentes e sensíveis ao MI, a Everolimus, pois este induz a morte celular em células de LMC, com baixa citotoxicidade para células normais, a exemplo dos linfócitos.

A leucopenia e / ou trombocitopenia grave foram eventos adversos comuns durante a terapia com TKI e os eventos podem afetar o curso clínico quando administrados a longo prazo (YU et al., 2019; ALADAĞ; HAZNEDAROĞLU, 2019). A Hepatomegalia; febre; dor óssea; linfadenopatias; condição geral ruim, índice Sokal elevado, eosinofilia e blastose circulante foram mais frequentes no grupo com anormalidades citogenéticas adicionais tratadas com MI (SILUÉ et al., 2019). A segunda taxa de declínio do transcrito BCR-ABL1 entre o 3° e 6° mês poderia identificar eficientemente pacientes com maior risco de eventos e ajudar os médicos a lidar com pacientes com LMC em fase crônica tratados com MI ou seus genéricos (DULUCQ et al., 2019, p. 8).

O Imatinibe a longo prazo resulta em um declínio contínuo parcialmente reversível da função renal com da Taxa de Filtração Glomerular (TFG) média significativamente baixa e na diminuição dos níveis de hemoglobina (SAKURAI et al., 2019). Neste estudo, Lino, Yamamoto, Sakamoto, (2019), os motivos para descontinuação do tratamento com TKI em pacientes com LMC foram derrame pleural; solicitações de resposta molecular profunda prolongada; doença cardíaca isquêmica, anemia e problemas econômicos; disfunção renal; e hipercalcemia, diarreia, demência, asma e desejo de engravidar. Neste estudo, Kurosawa et al. (2018), a principal razão para a mudança do imatinibe por inibidores de tirosina quinase de segunda geração (2G-TKIs) foi a má resposta, seguida pela intolerância, com a principal razão para esses últimos serem os eventos musculoesqueléticos.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em face do exposto, o MI de acordo com os resultados tem eficácia clínica reduzida, mas em combinação com outros fármacos pode potencializar seu efeito, e existem alternativas para pacientes resistentes e sensíveis a esse medicamento, como os Inibidores de Tirosina Quinase de 2 Geração. Inúmeros eventos adversos nos sistemas hematopoiético, renal, respiratório e esquelético foram relatados, sobretudo naqueles pacientes com variantes anormais adicionais. Ademais vários fatores foram encontrados para descontinuação desse tratamento em pacientes com LMC. Segure-se estudos randomizados que acompanhem e

analisem os fatores que influenciam os pacientes tratados com TKI, notadamente o MI, para o bom prognóstico a médio-longo prazo.

**Palavras-chave:** Toxicidade, Tratamento farmacológico, Cromossomo Filadélfia, Tirosina Quinase.

## REFERÊNCIAS

ACAR, K; UZ, B. A chronic myeloid leukemia case with a variant translocation t(11;22) (q23;q11.2): masked Philadelphia or simple variant translocation?. *Pan Afr Med J.* v. 30, n. 161.p. 1-4. 2018

ALVES, R. et al. Everolimus in combination with Imatinib overcomes resistance in Chronic myeloid leukaemia. *Med Oncol.* V. 36, n. 30, p. 1-10. 2019.

ALADAĞ, E.; HAZNEDAROĞLU, İ.C. Current perspectives for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Turk J Med Sci.* v. 49, n. 1, p. 1-10. 2019.

BONIFACIO, M. et al. Safety and efficacy of switching from branded to generic imatinib in chronic phase chronic myeloid leukemia patients treated in Italy. *Leuk Res.* V. 74, p. 75-79. 2018.

CHANDRAN, R. K. et al. Genomic amplification of BCR-ABL1 fusion gene and its impact on the disease progression mechanism in patients with chronic myelogenous leukemia. *Gene.* V. 686, p. 85-91. 2019.

CORTES, J. E. et al. Patient-reported outcomes in the phase 3 BFORE trial of bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *J Cancer Res Clin Oncol.* V. 145, n. 6, p. 1589-1599. 2019.

DÍAZ, N. Metáforas sobre la leucemia en los discursos científicos, en los mediáticos y en las narrativas personales. Tesis doctoral. Madrid. 2012.

DHAR, J. et al. Priapism as a Debut Presentation of Chronic Myeloid Leukemia. *J Coll Physicians Surg PaK.* V. 29, n. 1, p. 78-80. 2019.

DULUCQ, S. et al. Impact of second decline rate of BCR-ABL1 transcript on clinical outcome of chronic phase chronic myeloid leukemia patients on imatinib first-line. *Ann Hematol.* V. 98, n. 5, p.1159-1168. 2019.

GIL, A. C. Métodos e técnicas de pesquisa social. 6 ed. São Paulo: Atlas S.A, 2008.

HASEYAMA Y; TAKEDA Y; KUMANO K. [Chronic myeloid leukemia presenting with marked eosinophilia]. *Rinsho Ketsueki.* V. 59, n. 12, p. 2594-2599. 2018.

