

Amanda Pifano Soares Ferreira

**Análise da resposta molecular aos 3 e 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica acompanhados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Ciências Médicas

Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmico e da Hemostasia

Orientador: Professor Dr. Israel Bendit

São Paulo

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Amanda Pifano Soares

Análise da resposta molecular aos 3 e 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica acompanhados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo / Amanda Pifano Soares Ferreira -- São Paulo, 2021.

Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Distúrbios do Crescimento Celular, Hemodinâmicos e da Hemostasia

Orientador: Israel Bendit.

Descritores: 1.Leucemia mieloide de fase crônica 2.Mesilato de imatinibe 3.Respostas moleculares 4.Sobrevida

USP/FM/DBD-179/21

Responsável: Erialva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica.

## AGRADECIMENTO

Ao orientador, Dr Israel Bendit, e à FM-USP/SP pela oportunidade e por todo o conhecimento adquirido durante a minha formação como hematologista e durante a pós-graduação.

À minha família e aos meus amigos pelo apoio, ajuda e compreensão dos muitos momentos de ausência. Parafraseando Guimarães Rosa, “quem elegeu a busca, não pode recusar a travessia”. Sem vocês, essa travessia não faria o menor sentido!

Ao estatístico do trabalho, que não apenas abraçou o meu projeto, como também vibrou com cada passo e resultado. Obrigada Tio Miltão!

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

### 1. INTRODUÇÃO

### 2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Leucemia mieloide crônica

2.2 Fisiopatologia

2.3 Epidemiologia

2.4 Manifestações clínicas

2.5 Diagnóstico

2.6 Escores de risco

2.7 Métodos de avaliação de resposta

2.7.1 Citogenética

2.7.2 PCR-RT *BCR-ABL1*

2.8 Critérios de resposta

2.8.1 Resposta hematológica completa

2.8.2 Resposta citogenética

2.8.3 Resposta molecular

2.8.4 Recaída

2.9 Diretrizes de avaliação de resposta

2.10 Marcos do tratamento e desfechos correlacionados

2.11 Tratamento

2.11.1 Inibidores de tirosina quinase

2.11.2 Mesilato de imatinibe

2.11.3 Dasatinibe

2.11.4 Nilotinibe

2.11.5 Bosutinibe

2.11.6 Ponatinibe

2.11.7 Considerações para a escolha do ITQ de primeira linha

2.11.8 Transplante alogênico de medula óssea

2.12 Suspensão do tratamento em LMC

2.13 Tipos de transcrito *BCR-ABL1* e resposta ao tratamento

2.14 A LMC no Brasil

3. OBJETIVOS

4. MÉTODOS E CASUÍSTICA

5. RESULTADOS

6. DISCUSSÃO

7. CONCLUSÃO

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACA: anormalidades cromossômicas adicionais

ATP: nucleotídeo trifosfato de adenosina

EDTA: ácido etilenodiaminotetracético

ELN 2013: European Leukemia Net 2013

ELTS: EUTOS Long-Term Survival

ESMO: Sociedade Europeia de Medicina e Oncologia

FISH: hibridação in situ com fluorescência

HC-FMUSP-SP: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

INF- $\alpha$ : interferon-alfa

IS: escala internacional

ITQ(s): inibidor(es) de tirosina quinase

LMC: leucemia mieloide crônica

LMC-CB: leucemia mieloide crônica crise blástica

LMC-FA: leucemia mieloide crônica fase acelerada

LMC-FC: leucemia mieloide crônica fase crônica

MI: mesilato de imatinibe

MO: medula óssea

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

OMS: Organização Mundial de Saúde

PCR-RT: reação em cadeia da polimerase associada à transcriptase reversa em tempo real

Ph: Philadelphia

qRT-PCR: reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real

RCC: resposta citogenética completa

RCm: resposta citogenética menor

RCM: resposta citogenética maior

RCP: resposta citogenética parcial

RLT: remissão livre de tratamento

RMM: Resposta molecular maior

RMP: Resposta molecular precoce



RM2.0: resposta molecular 2: 1%

RM4.0: resposta molecular 4: 0,01%

RM4.5: resposta molecular 4.5: 0,0032%

RM5.0: resposta molecular 5: 0,001%

SG: sobrevida global

SLE: sobrevida livre de eventos

SLF: sobrevida livre de falência

SLP: sobrevida livre de progressão

SP: sangue periférico

SUS: Sistema Único de Saúde

TdT: desoxinucleotidil-transferase terminal

TMOalo: transplante alogênico de medula óssea

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Critérios diagnósticos de LMC fase acelerada (LMC-FA) .....	8
Tabela 2: Critérios diagnósticos de LMC crise blástica (LMC-CB) .....	9
Tabela 3: Escores de risco prognóstico em pacientes recém-diagnosticados com LMC .....	11
Tabela 4: Critérios de resposta terapêutica pelo ELN 2013 <sup>29</sup> .....	20
Tabela 5: Critérios de resposta terapêutica pelo ELN 2020 <sup>31</sup> .....	20
Tabela 6: Critérios de resposta terapêutica pelo NCCN <sup>42</sup> .....	21
Tabela 7: Critérios de resposta terapêutica pelo ESMO <sup>23</sup> .....	21
Tabela 8. Características epidemiológicas, moleculares e do tratamento dos pacientes com LMC-FC (HC-FMUSP-SP) .....	45
Tabela 8. Características epidemiológicas, moleculares e do tratamento dos pacientes com LMC-FC (HC-FMUSP-SP) – continuação .....	46
Tabela 9: Monitoramento do qRT-PCR <i>BCR-ABL1</i> aos 3, 6, 12 e 18 meses ...	47
Tabela 10. Comparação entre as respostas moleculares obtidas aos 3 e 6 meses com as respostas moleculares alcançadas aos 12, 18 meses, RM4.0 e RM4.5 .....	49
Tabela 11. Comparação entre as quebras do transcrito <i>BCR-ABL1</i> com as respostas moleculares obtidas aos 3, 6, 12 e 18 meses .....	54
Tabela 12. Taxa de troca para ITQ de segunda geração de acordo com as respostas moleculares obtidas aos 3 e 6 meses .....	90
Tabela 13. Comparação entre o motivo de troca para a segunda linha de tratamento (resistência e intolerância) e respostas moleculares alcançadas ...	95
Tabela 14. Comparação entre os resultados do estudo e os principais ensaios clínicos randomizados com uso de MI primeira linha .....	103

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo de laudo do resultado do exame <i>BCR-ABL1</i> .....	14
Figura 2: Correlação da resposta molecular com a carga de células leucêmicas .....	15
Figura 3. Algoritmo da amostra populacional do estudo .....	41
Figura 4. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 3 meses de tratamento com mesilato de imatinibe .....	50
Figura 5. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 3 meses de tratamento com mesilato de imatinibe .....	51
Figura 6. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe.....	52
Figura 7. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe .....	53
Figura 8. Comparação das incidências cumulativas de RMM para os transcritos <i>BCR-ABL1</i> dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe .....	55
Figura 9. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 para os transcritos <i>BCR-ABL1</i> dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe .....	56
Figura 10. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 para os transcritos <i>BCR-ABL1</i> dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe .....	57
Figura 11. Incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 com o uso exclusivo de mesilato de imatinibe .....	58
Figura 12. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento .....	60
Figura 13. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento .....	61

Figura 14. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento .....	62
Figura 15. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento .....	63
Figura 16. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento .....	64
Figura 17. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento .....	65
Figura 18. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento .....	66
Figura 19. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento .....	67
Figura 20. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento .....	68
Figura 21. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 18 meses de tratamento .....	69
Figura 22. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 18 meses de tratamento .....	70
Figura 23. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 18 meses de tratamento .....	71
Figura 24. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	72
Figura 25. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	73
Figura 26. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	74
Figura 27. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	75

Figura 28. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	76
Figura 29. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses .....	77
Figura 30. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	78
Figura 31. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	79
Figura 32. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	80
Figura 33. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	81
Figura 34. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	82
Figura 35. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses .....	83
Figura 36. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) .....	84
Figura 37. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) .....	85
Figura 38. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) .....	86
Figura 39. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) .....	87

Figura 40. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) .....	88
Figura 41. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) .....	89
Figura 42. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que não trocaram (uso exclusivo de mesilato de imatinibe) e que trocaram para segunda linha de tratamento .....	91
Figura 43. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que não trocaram (uso exclusivo de mesilato de imatinibe) e que trocaram para segunda linha de tratamento .....	92
Figura 44. Incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 com o ITQ de segunda linha .....	94
Figura 45. SG dos pacientes com LMC-FC .....	96

