

LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA: TRATAMENTOS EMPREGADOS NAS DIFERENTES FASES DA DOENÇA

CHRONIC MYELOID LEUKEMIA: TREATMENTS EMPLOYED IN THE DIFFERENTS STAGES OF THE ILLNESS

JOICE CRISTINA COSTA VIANNA
ELAN CARDOZO PAES DE ALMEIDA

Universidade do Grande Rio/Instituto de Biociências

Resumo

A leucemia mielóide crônica é uma doença de origem clonal, surgindo em decorrência de anomalia da célula primordial ou indiferenciada (stem-cell) da medula óssea. O clone anômalo originado dessa célula se expande e infiltra o parênquima medular, de modo lento, mas progressivo. A tirosina quinase BCR-ABL, uma proteína gerada pelo cromossomo Philadelphia (Ph), é a responsável pela patogênese da leucemia mielóide crônica. Por ser uma doença de evolução sempre fatal, sendo difícil à eliminação do clone leucêmico (Ph1) com tratamento quimioterápico, a irradiação total do paciente, seguida de transplante de medula óssea compatível, é a forma mais promissora de tratamento curativo da leucemia mielóide crônica. Este trabalho tem por objetivos descrever a patogenia da doença, caracterizar as variáveis utilizadas para classificação, bem como descrever o tratamento instituído para os pacientes nas diferentes fases clínicas da doença.

Palavras-chave: leucemia mielóide crônica; tirosina quinase BCR-ABL; cromossomo Philadelphia (Ph), transplante de medula óssea;

Abstract

The chronic myeloid leukemia is an illness of clonal origin, appearing in anomaly result of the primordial or indifferent cell (stem-cell) of the bone marrow. Anomalous clone originated from this cell expands and infiltrates the parenchyma of the marrow, in slow way, but progressive. The BCR-ABL tyrosine kinase, a product of Philadelphia chromosome, is a protein with central role in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia. For being an illness of always fatal evolution, being difficult to eliminate the leucemic clone (Ph1) with chemotherapy treatment, the total irradiation of the patient, followed of transplant of compatible bone marrow, is the treatment form most promising dressing of the chronic myelogenous leukemia. This work has for objective to describe the pathogenesis of the disease, to characterize the variable used for classification, as well as describing the treatment instituted for the patients in the different clinical phases of the illness.

Keywords: chronic myeloid leukemia; BCR-ABL tyrosine kinase; Philadelphia chromosome (Ph); bone marrow transplantation;

Introdução

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma doença proliferativa do sistema hematopoiético, responsável por 15% a 20% das leucemias. Constitui um tipo de leucemia de exteriorização clínica bastante homogênea que acomete essencialmente adultos de ambos os sexos, no período etário de 25 a 60 anos, com picos de incidência nas quarta e quinta décadas de vida, com um a dois casos em cada 100.000 habitantes. É caracterizada pela expansão clonal de uma célula tronco ("stem cell") primitiva e pluripotente, que tem a capacidade de se diferenciar em células mielóides, monocíticas, megacariocíticas e linfocíticas. Progenitores mielóides se expandem em vários estágios de maturação, são liberados prematuramente no sangue periférico e podem alocar-se em sítios extra medulares. A expansão desordenada das células progenitores mielóides parece ser resultado de alterações na sua capacidade proliferativa e no balanço entre auto-renovação e diferenciação, aumentando o número de células progenitoras e reduzindo o número de células tronco. As células tronco tornam-se parte do compartimento proliferativo, fazendo com que a população de células neoplásicas se expanda exponencialmente na maturação final. Em homeostase, existe um equilíbrio entre proliferação, diferenciação e renovação das células tronco, equilíbrio este que se encontra alterado em pacientes com LMC, devido a uma proliferação e diferenciação aumentada e anormal, relacionada à atividade de tirosina quinase do produto do gene quimérico BCR/ABL, resultante da translocação recíproca de (9; 22) (q34; q11), denominada Cromossomo Philadelphia (Ph), que se apresenta como

marcador da doença e está presente em 90% dos casos (OLIVEIRA, 1988; RUBIN & FARBER, 1990; LORENZI, 1999; BARBOZA *et al.*, 2000; MOTTA, 2002; MELLO, 2004; MONTENEGRO & FRANCO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005).