HAMADA, T. et al. Thrombopoietin Levels During Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy for Chronic Myeloid Leukemia. *Clin Drug Investig.* V. 38, n. 9, p. 813-818, 2018.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). MINISTÉRIO DA SAÚDE. 2018. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/>. Acesso em: 16/07/2019.



INCA. Disponível em:

<http://www.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/subtipos> acesso em: 20 de jun. 2019.

INCA. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/2018>. Acessado em: 16 de junho de 2019.

JIN, M. et al. Chronic myeloid leukemia extramedullary blast crisis presenting as central nervous system leukemia: A case report. **Medicine (Baltimore)**. V. 97, n. 45, p. 1-5. 2018.

KUROSAWA, H. et al. Sequential use of second-generation tyrosine kinase inhibitors following imatinib therapy in pediatric chronic myeloid leukemia: A report from the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. **Pediatr Blood Cancer**. V. 65, n. 12, p. 1-8. 2018.

KWAK, J. Y. et al. Phase III Clinical Trial (RERISE study) Results of Efficacy and Safety of Radotinib Compared with Imatinib in Newly Diagnosed Chronic Phase Chronic Myeloid Leukemia. **Clin Cancer Res**. V. 23, n. 23, p. 7180-7188. 2017.

LINO, M; YAMAMOTO, T.; SAKAMOTO, Y. Outcomes of unplanned tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with chronic myeloid leukemia: retrospective analysis of real-world experience in a single institution. **Hematology**. V. 24, n. 1, p. 355-361. 2019.

MÖBIUS, S. et al. Results of the European survey on the assessment of deep molecular response in chronic phase CML patients during tyrosine kinase inhibitor therapy (EUREKA registry). **J Cancer Res Clin Oncol**. V. 145, n. 6, p. 1645-1650. 2019.

MORALES-CHACÓN, K. et al. Impact of Additional Cytogenetic Abnormalities on the Clinical Behavior of Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Report on a Latin American Population. **Clin Lymphoma Myeloma Leuk**. pii: S2152-2650(19)30005-9. 2019.

PIOVESAN, A; TEMPORINI, E. R. Pesquisa exploratória: procedimento metodológico para o estudo de fatores humanos no campo da saúde pública. **Rev. Saúde pública**, v. 29, n.4, p. 318-325, 1995.

SASAKI, K et al. Incidence of second malignancies in patients with chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitors. **Int J Hematol**. V. 109, n. 5, p. 545-552. 2019.

SAKURAI, M. et al. Renal dysfunction and anemia associated with long-term imatinib treatment in patients with chronic myelogenous leukemia. **Int J Hematol**. V. 109, n. 3, p. 292-298. 2019.

SHIBATA, N. et al. Development of a Potent Protein Degradator against Oncogenic BCR-ABL Protein. **Chem Pharm Bull (Tokyo)**. V. 67, n. 3, p. 165-172. 2019.

SILUÉ, D. A. et al. Pre-therapeutic and evolutive characteristics of patients suffering from chronic myeloid leukemia, in Abidjan, Ivory Coast. **Bull Cancer**. V. 106, n. 6, p. 550-559. 2019.

SOSSELA, F. R.; ZOPPAS, B. C. A.; WEBER, L. P. <http://www.rbac.org.br/artigos/leucemia-mieloide-cronica-aspectos-clinicos-diagnostico-e-principais-alteracoes-observadas-no-hemograma/>. **RBAC**. 2017. Disponível em: 10.21877/2448-3877.201700543. Acesso em 2019.

TU, X., LAVALLEE, T.; LECHLEIDER, R. CD22 as a target for cancer therapy. *J Exp Ther Oncol*. V. 9, n. 3, p. 241-8. 2011.

UCHIHARA, Y; TAGO, K; FUNAKOSHI-TAGO, M. The mechanisms of taxodione-induced apoptosis in BCR-ABL-positive leukemia cells. *Nihon Yakurigaku Zasshi*. V. 153, n. 4, p. 147-154. 2019.

UZOMA, I. C. et al. Detection of BCR-ABL1 fusion gene transcripts in the saliva of Nigerian patients with chronic myeloid leukemia. *Niger J Clin Pract*. V. 22, n. 1, p. 51-55. 2019.

VASQUEZ PALACIO, G. et al. Detección de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de BCR-ABL1 en pacientes colombianos con leucemia mieloide crónica LMC, resistentes al imatinib. *rev.colomb.cancerol.*, Bogotá, v. 22, n. 1, p. 8-17, Mar. 2018.

YEH, Y. Y. et al. MPT0B002, a novel microtubule inhibitor, downregulates T315I mutant Bcr-Abl and induces apoptosis of imatinib-resistant chronic myeloid leukemia cells. *Invest New Drugs*. V. 35, n. 4, p. 427-435. 2017.

YU, L. et al. Severe hematologic toxicity and its impact on treatment response in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase-inhibitor therapy. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. V.40, n. 4, p. 281-287. 2019.

ZHANG, Y. et al. Neferine in the Lotus Plumule Potentiates the Antitumor Effect of Imatinib in Primary Chronic Myeloid Leukemia Cells In Vitro. *J Food Sci*. V. 84, n. 4, p. 904-910. 2019.