## LISTA DE GRÁFICOS

Ferreira APS. *Análise da resposta molecular aos 3 e 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe em pacientes com leucemia mieloide crônica acompanhados no Serviço de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica Médica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio mieloproliferativo clonal, no qual ocorre uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , resultando no cromossomo Philadelphia (Ph). Após a introdução do tratamento com mesilato de imatinibe (MI) em 2000, a história natural da doença se modificou, tornando-se então uma doença cronicamente tratável com expectativa de vida semelhante à da população geral. Os dados obtidos sobre o tratamento com os inibidores de tirosina quinase (ITQs) são de ensaios clínicos randomizados. É importante estabelecer se esses resultados podem ser reproduzidos de uma forma mais generalizada ou se é necessária cautela ao extrapolar os dados para a população geral com LMC. Objetivos: Comparar as respostas moleculares obtidas durante o tratamento da leucemia mieloide crônica fase crônica (LMC-FC) com MI em primeira linha em pacientes não inseridos em estudos clínicos e correlacioná-las com as respostas obtidas em ensaios clínicos publicados na literatura médica. Métodos e casuística: Entre janeiro de 2007 e janeiro de 2017, 227 pacientes recém-diagnosticados com LMC-FC foram acompanhados no serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP-SP) e fizeram uso de MI primeira linha como tratamento. Trata-se de um estudo observacional, não controlado, não randomizado, retrospectivo e unicêntrico, no qual os pacientes foram monitorizados laboratorialmente os níveis séricos do transcrito *BCR-ABL1* pelo método da reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) a cada três meses no primeiro ano de tratamento ou até alcançarem resposta molecular maior (RMM). Os pacientes foram categorizados de acordo com a obtenção das respostas preconizadas aos 3, 6 e 12 meses: ótima, “alarme” e falência (European Leukemia Net 2013 - ELN 2013<sup>2</sup>). A última atualização dos dados foi em junho de 2019. Resultados: A mediana de início



do uso de MI foi 1,7 meses. Dentre os pacientes que iniciaram o tratamento com MI, 60,3% (137/227) mantiveram o tratamento, enquanto 39,7% (90/227) trocaram para tratamento de segunda linha. As respostas moleculares precoces (RMP) aos 3 e 6 meses e a RMM aos 12 meses atingidas pelos pacientes com LMC-FC tratados com MI foram respectivamente: 74,2% (164/221), 65% (134/206) e 56,5% (105/186). O tempo mediano para atingir a RMM com MI foi de 9 meses (variação: 5,9 – 13,8) e o tempo mediano de seguimento foi de 7,3 anos (variação: 4,3 – 10,2). As respostas moleculares RMM (resposta molecular maior -  $\leq 0,1\%$ ), RM4.0 (resposta molecular  $\log_4$  -  $\leq 0,01\%$ ) e RM4.5 (resposta molecular  $\log_{4.5}$  -  $\leq 0,0032\%$ ) encontradas nesse intervalo de tempo foram: 89,8% (123/137) e 67,2% (92/137) e 51,1% (70/137) dos pacientes, respectivamente. A sobrevida global (SG), a sobrevida livre de progressão (SLP) e a sobrevida livre de eventos (SLE) dos pacientes que utilizaram exclusivamente MI foram de foram 91%, 91% e 85,1%, respectivamente. Conclusão: Avaliações da eficácia e segurança do MI no mundo real são escassas e a análise do tratamento da LMC-FC na prática clínica contém informações importantes. Os resultados apresentados por esta coorte de pacientes brasileiros são similares àqueles descritos em estudos prospectivos e randomizados, demonstrando que o MI ainda é uma excelente opção terapêutica. Porém, é um retrato da condição local e deve-se ter cautela ao extrapolá-los.

**Descritores:** Leucemia mieloide de fase crônica; Mesilato de imatinibe; Respostas moleculares; Sobrevida.

Ferreira APS. *Analysis of the molecular response at 3 and 6 months of treatment with imatinib in patients with chronic myeloid leukemia followed up at the Hematology and Hemotherapy Service of the Clinical Medicine Department, Hospital das Clínicas, Medical School, University of São Paulo*. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

Introduction: Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal myeloproliferative disorder, in which there is a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , resulting in the Philadelphia (Ph) chromosome. After introduction of treatment with imatinib mesylate (MI) in 2000, the natural history of the disease changed, with a life expectancy similar to that of the general population. The data obtained on treatment with tyrosine kinase inhibitors (ITKs) are from clinical trials. It is essential to establish whether the results can be reproduced in a more generalized way or if caution is need when extrapolating the data to the general population with CML. Objectives: Compare the molecular responses obtained during MI first-line treatment in patients with CML chronic phase (CP) in patients not included in clinical studies and correlate them with the responses in clinical trials published in the medical literature. Methods and casuistics: Between January 2007 and January 2017, 227 newly diagnosed patients with CML-CP were followed up at the Hematology Service of the Faculty of Medicine of the University of São Paulo (FM-USP/SP) and used imatinib first line as a treatment. The present study is an observational, uncontrolled, non-randomized, retrospective, and single-center study in which patients were evaluated with *BCR-ABL1* transcript using the quantitative polymerase chain reaction method in real time (qRT-PCR) every three months in the first year of treatment or until they achieved a major molecular response (MMR). Patients were categorizing according to obtaining the recommended responses at 3, 6, and 12 months: optimal, warning, and failure (2013 ELN). The data was last updated in June 2019. Results: The median onset of imatinib use was 1.7 months. Among the patients who started with imatinib, 60.3% (137/227) maintained the treatment, while 39.7% (90/227) switched to second-line treatment. The early molecular responses at 3 and 6 months and MMR at 12 months achieved by patients with CML-CP treated with imatinib were,

respectively, 74.2% (164/221), 65% (134/206), and 56.5% (105/186). The mean time to achieve MMR with imatinib was 9 months (range: 5,9 – 13,8 months) and the median follow-up time was 7,3 years (range: 4,3 – 10,2 years). The molecular responses MMR (major molecular response -  $\leq 0,1\%$ ), RM4.0 (molecular response log4 -  $\leq 0,01\%$ ) and RM4.5 (molecular response log4.5 -  $\leq 0,0032\%$ ) were: 89,8% (123/137) e 67,2% (92/137) e 51,1% (70/137), respectively. The overall survival (OS), progression-free survival (PFS) and event-free survival (EFS) of the patients who used imatinib exclusively were: 91%, 91% e 85,1%, respectively. Conclusion: Assessments of the effectiveness and safety of imatinib in the real world are scarce and the analysis of the treatment of CML-CP in clinical practice contains essential information. The results presented by this cohort of Brazilian patients are similar to those described in prospective and randomized studies, demonstrating that imatinib is still an excellent therapeutic option. However, it is a picture of the local condition and care should be taken when extrapolating them.

**Descriptors:** Leukemia myeloid chronic-phase; Imatinib mesylate; Molecular responses; Survival.

## 1 INTRODUÇÃO

A LMC é um distúrbio mieloproliferativo clonal de uma célula-tronco hematopoiética pluripotente, na qual ocorre uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22,  $t(9;22)(q34;q11.2)$ , resultando no cromossomo Ph. Esse cromossomo é responsável pela expressão de uma proteína de fusão anormal com atividade de tirosina quinase alterada denominada *BCR-ABL*.<sup>1,2,3,4,5</sup> Antes do desenvolvimento da terapia alvo com os ITQs, a sobrevida média dos pacientes com LMC era em torno de 5 a 7 anos. Porém, após a introdução do IM em 2000, a mortalidade anual da LMC reduziu de 10 a 20% para 1 a 2%, modificando a taxa de SG em 10 anos de aproximadamente 20% para 80 a 90%.<sup>3,6,7,8,9</sup> Na ausência de tratamento, a LMC é inexoravelmente fatal com uma sobrevida média de 3,2 anos, contudo a sobrevida atual de pacientes recém-diagnosticados se aproxima daquela ajustada para a idade na população geral.<sup>10,11,12</sup>

Existem quatro ITQs aprovados para a terapia de primeira linha em LMC-FC: imatinibe, dasatinibe, nilotinibe e bosutinibe. Ao selecionar um agente para a terapêutica inicial, a escolha de um ITQ deve ser guiado pelas metas finais desejadas, assim como outros fatores: a idade do paciente, a categoria de risco, os custos, a toxicidade, a tolerabilidade e a qualidade de vida.<sup>7,12,13,14,15</sup> Os ITQs de segunda geração produziram maior taxa de respostas precoces, mas até o momento não se demonstrou impacto na sobrevida em longo prazo. Hoje, os principais objetivos do tratamento da LMC é a melhora da saúde e o bem-estar do paciente. A atual consciência da remissão livre de tratamento (RLT) como uma forma segura e uma opção viável resultou em uma mudança nas metas terapêuticas para muitos pacientes.<sup>6</sup>

Os dados obtidos sobre o tratamento com os ITQs são de ensaios clínicos. É importante estabelecer se esses resultados podem ser reproduzidos de uma forma mais generalizada ou se é necessária cautela ao extrapolar os dados para a população geral diagnosticada com LMC.<sup>16</sup>

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Leucemia mieloide crônica

Por muitos anos, a estratégia terapêutica para os pacientes com LMC era baseada em agentes quimioterápicos, como bussulfano e hidroxiureia, sem a eliminação dos clones malignos. Em meados dos anos 70, o transplante alogênico de medula óssea (TMOalo) levou ao desaparecimento do clone Ph-positivo e, na década de 80, a introdução do medicamento interferon-alfa (INF- $\alpha$ ) permitiu alcançar a resposta citogenética completa (RCC), resultando em aumento da sobrevivência a longo prazo, mas não em todos os pacientes.<sup>5</sup> O desenvolvimento de ITQs revolucionou o tratamento da LMC, uma vez que eles interferem potencialmente na interação entre a oncoproteína *BCR-ABL1* e o nucleotídeo trifosfato de adenosina (ATP), bloqueando a proliferação celular do clone-Ph positivo.<sup>6,7,17</sup> Antes do desenvolvimento da terapia alvo com os ITQs, a sobrevida média dos pacientes com LMC era em torno de 5 a 7 anos. Porém, após a introdução do MI em 2000, a mortalidade anual da LMC reduziu de 10 a 20% para 1 a 2%, modificando a taxa de SG em 10 anos de aproximadamente 20% para 80 a 90%.<sup>3,6,7,8,9</sup>

Esse avanço foi alcançado através de um entendimento profundo da patogênese molecular, do desenvolvimento sequencial de ITQs alvo potentes, do monitoramento molecular rigoroso para acesso à resposta terapêutica e do reforço sobre a necessidade de adesão diária à terapia.<sup>7,10</sup> Atualmente, outras gerações de ITQs estão disponíveis, como nilotinibe (Tasigna<sup>R</sup>), dasatinibe (Sprycel<sup>R</sup>), bosutinibe (Bosulif<sup>TM</sup>), ponatinibe (Iclusig<sup>TM</sup>), além de outros potenciais alvos moleculares.<sup>5,18</sup>

Os ITQs modificaram os desfechos, a prevalência da LMC e, conseqüentemente, sua história natural.<sup>8</sup> Um paciente diagnosticado com LMC-FC provavelmente morrerá como resultado de outra condição médica do que da própria leucemia em si.<sup>6,9</sup>