Revisão de Literatura

Histórico

Os primeiros relatos de pacientes com LMC foram observados quase ao mesmo tempo por dois jovens médicos, John Hugues Bennet em 1945, em Edimburgo, e Robert Virchow em 1958, em Berlim. Apesar de algumas observações terem sido feitas desde 1925 sobre pacientes com aumento de volume de baço e sangue espesso, o marco relevante na descrição surgiu a partir das publicações feitas por estes dois médicos, as quais combinaram detalhes clínicos com post-mortem com detalhes microscópicos, além de noções de fisiopatologia. Em 1847, Virchow utilizou o termo "sangue branco" ou "leukaemie" para descrever a aparência pouco característica do sangue de seu paciente, e inversão da proporção usual de células brancas e vermelhas. Entretanto essa determinação não teve maior aprovação. Bennet, propôs então, o termo leucocitemia, tendo feito uma revisão em um trabalho composto por trinta e sete casos, publicados em uma monografia em Edimburgo, em 1852. Em 1870, a medula óssea passou a ser reconhecida como um importante local de produção de células sanguíneas. Em 1878, o pesquisador alemão Newman, publicou uma nota na qual ele acreditava que a produção de células vermelhas era independente da de células brancas. O passo importante na classificação das leucemias foi a introdução de métodos de coloração a partir de 1879,

por Paul Ehrlich. A partir da identificação do mieloblasto como precursor da série granulocítica em 1900, do intenso uso de esfregaço de uso periférico, e da introdução da coloração com peroxidase, o diferencial dos elementos da LMC ficou mais consistente. Em 1920 já se sabia que a doença cursava com basofilia e trombocitose. Por volta de 1930, tinha-se a impressão de que o aumento dos números de mieloblastos estava relacionado com a morte no final da doença, embora ainda não se falasse em crise blástica. Esta fase dramática foi chamada de "metamorfose" em 1959, um ano antes da descoberta do cromossomo Philadelphia. Praticamente nada se sabia sobre a etiologia da LMC, somente alguns relatos de exposição ao benzeno e à irradiação nos anos 20, até a seqüela hematológica das duas bombas atômicas no Japão. A LMC foi uma das conseqüências daquela catástrofe (MELLO, 2004).

Cromossomo Philadelphia (Ph)

A primeira aberração cromossômica consistente associada com doenças malignas foi o cromossomo Philadelphia (Ph), um cromossomo do grupo G que apresentava uma deficiência de cerca de metade de seu braço longo, e que era encontrado nas células leucêmicas de pacientes com Leucemia Mielóide Crônica. As técnicas de bandeamento revelaram tratar-se, na verdade, de uma translocação recíproca equilibrada entre o 9q e o 22q, a qual estava presente nas células leucêmicas, mas não nas outras células normais do corpo, de cerca de 90% dos pacientes com LMC. Os pontos de quebra foram definidos como 9q34.1 e 22q11.2. Por outro lado, as técnicas de DNA recombinante permitiram a localização de

um oncogene, o c-abl (Abelson murine leukemia virus), no ponto de quebra do 9q. Estes estudos revelaram também que os pontos de quebra no cromossomo 22 sempre ocorrem dentro de uma região de cerca de 6 kb, conhecida como bcr - "break cluster region", ou seja, região de concentração de quebras. Esta região é parte de um gene que codifica uma proteína com função desconhecida. Quando o segmento do 9q é translocado para o 22q, forma-se uma unidade de transcrição híbrida que compreende partes do gene bcr e partes do abl. O gene abl se colocaria sob controle de seqüências promotoras do cromossomo 22, com grande expressão nos linfócitos. Na tradução, origina-se uma proteína que contém uma grande porção da proteína bcr e parte da proteína abl. Essa nova proteína, mais longa que a proteína abl normal, do mesmo modo que a oncoproteína viral codificada pelo gene v-abl, tem atividade citoplasmática de proteína quinase tirosina-específica, só que aumentada, responsável por sua ação oncogênica (MELLO, 2004; MOTTA, 2002; FUNKE, 2005).