## 2.2 Fisiopatologia

A história da LMC é verdadeiramente marcante, sendo descrita pela primeira vez em 1845 quando foram demonstrados casos de esplenomegalia, anemia e granulocitose maciça. Em 1878, Neumann deduziu que a doença se originava na medula óssea e a denominou como “leucemia mieloide”. Em 1960, um cromossomo anormal denominado Ph foi observado em células da medula óssea de pacientes com LMC. Nas décadas seguintes, ocorreram importantes descobertas para a compreensão da oncogênese: em 1973, Janet Rowley descreveu a translocação cromossômica recíproca t(9;22) e em 1980, descobriu-se a sua correspondência molecular, o rearranjo do gene *BCR-ABL1*. A criação do modelo em camundongo por Georges Daley em 1990 comprovou a importância do oncogene de fusão *BCR-ABL1* no desenvolvimento da leucemia. Durante anos, a LMC foi considerada uma doença modelo em oncologia, visto ter sido a primeira doença humana em que uma anormalidade citogenética específica foi relacionada aos eventos de oncogênese.<sup>5,6,19,20,21,22,23</sup>

A LMC é um distúrbio clonal hematopoético maligno de células-tronco, provocando uma hiperplasia mieloide marcante na medula óssea e um aumento das células mieloides, das células eritróides e das plaquetas em sangue periférico. O cromossomo Ph resulta da transposição do segmento 3' do gene *ABL*, localizado no cromossomo 9q34, para a parte 5' do gene *BCR* no cromossomo 22q11. Dessa forma, dá origem a um gene híbrido *BCR-ABL1* que transcreve um RNA mensageiro (RNAm) quimérico, o qual é traduzido em uma oncoproteína denominada *BCR-ABL1*.<sup>7,9,19,20,24</sup> As proteínas *ABL* são tirosina-quinases não receptoras que fosforilam proteínas através do seu domínio SH1, afetando atividades celulares cruciais, como aumento da proliferação, perda de adesão estromal e resistência à apoptose. Através da perda de elementos de controle, a proteína *BCR-ABL1* é capaz de autofosforilação e sinalização através da interação entre múltiplas vias da cascata do ciclo celular, culminando na divisão celular desregulada na medula óssea.<sup>7,20,24</sup> Entre as várias vias afetadas estão: JAK/STAT (crescimento celular e sobrevivência), PI3K/AKT (crescimento celular, sobrevivência e inibição de apoptose), RAS/MEK (ativação de fatores de transcrição incluindo NF-KB).<sup>5,7,9</sup>

O gene BCR contém quatro grupos de regiões de quebra, denominados maior (M-BCR), menor (m-BCR), micro ( $\mu$ -BCR) e nano (v-BCR). O sequenciamento do gene BCR evidenciou cinco éxons (b1-b5). Os pontos de quebra ocorrem mais comumente entre os éxons e12 e e13 ou entre e13 e e14, que estão presentes na região de quebra maior do gene BCR, gerando 2 transcritos quiméricos diferentes. O ponto de quebra no gene *ABL1* é localizado usualmente entre os éxons a1 e a2. Assim, essas quebras produzem vários rearranjos de *BCR-ABL1*, mais comumente e13a2 e e14a2, que codificam uma proteína de 210-kDa: p210. Em 95% dos casos, a quebra ocorre nessa região, mas em 5% deles, os eventos de translocações alternativas permitem a expressão de ambos os produtos de fusão. Menos frequentemente, a quebra no gene BCR ocorre entre os éxons 1 e 2, na região menor, gerando o transcrito e1a2, o qual codifica uma proteína de 190-kDa (p190), ou entre os éxons 19 e 20, na região micro, produzindo o transcrito e19a2 que codifica uma proteína de 230-kDa (p230).<sup>9,25</sup> O transcrito e13a2 ocorre isoladamente em 40% dos pacientes e o e14a2 ocorre isoladamente ou em conjunto com e13a2 em 59%. Mais raramente, outros transcritos são descritos, e14a3, e1a3, e13a3, e6a2 e e8a2.<sup>6</sup>

Na ausência de tratamento, a LMC segue um curso clínico classicamente trifásico: progride da fase crônica indolente, caracterizada por leucocitose e esplenomegalia e, aproximadamente três a cinco anos após o início da doença, haverá progressão para um período de aumento da instabilidade genética denominada fase acelerada e, enfim, para a transformação terminal, chamada de crise blástica.<sup>8,9,15,20</sup> A maioria dos pacientes com LMC apresenta apenas alterações no cromossomo Ph durante a fase crônica e, à medida que avançam para as fases aceleradas, as células positivas para o cromossomo Ph adquirem novas anormalidades cariotípicas, sendo na maioria das vezes uma segunda cópia do cromossomo Ph, isocromossomo 17q e trissomia dos cromossomos 8 e 19. O aumento da instabilidade genética no clone Ph-positivo facilita o surgimento de subclones com fenótipos altamente malignos. Em um terço dos casos, as crises blásticas possuem morfologia e expressão de marcadores linfoides, tais como desoxinucleotidil-transferase terminal (TdT) ou marcador celular CD10. Os

outros dois terços restantes, possuem fenótipos semelhantes ao da leucemia mieloide aguda e formam um grupo heterogêneo.<sup>5</sup>

### **2.3 Epidemiologia**

A incidência anual de LMC é de 1 a 2 casos por 100.000 pessoas por ano e representa 15% das leucemias em adultos, com uma discreta predominância no sexo masculino, sem grandes diferenças étnicas ou representações geográficas.<sup>7,9,19,26</sup> Embora a idade média de apresentação seja na quinta a sexta década de vida, todas as faixas etárias estão sob risco e a incidência é consideravelmente mais baixa em países com uma população mais jovem. De 12 a 30% dos pacientes têm 60 anos de idade ou mais. De acordo com as estatísticas da Sociedade Americana de Câncer, a idade média ao diagnóstico é 64 anos. A maioria dos casos (85%) é diagnosticada na fase crônica e cerca de metade deles são diagnosticados por exames de rotina.<sup>9</sup>

Devido ao sucesso da terapia em reduzir as taxas de mortalidade, presume-se um aumento considerável da prevalência da LMC.<sup>20,26</sup> Um estudo do MD Anderson Cancer Center demonstrou, com base em estimativas médias, que o platô da prevalência de LMC pode ser alcançado em 2040 com uma prevalência calculada em 35 vezes a incidência. Assim, o número estimado de pacientes com LMC é de aproximadamente 70.000 em 2010, 112.000 em 2020, 144.000 em 2030, 167.000 em 2040 e 181.000 em 2050.<sup>27</sup>

### **2.4 Manifestações clínicas**

A maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica, na qual usualmente o início é insidioso. Aproximadamente 50% dos novos casos diagnosticados são assintomáticos e descobertos quando a contagem leucocitária está anormal em exames de rotina. À apresentação, sintomas comuns incluem fadiga, mal-estar, perda ponderal, sudorese noturna, plenitude abdominal, púrpura, anemia e em metade deles há esplenomegalia palpável.<sup>1</sup> Manifestações raras incluem sangramento (associado a uma baixa contagem de plaquetas e/ou disfunção plaquetária), trombose (associada à trombocitose e/ou



leucocitose acentuada), artrite gotosa (a partir de níveis elevados de ácido úrico), priapismo (geralmente com leucocitose acentuada ou trombocitose), hemorragias retinianas e ulceração do trato gastrointestinal superior (níveis elevados de histamina devido à basofilia). Sintomas relacionados à leucostase, como dispneia, sonolência, perda de coordenação e confusão mental ocorrem quando as células leucêmicas se acumulam nos vasos pulmonares ou cerebrais e são incomuns na LMC-FC, mesmo quando a contagem de glóbulos brancos excede  $100.000/\text{mm}^3$ .<sup>9,19,20</sup>

A LMC fase acelerada (LMC-FA) geralmente se apresenta com sintomas inespecíficos, em que a doença assume agressividade clínica com aumento de blastos circulantes, dificuldade em controlar as contagens sanguíneas, piora da anemia e da esplenomegalia e infiltração celular de órgãos. A LMC crise blástica (LMC-CB) se assemelha à leucemia aguda, quando blastos mielóides ou linfóides se proliferam de forma incontrolável, agravando sintomas constitucionais e apresentando sangramento, febre e infecções.<sup>15,26</sup>

## 2.5 Diagnóstico

A maioria dos casos pode ser diagnosticada pelos achados em sangue periférico e todos os pacientes devem ser submetidos a um exame de medula óssea para estabelecer o diagnóstico, avaliar a porcentagem de blastos e basófilos, além de realizar análise citogenética para confirmar a presença do cromossomo Ph e excluir a evolução clonal, particularmente  $i(17)(q10)$ ,  $del7q$ , e rearranjos  $3q26.2$ , que são associados a um prognóstico relativamente ruim. A biópsia de medula óssea não é mandatória.<sup>7,9,21,26</sup>

Na LMC-FC, o sangue periférico mostra leucocitose secundária a neutrófilos em diversos estágios de maturação, com maiores níveis em mielócitos e segmentados. Basofilia e eosinofilia são comuns. Monocitose absoluta pode estar presente, mas a proporção geralmente é menor do que 3%, exceto em casos raros com a isoforma *BCR-ABL1* p190 que geralmente mimetiza leucemia mielomonocítica crônica. Em apenas 5% dos casos são diagnosticados LMC-FA ou LMC-CB sem fase crônica reconhecida.<sup>7,9,21,26</sup>

A confirmação do diagnóstico é obtida pela identificação do cromossomo Ph, t(9;22)(q34;q11), e/ou pela reação em cadeia da polimerase associada à transcriptase reversa em tempo real (PCR-RT) evidenciando transcritos *BCR-ABL1*, seja em sangue periférico ou em células da medula óssea. O cromossomo Ph geralmente está presente em 100% das metáfases. Noventa por cento dos pacientes possuem t(9;22) típica e 5% têm translocações variantes que podem ser simples (envolvendo o cromossomo 22 e um cromossomo diferente do cromossomo 9) ou complexas (envolvendo um ou mais cromossomos além dos cromossomos 9 e 22). Existem casos em que o cromossomo Ph não pode ser detectado e o diagnóstico depende da confirmação da fusão *BCR-ABL1* por hibridização in situ com fluorescência (FISH) ou por PCR-RT. A técnica FISH é mais sensível que o cariótipo para a detecção da fusão *BCR-ABL1*, enquanto o PCR-RT amplifica a região ao redor da junção entre os genes *BCR* e *ABL1*. O PCR-RT qualitativo é realizado em RNA extraído do sangue periférico ou da medula óssea e identifica o tipo de transcrito, o que é crucial para o posterior monitoramento da resposta molecular ao tratamento instituído.<sup>7,20,28</sup>

Para categorizar as diferentes fases da doença, os dois principais sistemas utilizados são da Organização Mundial de Saúde (OMS) e a diretriz do grupo European Leukemia Net publicado em 2013 (ELN 2013). Quando o paciente não preenche critérios diagnósticos para fase acelerada ou crise blástica, o diagnóstico é de LMC-FC (fase crônica).

Tabela 1: Critérios diagnósticos de LMC fase acelerada (LMC-FA)

<b>ELN 2013</b> <sup>29</sup>	Blastos em sangue periférico (SP) ou medula óssea (MO) 15-29%, ou blastos mais promielócitos em SP ou MO >30%, com blastos <30% Basófilos em SP ≥20% Trombocitopenia persistente não relacionada ao tratamento (<100x10 <sup>9</sup> /L) ACA em células Ph+, rota maior, em tratamento
<b>OMS 2007</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO 10-19% Basófilos em SP ≥20% Trombocitopenia persistente não relacionada ao tratamento (<100x10 <sup>9</sup> /L) ACA em células Ph+, rota maior, em tratamento Trombocitose não responsiva ao tratamento (>1000 x 10 <sup>9</sup> /L) Esplenomegalia e aumento da contagem de glóbulos brancos não responsivos à terapia
<b>OMS 2016</b> <sup>9</sup>	Leucocitose persistente ou aumento não responsivo à terapia (>10 x 10 <sup>9</sup> /L) Blastos em SP ou MO 10-19% Basófilos em SP ≥20% Trombocitopenia persistente não relacionada ao tratamento (<100x10 <sup>9</sup> /L) ACA em células Ph+ ao diagnóstico que incluem anormalidades da rota maior Qualquer nova ACA em células Ph+ que ocorra durante o tratamento Trombocitose não responsiva ao tratamento (>1000 x 10 <sup>9</sup> /L) Esplenomegalia não responsiva à terapia <b>Crítérios de resposta “provisória” aos ITQs</b> Resistência hematológica ao ITQ de primeira linha (ou falência em obter RHC) Qualquer indicação de resistência hematológica, citogenética ou molecular a 2 ITQs sequenciais Ocorrência de 2 ou mais mutações <i>BCR-ABL1</i> durante terapia com ITQ
<b>IBMTR</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO ≥10% Blastos mais promielócitos em SP ou MO ≥20% Basófilos ou eosinófilos em SP ≥20% Anemia ou trombocitopenia não responsivas à Hidroxiureia ou Bussulfano Trombocitose persistente ACA em células Ph+ Esplenomegalia progressiva Mielofibrose
<b>MDACC</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO ≥15% e <30% Blastos mais promielócitos em SP ≥30% Basófilos em SP ou MO ≥20% Trombocitopenia persistente a despeito de tratamento (<100x10 <sup>9</sup> /L) ACA em células Ph+
<b>Sokal</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO ≥5% Basófilos >20% Trombocitose não responsiva ao tratamento (>1000 x 10 <sup>9</sup> /L) Frequentes neutrófilos Pelger-Huet-símile, eritrócitos nucleados, fragmentos de megacariócitos Fibrose medular Anemia ou trombocitopenia não relacionadas ao tratamento Esplenomegalia progressiva Tempo de duplicação dos leucócitos <5 dias Febre de origem desconhecida

Tabela 2: Critérios diagnósticos de LMC crise blástica (LMC-CB)

<b>ELN 2013</b> <sup>29</sup>	Blastos em SP ou MO $\geq 30\%$ Infiltrado de blasto extramedular além do baço
<b>OMS</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO $\geq 30\%$ Infiltrado de blasto extramedular além do baço Clusters de blastos em biopsia de MO
<b>IBMTR</b> <sup>30</sup>	Blastos em SP ou MO $\geq 30\%$ Infiltrado de blasto extramedular

## 2.6 Escores de risco

Em pacientes com LMC-FC é comum o uso de escores de estratificação de risco e a pontuação varia conforme o escore utilizado, sendo eles baseados em características dos pacientes ao diagnóstico e calculados antes do início de qualquer terapia. Os escores de Sokal, Euro-Hasford, EUTOS e EUTOS Long-Term Survival (ELTS) possuem importante valor preditivo, especialmente para desfechos em longo prazo.<sup>4,26,31</sup>

Os sistemas de classificação de risco Sokal e Euro-Hasford foram elaborados antes da introdução dos ITQs e a sobrevivência é o desfecho final para ambos. O escore Sokal foi desenvolvido para pacientes tratados com bulssufano e o escore Euro-Hasford para pacientes tratados com INF- $\alpha$ . Já os escores EUTOS e ELTS, foram criados na era dos ITQs. O escore EUTOS foi introduzido para distinguir probabilidade de RCC aos 18 meses em pacientes tratados com MI e é capaz de identificar dois grupos com diferença significativamente estatística na SG.<sup>8,15</sup> O estudo alemão CML IV foi capaz de produzir um escore adicional, o ELTS, que é baseado nos pacientes do registro original do EUTOS que iniciaram tratamento com MI dentro dos seis meses após o diagnóstico de LMC com o dado adicional do tipo de transcrito *BCR-ABL1*, servindo para a avaliação prospectiva de eficácia anti-leucêmica em longo prazo e SG de pacientes em uso de MI.<sup>6</sup> A pontuação do ELTS utiliza os mesmos dados hematológicos que o Sokal, contudo, a principal diferença está no valor prognóstico negativo da idade, a qual impacta menos em pacientes tratados com ITQ (ELTS) do que em pacientes tratados com quimioterapia convencional (Sokal).<sup>32</sup> Os escores EUTOS e ELTS diferenciam melhor as probabilidades de

óbito por LMC, porém os sistemas Sokal e Hasford continuam sendo as ferramentas recomendadas para informar a seleção do ITQ de primeira linha.<sup>4,13</sup>

Os pacientes com doença de maior risco possuem uma probabilidade menor de alcançar os marcos iniciais de RCC e RMM, e, particularmente, maiores chances de transformação para LMC-FA ou LMC-CB. Essa tendência foi observada nos diferentes estudos, tais como IRIS<sup>3</sup>, DASISION<sup>33</sup>, ENESTnd<sup>34</sup>. No geral, os dados sustentam que os pacientes de baixo risco provavelmente respondam bem a qualquer um dos ITQs aprovados e pacientes em categorias de risco intermediário e alto se beneficiariam mais do tratamento de primeira linha com dasatinibe ou nilotinibe.<sup>6,7,13</sup> O valor prognóstico de anormalidades cromossômicas adicionais (ACA) ao diagnóstico tem sido controverso, embora a aquisição de ACA durante o curso da doença continua a ser um critério para doença de fase acelerada. As ACAs de rota maior (+8, +Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), +19, i(17q), ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11)) se correlacionam com sobrevida inferior, justificando o uso de ITQs de segunda geração. Outros possíveis sinais de alerta são aberrações do cromossomo 3 e fibrose da medula óssea ao diagnóstico. Vários estudos relataram que os pacientes que expressam o transcrito e14a2 alcançam um melhor resultado nas metas terapêuticas, porém o impacto na sobrevida é menos consistente. Atualmente, o melhor biomarcador para avaliação de sobrevivência é a resposta à terapia aos 3, 6 e 12 meses, mas que não está disponível no diagnóstico.<sup>6</sup>

Tabela 3: Escores de risco prognóstico em pacientes recém-diagnosticados com LMC

Sokal <sup>29</sup>	Euro (Hasford) <sup>29</sup>	EUTOS <sup>29</sup>	ELTS <sup>32</sup>
Idade; tamanho do baço em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo; contagem plaquetária; porcentagem de basófilos, eosinófilos e mieloblastos em sangue periférico	Idade; tamanho do baço em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo; contagem plaquetária; porcentagem de basófilos, eosinófilos e mieloblastos em sangue periférico	tamanho do baço em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo; porcentagem de basófilos em sangue periférico	Idade; tamanho do baço em centímetros abaixo do rebordo costal esquerdo; contagem plaquetária; porcentagem de mieloblastos em sangue periférico
Baixo risco, risco intermediário e alto risco	Baixo risco, risco intermediário e alto risco	Baixo risco e alto risco	Baixo risco, risco intermediário e alto risco

## 2.7 Métodos de avaliação de resposta

A monitorização contínua da doença é necessária para determinar a eficácia do tratamento e modificar a estratégia terapêutica no momento certo. Alcançar determinadas respostas dentro de prazos pré-estabelecidos possui significado prognóstico, tanto em termos de duração de resposta ao tratamento, quanto na sobrevida livre de progressão. Ao compreender as bases moleculares da LMC, a monitorização é possível através da avaliação hematológica, da frequência de células Ph-positivas detectada por citogenética e da medida molecular dos transcritos de *BCR-ABL1*.<sup>22</sup>

### 2.7.1 Citogenética

A análise de bandeamento cromossômico das metáfases de células da medula óssea pode ser usada para avaliar o grau de resposta citogenética. Para a definição da resposta é necessária avaliação de pelo menos 20 metáfases, calculando-se a porcentagem de células Ph-positivas.<sup>17</sup> As

definições de resposta citogenética parcial (RCP) e RCC foram propostas durante a era do tratamento com INF- $\alpha$ , o qual foi associado a 10-25% de RCC. Associar a resposta a um marco de tempo específico é uma ferramenta prognóstica e de decisão de estratégia terapêutica. Em pacientes com RCC durável e estável, o grau de resposta molecular pode ser um fator prognóstico menos relevante.<sup>32</sup>