Incidência

Raramente a LMC é observada em jovens ou em crianças, também é rara em idades avançadas, logo preferencialmente incide em adultos de ambos os sexos, entre 25 e 60 anos, predominando ligeiramente na quarta e quinta década de vida (OLIVEIRA, 1988; LORENZI, 1999; MOTTA, 2002; MELLO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005). Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em Estimativa de Incidência por câncer no Brasil para o ano de 2006, deverão ocorrer mais de 472 mil casos novos, 234 mil entre os homens e 238 mil entre as mulheres. Dentre esses números, a

cada 100 mil homens 23,78 e a cada 100 mil mulheres, 17,51 evidenciarão algum tipo de Leucemia distribuídos pelas regiões brasileiras. Na região Norte, as Leucemias são mais evidenciadas, a cada 100 mil homens, 3,88 apresentarão novos casos, aparecendo em quarto lugar entre os cinco principais tipos de câncer nesta região para o próximo ano (INCA, 2005).

Etiologia

Nada se conhece com certeza em relação à etiologia das leucemias humanas. Os fatores genéticos têm pequena, mas definida importância na eclosão da leucemia. Assim, o gêmeo univitelino de um paciente leucêmico tem um alto risco de tornar-se também leucêmico. Da mesma forma, a demonstração da alta incidência de leucemias em indivíduos com defeitos cromossômicos congênitos também demonstra a importância do fator genético. Outro fator muito importante no desencadeamento da leucemia é a exposição à radiação ionizante, um fator predisponente que aumenta a incidência de LMC em relação à frequência esperada de uma determinada população. Isto pôde ser detectado em indivíduos expostos à radiação liberada por bombas atômicas de Hiroshima e Nagasaki. Nenhum agente ambiental, agente oncogênico transmissível ou vírus tem sido implicado na sua gênese ou foi detectado como causador da doença. Na maioria dos casos, sua etiologia é desconhecida (OLIVEIRA, 1988; LORENZI, 1999; MELLO, 2004; MONTENEGRO & FRANCO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005).

Patogenia

A proliferação dos granulócitos na LMC é essencialmente similar à observada

em indivíduos normais, e a anormalidade básica da condição é a expansão progressiva da massa total granulocítica. Estudos citogenéticos demonstraram que a anormalidade fundamental da LMC é celular, e que toda a população funcional originada das células indiferenciadas normais é substituída por uma população anormal, caracterizada pela presença de um marcador cromossomal Ph1, também denominado Philadelphia, que tem como consequência molecular desta translocação a geração de uma proteína híbrida BCR-ABL, com atividade tirosina-quinase aumentada, sendo necessária e suficiente para a atividade oncogênica da fase inicial da LMC, e funcionando como a principal patogênese da doença. Este marcador é observado nas três séries mielóides: granulocítica, eritrocítica e trombocitopoiética, mas não é encontrado na série linfocítica ou nos fibroblastos. Tal fato demonstra, de modo inequívoco, que a mutação atingiu a célula primitiva, indiferenciada, que dá origem a estas três diferentes séries, caracterizando a origem clonal da entidade. Os eritrócitos, plaquetas e granulócitos, da LMC, são originados de uma população de células indiferenciadas pluripotentes patológicas, as quais tiveram origem presumivelmente em uma só célula progenitora anormal ("founder cell"). O rearranjo genético BCR estaria ligado à maior capacidade proliferativa dos granulócitos da LMC. Entretanto os defeitos de proliferação dessa leucemia são mais complexos, podendo as células indiferenciadas não apresentarem proliferação aumentada. Ao contrário, grande número dessas células permanecem não proliferantes no ciclo celular. Estas células mostram capacidade de amadurecimento, sendo então responsivas aos fatores estimuladores da diferenciação, alcançam a fase de precursores mais

diferenciadas, sendo que estes, na verdade, apresentam maior capacidade proliferativa. Esta se manifesta por aumento do número de mitoses, resultando na expansão do parênquima granulocítico da medula óssea. As células granulocíticas maduras têm sobrevivência mais longa e este fato, associado ao aumento dos precursores diferenciados, leva ao acúmulo de granulócitos no sangue, medula óssea e em outros órgãos. Através de um mecanismo complexo a proteína BCR-ABL é capaz de interferir com a "morte celular programada" ou apoptose. Este fenômeno é normal para todas as células e permite que as mesmas morram e sejam substituídas por outras. Na LMC, a apoptose é inibida por influência desses genes, BCR-ABL, as células sobrevivem um tempo maior do que o normal, acumulando-se no sangue, medula óssea e outros tecidos. Esses fatos se processam de modo lento, sendo necessários vários anos para que se instale o quadro típico da LMC. Durante esse tempo, os clones de células normais da medula óssea persistem na sua diferenciação normal, mas em determinada fase eles são suplantados em números de células leucêmicas. Há uma hipótese de que a proliferação leucêmica, autônoma, inibe, por um mecanismo de tipo realimentação negativa ("feedback"), a proliferação das células normais, sensíveis e necessitadas de estímulo normal da granulopoietina. As células leucêmicas seriam, pois, insensíveis a este mecanismo, e suas descendentes maduras teriam a capacidade de inibir a proliferação das células normais, estas sim, sensíveis aos mecanismos de controle homeostático (OLIVEIRA, 1988; LORENZI, 1999; BARBOZA, 2000; MELLO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005).