A evolução clonal citogenética é tradicionalmente considerada como impressão digital da progressão em várias etapas da LMC. Originalmente, foi descrita em pacientes com LMC-CB, ocorrendo em 50% a 80% dos casos, e envolvendo anormalidades cromossômicas não aleatórias, incluindo duplo Ph, trissomia 8, isocromossomo 17, trissomias dos cromossomos 19 e 20, e anormalidades 20q. A evolução clonal citogenética foi descrita mais tarde em 5% a 10% dos pacientes com LMC-FC e em 30% dos doentes com LMC-FA, sendo geralmente associadas a um mau prognóstico. O significado prognóstico depende de vários fatores: (1) a anormalidade citogenética específica, (2) sua frequência em análise da metáfase, (3) sua associação com outras características da LMC-FA, (4) o tempo de ocorrência (precoce versus tardia) e (5) o tipo de terapia utilizada (INF- $\alpha$  versus outros).<sup>35</sup>

Na última publicação do grupo ELN 2020, a citogenética perdeu o valor como avaliação de resposta ao tratamento, exceto em determinadas situações específicas, tais como troca de tratamento devido resposta insatisfatória ao tratamento ou suspeita de progressão de doença.<sup>31</sup> O FISH, em pelo menos 200 núcleos, pode substituir a citogenética apenas para a avaliação de RCC.<sup>22,26</sup>

### **2.7.2 PCR-RT *BCR-ABL1***

O PCR-RT qualitativo tem valor limitado, exceto no momento do diagnóstico, quando deve ser usado para identificar o tipo de transcrito *BCR-ABL1*.<sup>36</sup> Alguns estudos confirmaram que a detecção qualitativa de RNAm de *BCR-ABL1* em pacientes após o TMOalo pôde distinguir grupos de pacientes com maior ou menor probabilidade de recaída, mas o valor preditivo foi limitado para casos individuais. Isso levou à necessidade do desenvolvimento de

abordagens quantitativas de PCR-RT que poderiam indicar o nível de doença e a cinética do clone maligno ao longo do tempo.<sup>37,38</sup> Ensaio quantitativo de PCR no sangue periférico, medindo o nível de RNA *BCR-ABL1* relativo a um gene de controle interno, é o padrão-ouro para monitorização em LMC.<sup>36</sup>


A metodologia usada para identificar os transcritos *BCR-ABL1* tem evoluído ao longo dos anos. Em 1993, Cross et cols. introduziram uma técnica competitiva que definia os números de transcritos expressos por micrograma de RNA leucocitário ou como uma razão de escala de log de *BCR-ABL1/ABL1*.<sup>7</sup> A técnica de PCR-RT amplifica a região em torno da junção entre *BCR* e *ABL1*, sendo altamente sensível na detecção da doença e identificação do tipo específico de rearranjo, permitindo o seguimento da resposta à terapia com o ITQ. Cerca de 2% a 5% dos pacientes possuem variantes dos transcritos *BCR-ABL1* p210 ou p230 e podem produzir um valor de PCR falso-negativo nas sondas de rotina e, se não testados no momento do diagnóstico, concluiriam que um paciente está em "resposta molecular completa" com a terapia ITQ.<sup>8,22,36,37,39,40,41</sup>

No estudo IRIS, para normalizar os resultados dos níveis de transcritos *BCR-ABL1* em três laboratórios dispersos geograficamente, os pesquisadores introduziram o conceito de redução de log<sub>10</sub> a partir de uma base padronizada para os pacientes não tratados. O próximo passo importante para a padronização foi feito em 2006 após um encontro internacional em Bethesda, quando foi proposta uma escala internacional (IS), na qual um dos três genes específicos de controle, *ABL*, *BCR* ou *GUSB*, deveria ser selecionado como referência pelo laboratório, garantindo que as curvas-padrão fossem reproduzíveis ao longo do tempo e alcançassem um alto coeficiente de correlação. Além disso, um fator de conversão adotado pelo laboratório permitiu reprodução dos resultados em um padrão internacional, interpretáveis pelos médicos em todo o mundo.<sup>21,22,37,39,41</sup> A reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) possui como vantagens: a confiabilidade, a sensibilidade do método, a facilidade de replicação e resultados relativamente rápidos. O resultado de transcrito *BCR-ABL1* indetectável com métodos de sensibilidade inadequada pode levar a tentativas inapropriadas ou prematuras de cessação de tratamento e, portanto, a qualidade da amostra é crucial para



garantir a precisão e a exatidão do resultado e ela deve ser processada rapidamente para minimizar a perda de integridade do RNA, reduzindo as chances de erros.<sup>36</sup>

Figura 1: Modelo de laudo do resultado do exame *BCR-ABL1*

<b>BCRABL QUANTITATIVO, sangue</b>	
Coletado em:	
<b>Resultado</b>	
Nº DE TRANSCRITOS BCR:	188.000
Nº DE TRANSCRITOS BCRABL:	10.000
RELAÇÃO BCRABL/BCR EM %:	5,3
RELAÇÃO BCRABL/BCR EM % x FATOR DE CORREÇÃO 1,98:	10,6 
<b>VALORES REFERÊNCIA SEGUNDO A ESCALA INTERNACIONAL</b>	
SEM QUEDA : 100%	
QUEDA DE 1 LOG : 10%	
QUEDA DE 2 LOG : 1%	
QUEDA DE 3 LOG : 0,1%	
QUEDA DE 4 LOG : 0,01%	
QUEDA DE 4,5 LOG : 0,0032%	

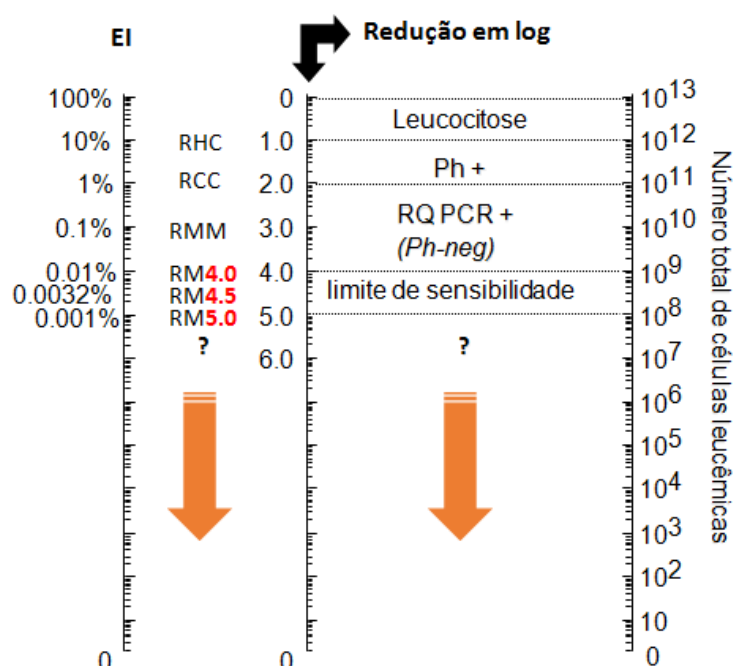
Estudos simultâneos de PCR qualitativo do sangue periférico e da medula mostram um alto nível de concordância.<sup>36,39</sup> A quantificação de RNAm de *BCR-ABL1* em 10 a 20mL de sangue periférico anticoagulado com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) é necessária a cada 3 meses. Os intervalos podem ser prolongados de 3 a 6 meses depois de repetidos resultados em RMM ou reduzidos para cada 4 a 6 semanas após a descontinuação do tratamento.<sup>26</sup>

Há uma correlação ampla entre as respostas citogenéticas e moleculares e a fim de monitorizar a doença sem execução de estudos de medula óssea repetidos, a RCC é equivalente a um teste FISH negativo e transcrições *BCR-ABL1* <1% [IS]. Uma RCP, ou seja, metáfases Ph-positivas ≤35%, é equivalente a transcrições *BCR-ABL1* ≤10% [IS].<sup>36,39</sup> A razão de transcritos *BCR-ABL1* sobre *ABL1*, ou outros transcritos controle reconhecidos internacionalmente, são expressos e reportados como *BCR-ABL1* % em uma escala de log, onde 10%, 1%, 0,1%, 0,01%, 0,0032% e 0,001% são correspondentes à redução de 1, 2, 3, 4, 4.5 e 5 logs, garantindo a comparabilidade dos resultados entre laboratórios.<sup>29</sup> O conceito de RMM foi introduzido pelo estudo IRIS e se tornou um marco de resposta com significado prognóstico, demonstrando a importância de monitorizar os transcritos *BCR-ABL1* por qRT-PCR. Os pacientes em uso de MI que apresentaram redução de transcritos *BCR-ABL1* >3-log quando comparados à linha de base padronizada,

possuíram risco de progressão de doença negligenciável nos 12 meses subsequentes, definindo-se a redução de *BCR-ABL1* >3-log como RMM. Porém, é importante ressaltar que os níveis de *BCR-ABL1* entre 0,1% e 1% são igualmente favoráveis quando comparados a valores menores do que 0,1%.<sup>21,37</sup>

Os pacientes que apresentam aumento de transcritos *BCR-ABL1* sem justificativa de má aderência ao tratamento, a avaliação de mutação do domínio ABL1 da tirosina quinase é recomendada.<sup>21,39</sup>

Figura 2: Correlação da resposta molecular com a carga de células leucêmicas



## 2.8 Critérios de resposta

### 2.8.1 Resposta hematológica completa<sup>42</sup>:

- Normalização completa da contagem sanguínea periférica com leucócitos totais < 10.000.
- Contagem plaquetária menor que 450.000.
- Ausência de células imaturas em sangue periférico: mielócitos, promielócitos e blastos.

- Ausência de sinais ou sintomas da doença com desaparecimento de esplenomegalia palpável.

### 2.8.2 Resposta citogenética<sup>42</sup>:

- RC completa (RCC): ausência de metáfases Ph-positivas.
- RC maior (RCM): 0–35% de metáfases Ph-positivas.
- RC parcial (RCP): 1–35% de metáfases Ph-positivas.
- RC menor (RCm): >35-65% de metáfases Ph-positivas.

### 2.8.3 Resposta molecular<sup>42</sup>:

- RM precoce (RMP): *BCR-ABL1* [IS]  $\leq 10\%$  aos 3 meses e aos 6 meses.
- RM maior (RMM): *BCR-ABL1* [IS]  $\leq 0,1\%$ .
- RM profunda: redução de 4 log (*BCR-ABL1* [IS]  $\leq 0,01\%$ ) ou redução de 4.5 log (*BCR-ABL1* [IS]  $\leq 0,0032\%$ ).

### 2.8.4 Recaída<sup>42</sup>:

- Qualquer sinal de perda de resposta hematológica ou citogenética.
- Se aumento em 1 log nos níveis de transcritos *BCR-ABL1* com perda de RMM, deve ser realizada a propedêutica de medula óssea para confirmação de perda de RCC (não define recaída por si próprio).

## 2.9 Diretrizes de avaliação de resposta

A definição da resposta terapêutica tem um importante valor operacional, uma vez que é a base para se continuar ou mudar o tratamento.<sup>25</sup> A resposta à terapia com o ITQ é uma importante medida prognóstica, independentemente de qual ITQ é iniciado na primeira linha. A importância das metas de respostas dependentes do tempo tem sido destacada por vários ensaios clínicos e foram incorporadas a diferentes diretrizes globais, como as

publicadas pelo ELN, pelo National Comprehensive Cancer Network (NCCN) e pela Sociedade Europeia de Medicina e Oncologia (ESMO).<sup>10,15,26,36,42,43,44,45</sup>

Os critérios de resposta foram divididos em 3 categorias: respostas “ótima”, “alerta” e “falha”. Uma das maiores diferenças entre as recomendações do ELN 2009 e ELN 2013 foi a substituição da categoria “subótima” por “alerta”, de forma a atentar os especialistas sobre os possíveis pacientes com alto risco de progressão. Respostas “ótimas” são associadas aos melhores resultados em longo prazo, com sobrevida comparável à da população geral, sem indicação de mudança do tratamento utilizado. Já os pacientes pertencentes à categoria “falha”, devem, com raras exceções, mudar a terapia para minimizar o risco de progressão da doença e aumento da mortalidade. As diretrizes recomendam qual a resposta que deve ser alcançada, independentemente do ITQ que é utilizado.<sup>10,15,36,43,44,45</sup>

Pelas diretrizes anteriores, sugeria-se a avaliação citogenética a cada 3-6 meses até atingir RCC, quando então a avaliação deixa de ser útil para monitoramento de doença mensurável.<sup>22,28,46</sup> Na diretriz publicada pelo ELN em 2020, o painel de especialistas definiu que a citogenética pode ser útil quando realizada, mas por si só não é suficientemente sensível para monitorar resposta terapêutica. Como testes moleculares de boa qualidade já estão disponíveis, o monitoramento citogenético não é mais incluso, evitando a necessidade de aspirações de medula óssea. Entretanto, ela deve ser solicitada em pacientes com translocações atípicas ou transcritos *BCR-ABL1* raros ou atípicos (não é possível avaliação pela técnica de PCR-RT); naqueles com falha ou resistência ao tratamento para excluir ACA; e em pacientes com progressão para FA ou CB. Monitoramento por FISH pode ser necessário em pacientes com transcritos atípicos. Orienta-se o uso do escore prognóstico ELTS ao diagnóstico em detrimento dos demais para prever a taxa de morte por LMC em pacientes tratados com ITQ.<sup>31</sup>

Os níveis de transcritos *BCR-ABL1* predizem a duração de RCC e a sobrevida livre de progressão, além de indicarem a perda precoce de resposta.<sup>9</sup> O qRT-PCR deve ser realizado a cada 3 meses até que uma RMM, definida pela escala internacional como níveis de transcritos *BCR-ABL1* menor ou igual a 0,1%, seja alcançada e, então, a cada 3 a 6 meses. É importante perceber que

não é incomum que os resultados de qRT-PCR flutuem ao longo do tempo, em parte devido a razões técnicas laboratoriais. Se os níveis de transcritos aumentam mais do que meio log em uma única amostra de seguimento e a RMM é perdida, o teste deve ser repetido em um menor intervalo de tempo e os pacientes questionados cuidadosamente sobre adesão. Aumento de duas vezes ou crescimento seriado nos valores de transcritos *BCR-ABL1* foram associados com mutação *BCR-ABL1* ou resistência adquirida ao ITQ.<sup>28,29,36,43</sup> A análise de mutação deve ser sempre realizada em pacientes com “falha” terapêutica, pois mutações no domínio quinase *BCR-ABL1* são a principal causa conhecida de resistência ao ITQ.<sup>36</sup>

A partir de 2013, o painel de especialistas do ELN define como uma resposta “ótima” os níveis de transcritos *BCR-ABL1* medidos pela escala internacional (IS) como  $\leq 10\%$  aos 3 meses,  $< 1\%$  aos 6 meses e  $\leq 0,1\%$  a partir dos 12 meses após início do tratamento. Pacientes com níveis de transcrição *BCR-ABL1*  $> 10\%$  aos 6 meses e  $> 1\%$  a partir dos 12 meses são classificados como “falha”.<sup>46</sup> Em todas as diretrizes, é considerada falha evidente ao tratamento a incapacidade de alcançar RCC (ou, alternativamente, um transcrito *BCR-ABL1*  $< 1\%$ ) em 12 meses. No entanto, elas diferem ligeiramente na ênfase dada à RMP, definida como um transcrito *BCR-ABL1* de 3 meses  $\leq 10\%$  e RMM aos 12 meses. A diretriz do ELN 2013 considerou a incapacidade de alcançar a RMP como um “alerta” e que apenas uma medida de *BCR-ABL1* é insuficiente para tomada de qualquer decisão. Assim, recomendam-se testes adicionais e troca de terapia se *BCR-ABL1* persistir  $> 10\%$  aos 6 meses. Por outro lado, o NCCN afirma que a falha em alcançar a RMP pode ser considerada como um impulso para a modificação do tratamento aos 3 meses. Apesar da diferença de sugestões, ambos concordam que é necessário um estudo clínico para definir quando a troca precoce de ITQ modificará os desfechos clínicos.<sup>15,21,42,43,46,47,48</sup> O ELN 2013 e o protocolo ESMO classificaram como ideal a RMM aos 12 meses, todavia a NCCN diverge dessa recomendação, aceitando uma resposta molecular de 1% neste momento.<sup>26,36</sup> A resposta molecular profunda (RM4, RM4.5 ou RM5) é uma meta emergente na LMC, dado que é um pré-requisito para a interrupção do tratamento. O ELN 2020 afirma que a resposta almejada para RLT é *BCR-ABL1*  $\leq 0,01\%$  em qualquer momento do tratamento e que a

perda de RMM indica falência após a sua suspensão.<sup>31</sup> Já o protocolo ESMO define como objetivo *BCR-ABL1*  $\leq 0,01\%$  a partir dos 18 meses para os pacientes em que se tem o intuito de alcançar RLT.<sup>46</sup>

Embora sejam enfatizados que as respostas mais precoces e mais profundas ocorrem com os ITQs de últimas gerações, não há dados prospectivos sólidos de desfechos em longo prazo que favoreçam a troca precoce de ITQ em pacientes na categoria “alerta”.<sup>44</sup> O ELN 2020 ainda ressalta que, apesar da ampla discussão, não há consenso sobre a mudança de terapia para ITQ de segunda geração naqueles pacientes com RCC ou RMM sem respostas moleculares profundas, afirmando que essa conduta deve ser considerada em casos selecionados como: pacientes jovens com doença de risco baixo ou intermediário; pacientes em que a RLT é uma prioridade importante e em mulheres que desejam engravidar.<sup>31</sup>

Se houver sinais claros de possível falha, os pacientes devem ser submetidos a um exame de medula óssea com estudos citogenéticos e teste molecular, incluindo análise para mutações. Qualquer grau de recaída citogenética exige uma mudança na terapia. Níveis moleculares flutuantes durante a RCC exige um acompanhamento mais regular e avaliação de adesão ao tratamento.<sup>11,49</sup>

Tabela 4: Critérios de resposta terapêutica pelo ELN 2013<sup>29</sup>

Marcos	Ótima	Alerta	Falência
<b>Ao diagnóstico</b>	Não se aplica	Escore alto risco; ACA/Ph+, rota maior	Não se aplica
<b>Aos 3 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤10% e/ou Ph ≤35%	<i>BCR-ABL1</i> >10% e/ou Ph 36%–95%	Ausência RHC e/ou Ph > 95%
<b>Aos 6 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> <1% e/ou Ph 0	<i>BCR-ABL1</i> 1%–10% e/ou Ph 1%–35%	<i>BCR-ABL1</i> >10% e/ou Ph >35%
<b>Aos 12 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤0.1%	<i>BCR-ABL1</i> >0.1%–1%	<i>BCR-ABL1</i> >1% e/ou Ph ≥1%
<b>Em qualquer momento</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤0.01%*	ACA/Ph- (-7 ou 7q-)	Perda de RHC Perda de RCC Perda de RMM confirmada* Mutações ACA/Ph+

\* Em 2 testes consecutivos, dos quais pelo menos um com transcrição *BCR-ABL1* ≥1%

\* ACA rota maior: +8, +Ph (+der(22)t(9;22)(q34;q11)), +19, i(17q), ider(22)(q10)t(9;22)(q34;q11).