Sintomatologia

Devido à sua lenta progressão, a detecção precoce da LMC raramente acontece. Às vezes, ela é assintomática. Alguns portadores de LMC não apresentam qualquer sinal ou sintoma, e só descobrem sua existência ao receberem o resultado de um exame de sangue, feito por uma outra razão qualquer. Em outros casos, os sintomas e sinais geralmente têm início insidioso e incluem fraqueza, anemia, esplenomegalia progressiva e leucocitose (OLIVEIRA, 1988; LORENZI, 1999; BRASILEIRO FILHO, 2000; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005).

Fases e Sinais clínicos

A doença evolui em três fases. Uma fase crônica, onde ocorre a expansão clonal maciça das células mielóides. O principal achado do exame clínico é a esplenomegalia ou hepatomegalia. Os sintomas típicos apresentados ao diagnóstico são letargia e outros relacionados à anemia e ainda aumento do volume e desconforto abdominal devidos a esplenomegalia; sudorese e perda de peso não são raras, enquanto que febre é menos comum nesta fase, bem como sintomas relacionados à disfunção plaquetária, tais como sangramentos ou trombozes. A característica fundamental dos exames laboratoriais no diagnóstico nesta fase é a leucocitose, com desvio escalonado encontrada no hemograma. Uma parcela dos pacientes pode evoluir para uma fase de maior dificuldade de controle, chamada fase acelerada. Nessa fase, há um aumento ainda maior do baço e aumento das células imaturas, denominados blastos, promielócitos e basófilos na medula óssea

e/ou no sangue periférico. Esta fase é caracterizada por um agravamento de sintomas constitucionais, esplenomegalia progressiva, refratariedade ao tratamento com progressiva leucocitose e/ou trombocitose. Anemia e trombocitopenia são freqüentemente observadas. Entretanto, com o passar do tempo a doença progride para uma leucemia aguda denominada de crise blástica, onde predominam o acúmulo progressivo de células imaturas (mieloblastos e promielócitos) na medula óssea ou no sangue periférico. O diagnóstico da fase aguda ou crise blástica é estabelecido pela presença de um sarcoma granulocítico. A anemia se intensifica, havendo quadro hemorrágico variável em gravidade, febre e queda do estado geral. Cerca de 30% dos pacientes desenvolvem a crise blástica de maneira súbita, diretamente, a partir da fase crônica. Esta fase encerra prognósticos extremamente reservados, apresentando uma resposta precária às diversas manobras terapêuticas (OLIVEIRA, 1988; RUBIN & FARBER, 1990; LORENZI, 1999; BRASILEIRO FILHO, 2000; MELLO, 2004; KUMAR *et al.*, 2005).

Diagnóstico

A LMC é freqüentemente diagnosticada a partir de um exame de sangue simples. O exame pode revelar uma contagem anormalmente elevada de leucócitos, de 50.000 a 1.000.000 de leucócitos por microlitro (o normal é um valor inferior a 11.000). Em amostras de sangue examinadas ao microscópio, são observados leucócitos imaturos, que normalmente são encontrados apenas na medula óssea, em vários estágios de maturação (diferenciação). O número de outros tipos de leucócitos, como os

eosinófilos e basófilos, também aumentam. Além disso, podem existir formas imaturas de eritrócitos. São necessários exames que analisem os cromossomos ou porções dos mesmos para o estabelecimento do diagnóstico. A análise cromossômica dos leucócitos leucêmicos quase sempre revela um rearranjo de cromossomos. Freqüentemente, as células leucêmicas possuem um cromossomo Philadelphia (um cromossomo que tem um fragmento específico de outro cromossomo aderido a ele) e também outros arranjos cromossômicos anormais (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005).

O diagnóstico laboratorial pode ser feito de modos distintos: 1) Hemograma: mostra leucocitose variável, característica da LMC. 2) Mielograma: mostra hiper celularidade acentuada, com aumento dos precursores granulocíticos. Os precursores eritroblásticos estão relativamente diminuídos e há aumento da série megacariótica com plaquetogênese marcada. Na fase acelerada, nota-se parada de maturação na série branca e, na fase blástica, há infiltração maior ou menor por blastos muito atípicos, de tipo mielóide, raramente de tipo linfóide. 3) Reação Citoquímica da Fosfatase Alcalina nos Neutrófilos: A fosfatase alcalina, presente no citoplasma dos granulócitos maduros, se reduz muito ou desaparece completamente. 4) Dosagem do Acido Úrico no Sangue: há hiperuricemia por excesso de metabolismo protéico. 5) Dosagem da Lactodeidrogenase (LDH): costuma mostrar níveis elevados da enzima no soro. 6) Dosagem da Transcobalamina I e da Vitamina B12: revela níveis aumentados. 7) Biópsia de Medula Óssea: revela hiper celularidade e fibrose medular. A hiper celularidade medular é devida à proliferação exagerada

dos precursores granulocíticos. Há também aumento de megacariócitos. 8) Citogenética - Pela Citogenética Clássica, a LMC pode ser detectada através da presença do cromossomo Philadelphia ou Ph1, o exame é realizado preferencialmente em medula óssea colhida com heparina ou em meio de cultura especial. Alternativamente, pode ser usado o sangue periférico colhido em heparina de forma estéril, mas a sensibilidade é bem menor do que o exame em medula óssea. Pela Citogenética Molecular, a LMC pode ser detectada pela presença do gene quimérico BCR/ABL. O exame utiliza DNA amplificado pela técnica PCR (Reação em Cadeia da Polimerase) e é um método muito sensível para o diagnóstico definitivo da LMC, sendo preferencialmente feito com DNA extraído de sangue periférico (LORENZI, 1999; MELLO, 2004).

Tratamento

Embora a maioria dos tratamentos não cure a doença, eles retardam a sua evolução. Aproximadamente 20 a 30% dos indivíduos com LMC morrem dentro dos dois anos que sucedem o estabelecimento do diagnóstico, e cerca de 25% morrem a cada ano após esse período. Entretanto, muitos indivíduos com esse tipo de leucemia sobrevivem quatro anos ou mais após o diagnóstico, morrendo durante a fase acelerada ou durante uma crise blástica. O principal objetivo do tratamento é a obtenção da resposta hematológica seguida da resposta citogenética. O tratamento da LMC baseia-se no emprego de quimioterápicos capazes de promover mielossupressão. Com isso, ocorre redução da leucocitose, da esplenomegalia e da hepatomegalia (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005).

- Busulfan (BU)

O Busulfan (BU) é um agente alquilante e foi a primeira droga efetiva no controle da LMC, demonstrando uma ação mais seletiva no tecido hematopoiético e, particularmente na serie granulocítica, promovendo a queda dos leucócitos e a redução do baço após 2-4 semanas mas, devido aos seus efeitos tóxicos graves, ele geralmente é utilizado durante períodos mais curtos. (LORENZI, 1999; BARBOZA *et al.*, 2000; CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005; LIMA, 2005).

- Hydroxiuréia (HY)

A hydroxiuréia (HY) foi introduzida no tratamento da LMC na década de 70; é um agente citostático paliativo, que promove o controle da proliferação celular pela inibição da síntese do DNA e que parece não apresentar efeito sobre a via extrínseca da apoptose celular mas, como todo quimioterápico, é capaz de induzir a apoptose celular por meio do estresse celular e da ativação da via intrínseca (mitocondrial) (LORENZI, 1999; BARBOZA *et al.*, 2000; CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005; LIMA, 2005).