Tabela 5: Critérios de resposta terapêutica pelo ELN 2020<sup>31</sup>

Marcos	Ótima	Alerta	Falência
<b>Ao diagnóstico</b>	Não se aplica	Escore ELTS alto risco; ACA de alto risco	Não se aplica
<b>Aos 3 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤10%	<i>BCR-ABL1</i> >10%	<i>BCR-ABL1</i> >10% se confirmado em 1-3 meses
<b>Aos 6 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤1%	<i>BCR-ABL1</i> >1%–10%	<i>BCR-ABL1</i> >10%
<b>Aos 12 meses</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤0.1%	<i>BCR-ABL1</i> >0.1%–1%	<i>BCR-ABL1</i> >1%
<b>Em qualquer momento</b>	<i>BCR-ABL1</i> ≤0.01%	<i>BCR-ABL1</i> >0.1%–1%, perda de RMM (≤0.1%)*	<i>BCR-ABL1</i> >1%, mutações com resistência, ACA de alto risco

\* Perda de RMM indica falência após remissão livre de tratamento

> ACA alto risco: +8, +Ph, i(17q), +19, -7/7q, 11q23, aberrações 3q26.2 e cariótipos complexos.

> Para pacientes em que se deseja remissão livre de tratamento, a resposta ótima em qualquer momento é *BCR-ABL1* ≤0.01%

> Troca de tratamento deve ser considerada quando RMM não é alcançada em 36-48 meses.

Tabela 6: Critérios de resposta terapêutica pelo NCCN<sup>42</sup>

<b>BCR-ABL1[IS]</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>&gt; 15 meses</b>
<b>&gt;10%</b>	<b>AMARELO</b>	<b>VERMELHO</b>		
<b>&gt; 1-10%</b>	<b>VERDE</b>		<b>AMARELO</b>	
<b>≤ 1%</b>	<b>VERDE</b>			
<b>Cores</b>	<b>Preocupações</b>	<b>Considerações clínicas</b>		<b>2ª linha de tratamento</b>
<b>Vermelho</b>	Resistência ao ITQ	- Checar aderência ao tratamento e interações medicamentosas - Considerar análise mutacional		- Trocar para outro ITQ e avaliar TMOalo
<b>Amarelo</b>	Possível resistência ao ITQ	- Checar aderência ao tratamento e interações medicamentosas - Considerar análise mutacional - Considerar propedêutica medular com análise citogenética para avaliar RCC aos 3 ou aos 12 meses		- Trocar para outro ITQ ou continuar o mesmo ITQ (exceto MI) ou escalonamento de dose de MI (dose máxima 800mg/dia) e avaliar TMOalo
<b>Verde</b>	Sensível ao ITQ	- Monitorizar resposta e efeitos colaterais		- Continuar o mesmo ITQ

Tabela 7: Critérios de resposta terapêutica pelo ESMO<sup>23</sup>

<b>Marcos</b>	<b>Falência</b>	<b>Alerta</b>	<b>Ótima</b>
<b>Ao diagnóstico</b>		Escore alto risco; ACA rota maior em metáfases Ph+	
<b>Aos 3 meses</b>	Ausência RHC Ph >95%	Ph 36%–95% <i>BCR-ABL1</i> >10%	Ph ≤ 35% <i>BCR-ABL1</i> <10%
<b>Aos 6 meses</b>	Ph >35% <i>BCR-ABL1</i> >10%	Ph 1%–65% <i>BCR-ABL1</i> 1%–10%	Ph 0% <i>BCR-ABL1</i> <1%
<b>Aos 12 meses</b>	Ph ≥1% <i>BCR-ABL1</i> >1%	<i>BCR-ABL1</i> 0.1%–1%	<i>BCR-ABL1</i> <0.1%
<b>&gt; 18 meses</b>		<i>BCR-ABL1</i> 0.1%–1%	<i>BCR-ABL1</i> <0.01%* (Se intuito de RLT)
<b>Em qualquer momento</b>	Recaída ou perda de RMM		



## 2.10 Marcos do tratamento e desfechos correlacionados

A resposta ao tratamento é o fator prognóstico mais importante para os resultados em longo prazo na LMC. O tempo e a profundidade para obtenção de resposta por pacientes com LMC durante a terapêutica com o ITQ são críticos do ponto de vista prognóstico.<sup>7,50,51</sup>

No estudo IRIS, pacientes que alcançaram uma RCC aos 12, 18 ou 24 meses apresentaram melhor SLP em comparação com aqueles que obtiveram apenas uma RCP em cada um desses pontos.<sup>1</sup> A determinação do valor prognóstico da resposta molecular ao longo do tratamento após alcançada RCC foi inicialmente avaliada nessa coorte e, percebeu-se que, pacientes pertencentes ao grupo em que houve redução do nível de transcritos *BCR-ABL1* de pelo menos 3 log possuíam risco negligenciável de progressão de doença nos próximos 12 meses subsequentes, propondo-se a definição de RMM. Pacientes que alcançaram uma RCC e uma redução de transcritos *BCR-ABL1* de mais de 3 log apresentaram uma SLP de 100% após 60 meses de terapia com MI e naqueles em que a redução foi menor do que 3 log, a SLP foi de 98%, diminuindo para 88% em pacientes que não alcançaram uma RCC ( $p < .001$ ).<sup>2</sup>

Kangtarjian et cols. confirmaram o significado de alcançar RCM aos 6 ou 12 meses para benefício de SG e SLP, porém devido à heterogeneidade do estudo, não foi possível confirmar benefício adicional em alcançar RMM em pacientes já com RCC, alegando que o grau de resposta molecular pode não ter significado prognóstico na sobrevida ou mesmo na SLP. A duração maior e igual a 12 meses das respostas citogenéticas e moleculares estão associadas a melhores taxas de SLP.<sup>32</sup> A estimativa anual de falência ao MI foi de 3,3% no primeiro ano, 7,5% no segundo ano, 4,8% no terceiro ano, 1,5% no quarto ano e 0,9% no quinto ano, sendo a taxa de SG estimada aos 5 anos de 89%, enquanto que a taxa de sobrevida no tratamento com INF- $\alpha$  e citarabina foi de 68-70%. Pacientes considerados como de maior risco pelo escore prognóstico Sokal possuem menor taxa de RCC, porém o risco de recaída em pacientes que alcançam a RCC não é associado com o escore Sokal, diferentemente do tratamento com INF- $\alpha$ .<sup>38</sup>

Quintás-Cardama et cols. demonstraram que a falha em alcançar RCC nos primeiros 12 meses de tratamento com MI é associada a maiores taxas de progressão da doença e que esse risco é precocemente perceptível a partir da profundidade da resposta molecular alcançada após 3 meses de MI. Os dados mostraram que a probabilidade de alcançar uma RCC ou uma RMM diminui progressivamente após 3, 6 e 12 meses em uso de MI. Pacientes que não alcançam RCC aos 6 meses, têm uma probabilidade de 57% de ainda alcançar uma RCC ao longo do tempo com a continuação da terapia. No entanto, o risco de eventos em um momento posterior é de 34%. Após 12 meses de tratamento contínuo com MI sem uma RCC, o risco de desenvolver um evento aumenta para 38%, enquanto a probabilidade de alcançar uma RCC diminui para 42%. Concluiu-se que os pacientes que não atingiram uma resposta ideal aos 12 meses de terapia com o MI tiveram um maior risco de progressão e um resultado mais desfavorável em comparação àqueles que atingiram RCC, tornando assim, neste estudo, a RCC aos 12 meses o desfecho mais relevante durante o tratamento.<sup>50</sup>

Jabour et cols. verificaram uma ampla correlação entre os níveis de resposta molecular e citogenética. A relação *BCR-ABL1/ABL1* de 10% (redução de 1 log) se aproxima de uma RCM e uma relação de 1% (redução de 2 log) é equivalente à RCC.<sup>22</sup> Assim, visando a redução da necessidade de aspirações de medula óssea, Lauseker et cols. propuseram a substituição da RCC pelo nível de expressão molecular de 1%.<sup>52</sup>

Hanfstein et cols. demonstraram que, através da estratificação em três grupos de *BCR-ABL1* aos 3 meses, há uma diferença significativa na SG entre pacientes que possuem *BCR-ABL1*  $\leq 1\%$  e 1-10% quando comparados com pacientes com *BCR-ABL1*  $> 10\%$ , enquanto não há diferenças significativas entre aqueles com *BCR-ABL1*  $\leq 1\%$  e 1-10% e, por isso, o marco de *BCR-ABL1* 10% aos 3 meses foi escolhido. A ausência de *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  define um grupo de risco ruim com aproximadamente 20% de falha ao tratamento e 8% de progressão de doença.<sup>53</sup> Portanto, *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  aos 3 meses separa os pacientes em categorias de alto e baixo risco para resultados a longo prazo.<sup>7</sup>

Cortes et cols. sugerem que remissões moleculares profundas estão associadas a RCC mais duradouras. Apenas 5% dos pacientes que atingiram

RMM e 4% dos que atingem níveis indetectáveis de *BCR-ABL1* perdem RCC, comparados com 37% daqueles que não atingiram esses graus de resposta. Os resultados sugerem que há maior risco de perder a remissão citogenética quando aumento mais expressivo de doença molecular mensurável (por exemplo,  $>2\log$ ), mas o risco é particularmente maior para pacientes que não atingiram RMM.<sup>54</sup>

Um grande debate é como se deve aconselhar um paciente que não responde ao marco referente aos 3 meses. Uma opção é mudar precocemente o ITQ, mas não há dados indicando que isso irá alterar o resultado a longo prazo. Vários especialistas sugerem monitoramento molecular entre 3 e 6 meses para determinar a resposta com precisão.<sup>7</sup> A alteração de tratamento para um ITQ de segunda geração leva a uma melhora significativa na probabilidade de alcançar RMM quando comparada com o grupo que apenas observou e acompanhou. Pacientes categorizados como resposta “alerta” aos 3 e 6 meses parecem ter um prognóstico mais semelhante à falência do que aqueles com resposta “ótima”. Após 12 meses, esse prognóstico é imprevisível. Se o objetivo terapêutico é SLP e SG, a estratégia de manter MI e um monitoramento rigoroso é possível. A troca para um ITQ de segunda geração não modifica o prognóstico desses pacientes e pode induzir a mais efeitos colaterais, levando à interrupção de tratamento em um quinto dos pacientes.<sup>10</sup>