- Interferon- α (IFN- α)

O Interferons (IFN) são glicoproteínas produzidas pelas células eucarióticas em respostas a estímulos antigênicos como aqueles que ocorrem em infecções virais e doenças malignas. A descoberta de que os interferons inibiam o crescimento de células normais e malignas no tecido hematopoiético levaram a um estudo utilizando IFN- α . O IFN- α exerce um efeito imunomodulatório e anti-

proliferativo importante sobre as células mononucleares e precursoras (CD34 +) dos pacientes portadores de LMC. Restaura o número de células da resposta imune circulante, promove a ativação de células efetoras (T CD8 e NK) e estimula as células efetoras (T CD8, T CD4 e NK) a secretarem citocinas de padrão Th1 (IL-2 e IFN- α). O IFN- α possui um papel chave no impedimento do escape do clone maligno à resposta imune, exercendo-o por meio de dois mecanismos de ação complementares, a citorredução (antiproliferativa e potencialização da apoptose) e a capacidade de potencializar a resposta imune, mediada pelas células T e NK. O IFN- α aumenta a sobrevida em até 2 anos e ainda pode reduzir o número de células Ph positivas. (LORENZI, 1999; BARBOZA *et al.*, 2000; CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005; LIMA, 2005).

- Mesilato de imatinibe (Glivec®)

Um progresso dramático no tratamento da LMC foi conquistado com o surgimento do inibidor da tirosina quinase BCR/ABL, mesilato de imatinib, que bloqueia diferentes vias de sinalização celular que estavam ativadas por esta proteína. A tirosina quinase se liga ao ATP e transfere fosfato do ATP para resíduos de tirosinas em proteínas específicas, essas proteínas agora fosforiladas, tornam-se responsáveis por toda uma série de etapas que levam aos efeitos fisiopatológicos observados na LMC. Por esta razão, se a ligação do ATP com essa tirosina quinase for bloqueada, toda a série de etapa envolvida também será bloqueada. Esse mecanismo foi essencial para o desenvolvimento de uma terapia efetiva e seletiva para LMC. O mesilato de imatinib modula diferentes proteínas anti e pró-

apoptóticas pertencentes às vias extrínseca e intrínseca da apoptose celular. O imatinib induz altas taxas de resposta citogenética e molecular completas em pacientes com LMC em fase crônica e acelerada. O mesilato de imatinib apresenta respostas hematológicas (normalização dos exames de sangue) e citogenéticas (desaparecimento da translocação 9:22) em torno de 75% dos pacientes, somente demonstradas anteriormente com o transplante de medula óssea (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005; KUMAR *et al.*, 2005; LIMA, 2005).

- Transplante alogênico de medula óssea (TMOalo)

A única modalidade terapêutica considerada curativa é o TMO, cujo sucesso depende de múltiplos fatores que incluem a idade, a fase da doença e a histocompatibilidade entre o doador e o receptor. O TMOalo visa à erradicação dos clones malignos dos pacientes e a restauração da sua hematopoiese normal por meio da infusão de células-tronco da medula óssea de um doador normal. O potencial curativo do TMOalo de células tronco parece ser dependente de um efeito imunológico da doença do enxerto contra o hospedeiro, sendo bem demonstrado esse mecanismo nas infusões de linfócitos que induzem a nova remissão, pacientes que recaíram após TMOalo na LMC. Nesse contexto, é extremamente importante que ocorra a reação do enxerto contra a leucemia, ou seja, uma resposta imune das células imunocompetentes do doador contra as células leucêmicas do receptor. Dessa forma, o transplante de medula óssea e o mesilato de imatinib se tornaram hoje as principais alternativas terapêuticas aos pacientes com

LMC. Ambos funcionam melhor nas fases mais precoces da doença, diminuindo sua eficiência à medida que a leucemia progride para as fases acelerada e blástica. A LMC é uma doença de evolução sempre fatal, sendo difícil conseguir a eliminação do clone leucêmico (Ph1) com o tratamento quimioterápico. A irradiação total do paciente, seguida de transplante de medula óssea compatível, é a forma mais promissora de tratamento curativo da doença. Este procedimento surte melhor resultado quando feito logo após o diagnóstico, estando o paciente na fase crônica e sem esplenomegalia muito acentuada. Na fase acelerada ou blástica, os resultados são piores (CARVALHO *et al.*, 2004; MELLO, 2004; SOUZA & PAGANANO, 2004; BERGANTINI *et al.*, 2005; FUNKE *et al.*, 2005; KUMAR *et al.*, 2005; LIMA, 2005).

Considerações Finais

A LMC é uma doença resultante de uma série progressiva de eventos genéticos, que ocorrem em um único clone de células, devido à alterações em um certo número de genes específicos, os oncogenes, e que resultam na perda do controle de seu desenvolvimento. Ao final da década de 70, pouco ou nada tinha a se fazer quando um paciente recebia o diagnóstico de LMC. Após um controle da leucocitose e da plaquetose por alguns anos com Bulsofan e Hidroxiurea, a agudização era certa e absolutamente resistente à quimioterapia. Este relato começou a mudar quando o IFN- α , o qual levava o desaparecimento do cromossomo Ph em alguns pacientes, mostrou que a resposta citogenética estava relacionada com a sobrevida. Mais tarde ficou claro que o transplante de medula óssea alogênico (TMOalo) ainda que acompanhado de altas taxas de morbidade e mortalidade, podia

induzir altas taxas de remissão, inclusive molecular, falando-se pela primeira vez em cura da doença. A história da LMC começou a mudar quando os primeiros resultados pré-clínicos do imatinib já demonstravam a eficácia deste novo agente. Rapidamente aprovado e com altas taxas de respostas citogenéticas, o imatinib tornou-se a primeira opção terapêutica para a LMC. Por isso é possível considerar que o hoje o melhor tratamento para os pacientes sem doador aparentado é o imatinib como primeira linha, em doses mais altas, e que o transplante de medula óssea alogênico (TMOalo) tem sido considerado o único tratamento curativo para LMC; provavelmente 65% dos pacientes transplantados com medula de doador relacionado e completamente compatível vão ser curados.

Bibliografia

- BARBOZA, P. L. SOUZA, J. M., SIMÕES, F. V. *et al.* **Análise dos Transcritos da Translocação t(9; 22) em Leucemia Mielóide Crônica.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Maio/Agosto 2000; Vol. 22(2): 89-98. ISSN 1516-8484
- BERGANTINI, A.P.F.; CASTRO, F.A; SOUZA, A.M *et al.* **Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter., Jun 2005, vol.27, no.2, p.120-125. ISSN 1516-8484
- BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo **Patologia Geral.** 6 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2000. 1328 p. cap. 8.
- CARVALHO, P.V.B.; SOUZA, C.A.; LOURENCO, G.J. *et al.* **Transplante autólogo de células progenitoras em fase crônica precoce da Leucemia**

mielóide crônica. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., out./dez. 2004, vol.26, no.4, p.256-262. ISSN 1516-8484.

FUNKE, V.A.M.; MEDEIRO, C.R.; LIMA, D.H. *et al.* **Tratamento de Leucemia Mielóide Crônica com Imatinibe mesilato: estudo de 98 casos.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Outubro/Dezembro 2005; Vol 27 (3):159-165. ISSN 1516-8484

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER. **Estimativa de Incidência por câncer no Brasil para 2006.** Disponível em <www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=1794> Acessado em: 23 nov. 2005.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; COTRAN, R.S. *et al.* **Robbins & Cotran, Patologia: Bases patológicas das doenças.** 7 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, c2005. 1592 p. cap. 14

LIMA, M. **Imatinibe Mesilato no Brasil.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, Outubro/Dezembro 2005, Vol 27(3): 153-158. ISSN 1516-8484

LORENZI, T. F. **Manual de Hematologia: Propedêutica e clínica.** 2 ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1999. 641 p. cap.4

MELLO, M. C. R. **Avaliação da resposta clínica e citogenética em portadores de leucemia mielóide crônica, tratados com inibidor da tirosina quinase (imatinib).** São Paulo, 2004. Disponível em <www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5136/tde-11082005-150129/> Acessado em: 10 set. 2005.

MONTENEGRO, M.R.; FRANCO, M. **Patologia: processos gerais.** 4 ed. São Paulo: Atheneu, 2004. 320 p. cap. 13

MOTTA, M.C.M. . Rio de Janeiro. 2002. Disponível em <www.ioh.medstudents.com.br> Acessado em: 10 set. 2005.

OLIVEIRA, H.P. **Hematologia Clínica.** 3 ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 1988. 609 p. cap. 14 e 16

RUBIN, E.; FARBER, J. L. **Patologia.** Rio de Janeiro: Interlivros, 1990.1381 p. cap.5 e 20

SOUZA, C.A.; PAGANANO, K. **Os desafios no tratamento da Leucemia Mielóide Crônica na era do mesilato de Imatinib.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia Outubro/Dezembro 2004; Vol 26 (4): 282-284. ISSN 1516-8484

Recebido em / Received: Agosto de 2006
Aceito em/ Accepted: Novembro de 2006