## 2.11 Tratamento

Na ausência de tratamento, a LMC é inexoravelmente fatal com uma sobrevida média de 3,2 anos. Uma evolução dramática ocorreu após o ano de 2000 com a introdução do MI, o primeiro inibidor alvo-específico da oncoproteína *BCR-ABL1*.<sup>10,11,12</sup> A terapia para LMC por muitos anos foi restrita à hidroxiureia e ao bussulfano. Durante as décadas de 80 e de 90, o TMOalo e o INF- $\alpha$  foram os tratamentos de escolha, todavia apenas o TMOalo mudava o curso natural da doença com potencial cura, enquanto regimes baseados em INF- $\alpha$  prolongavam sobrevida. O INF- $\alpha$ , quando comparado ao bussulfano e à hidroxiureia, aumenta a expectativa de vida em 20 meses, sendo que a probabilidade dos pacientes estarem vivos em 5 anos após o tratamento é de 50-59%. Isso representa um

aumento de 29 a 44% na expectativa de sobrevida aos 5 anos em relação à quimioterapia. A adição de citarabina confirmou o aumento das taxas de resposta citogenética, mas não houve diferença na sobrevida. Em geral, a toxicidade é maior ao associar outras quimioterapias e a necessidade de suspensão é em torno de 4-18% dos pacientes. O INF- $\alpha$  produziu taxas de RCM em 11 a 30% e RCC em 10% dos pacientes tratados.<sup>1,55,56</sup>

Desde a introdução do MI e dos outros ITQs, o bussulfano não é mais recomendado e a hidroxiureia pode ser usada por um curto intervalo de tempo, enquanto o diagnóstico é confirmado. A monoterapia com INF- $\alpha$  é recomendada apenas nas raras circunstâncias em que um ITQ não pode ser usado. A quimioterapia citotóxica nunca é recomendada na LMC-FC, mas pode ser útil para controlar a LMC-FA e para preparar os pacientes com LMC-CB para o TMOalo. O TMOalo é atualmente a terceira ou quarta linha de tratamento após falha aos ITQs de segunda linha.<sup>10</sup>

### **2.11.1 Inibidores de tirosina quinase**

O desenvolvimento e a aprovação dos ITQs para o tratamento de LMC-FC representam o pilar da terapia para pacientes com LMC. O ITQ é uma droga oral que se liga ao domínio quinase ABL bloqueando o sítio de ligação do ATP e, assim, impedindo a fosforilação e controlando a proliferação celular desregulada.<sup>8,24</sup>

Inicialmente, o MI foi indicado para pacientes com intolerância ou resistência à terapia baseada em INF- $\alpha$ . Em 2003, ele foi aprovado como terapia de primeira linha para LMC e, desde então, quase todos os pacientes com acesso a ITQ, recebem-no como terapia inicial.<sup>57</sup> Como a resistência ou a intolerância ao MI afetam até um terço dos pacientes, novas gerações de ITQs com maior potência oncogênica contra a quinase *BCR-ABL1* foram desenvolvidas.<sup>58</sup> Assim, em 2007 foram introduzidos os ITQs de segunda geração como terapias de resgate e, desde 2010, também se tornaram opções de tratamento para a LMC-FC recém-diagnosticada.<sup>59,60</sup> O ponatinibe, uma droga com atividade contra o fenótipo mutado T315I do gene *BCR-ABL1*, provou

ser eficaz em pacientes que evoluíram com resistência.<sup>57</sup> Antes da disponibilidade do MI, a expectativa média de vida era de apenas 5 a 7 anos.<sup>3,61</sup>

Cada um dos ITQs possui sua própria estrutura, resultando em alvos não-*BCR-ABL1* e seus potenciais efeitos adversos associados. O tipo e a severidade dos efeitos, as comorbidades preexistentes e como estas podem afetar cada paciente individualmente, são considerações na decisão da prescrição de um ITQ.<sup>13</sup>

### 2.11.2 Mesilato de imatinibe

O MI (Glivec, anteriormente denominado como STI571) é uma molécula de fenilaminopirimidina que age no sítio de ligação do ATP do domínio da quinase ABL e atua via inibição competitiva, impedindo a proliferação de progenitores Ph-positivos ao inibir a fosforilação de proteínas envolvidas na transdução de sinal celular, com ação também em outras tirosinas quinases, como PGDFR (receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas) e C-KIT (receptor de fator de crescimento de mastócitos/células-tronco).<sup>2,7,12,14,15,26</sup>

O Estudo Internacional Randomizado do Interferon e STI571 (IRIS) é considerado um ensaio clínico de referência para os ITQs, uma vez que modificou fundamentalmente o tratamento ao ocasionar avanços no prognóstico e ao alterar o curso natural da doença. O Estudo Internacional Randomizado do Interferon e STI571 (IRIS) é considerado um ensaio clínico de referência para os ITQs, uma vez que modificou fundamentalmente o tratamento ao ocasionar avanços no prognóstico e ao alterar o curso natural da doença. Investigadores randomizaram 1106 pacientes recém-diagnosticados com LMC-FC para receber MI 400mg ao dia ou INF- $\alpha$  associado a baixas doses de citarabina (tratamento padronizado na época). Após um seguimento médio de 19 meses, os desfechos para pacientes em uso de MI foram taxas de RCC de 76,2% versus 14,5% ( $p < 0,001$ ) e SLP para LMC-FA ou LMC-CB aos 12 meses de 96,7% versus 91,5% ( $p < 0,001$ ), respectivamente. Como resultado, grande número de pacientes foi precocemente alocado do grupo em uso de INF- $\alpha$  e citarabina para o grupo de MI e o foco de comparação entre os dois grupos foi trocado para avaliação dos desfechos do uso de MI.<sup>1,3,7,14,15,26,36,62</sup>

O estudo IV LMC foi desenhado para explorar a dose de MI, a associação de medicamentos em que haveria maior otimização de resposta ao tratamento, além do ganho de sobrevida com o manejo de determinantes não relacionados à LMC, uma vez que 12% da mortalidade foi associada a causas observadas na população geral e apenas 6% à LMC.<sup>14,26,63</sup>

No estudo francês SPIRIT, os pacientes foram randomizados para receber MI 400 ou 600mg ao dia, MI 400mg ao dia e PEG-IFN- $\alpha$ -2a ou MI 400mg ao dia e citarabina subcutânea. Aos 12 meses, as taxas de RCC foram semelhantes entre os quatro grupos. O grupo tratado com MI e PEG-IFN- $\alpha$ -2a obteve taxas mais altas de RMP e RMM. A dose de PEG-IFN- $\alpha$ -2a de 45 $\mu$ g por semana é bem tolerada e suficiente para obter respostas moleculares. O risco de progressão para LMC-FA ou LMC-CB, embora atualmente não significativa, é menor com essa combinação.<sup>26</sup>

No estudo TOPS, os pacientes foram randomizados para tomar MI 400mg ou 800mg ao dia, sugerindo uma vantagem para o braço do estudo com dose mais alta quanto a tempo para atingir a RMM, às taxas de RMM aos 3 e 6 meses e às taxas de RCC aos 6 meses, mas as diferenças não se mantiveram a partir dos 12 meses e não impactaram na SLE, na SLP e na taxa de falência ao tratamento, porém houve aumento da toxicidade. Assim, sustentou-se o uso da dose padrão de 400mg ao dia. Interrupções no tratamento por mais de cinco dias nos primeiros 12 meses foram associadas à redução de resposta.<sup>64</sup>

No estudo multicêntrico ILTE avaliou-se efeitos em longo prazo do uso de MI. O tempo médio para RCC após início da medicação de 6,5 meses e a taxa de descontinuação por efeitos colaterais foi 0,6 a cada 100 pessoas ao ano e parece reduzir após o terceiro a quarto ano de tratamento. Os resultados apresentados indicam que mortes relacionadas à LMC são incomuns em pacientes com RCC dois anos após o início de MI e a sobrevida global média dessa população não é significativamente diferente da população geral. Notavelmente, não se encontrou diferença significativamente estatística entre pacientes que utilizaram MI como primeira ou segunda linha terapêutica, corroborando com o conceito de que uma vez que a RCC estável é alcançada, a duração da resposta se torna independente de fatores prognósticos conhecidos. Os dois primeiros anos de tratamento representam o período em

que o risco de recaída é maior, presumivelmente pela seleção de células resistentes já presentes no início do tratamento. Além disso, efeitos colaterais graves que demandam descontinuação de tratamento costumam se desenvolver precocemente no curso da terapia.<sup>65</sup>

Os excelentes resultados consolidaram o MI como terapia padrão para pacientes com LMC. Os pacientes que falham em alcançar RMM durante o uso de MI, possuem maior risco de perder a resposta citogenética e desenvolver resistência.<sup>66</sup> O MI provoca efeitos colaterais desagradáveis que impactam na qualidade de vida, como aumento de peso, fadiga, edema periférico e periorbitário, dores ósseas e musculares, náuseas, porém a maioria deles é leve a moderado. Sessenta por cento dos pacientes mantêm uso de MI após 5 anos de acompanhamento, sendo as principais causas de descontinuação: ausência de eficácia (resistência primária), perda de resposta obtida previamente (resistência adquirida) e/ou intolerância à terapia.<sup>7</sup>

### **2.11.3 Dasatinibe**

O dasatinibe é um ITQ 325 vezes mais potente do que o MI in vitro e inibe múltiplas quinases, incluindo membros da família Src, o que pode ser importante no bloqueio de vias de sinalização críticas nas células da LMC.<sup>14,26,67</sup>

O ensaio DASISION foi um estudo randomizado de fase III comparando dasatinibe 100mg ao dia e MI 400mg ao dia em pacientes recém-diagnosticados. Os doentes em uso de dasatinibe alcançaram RCC em 12 meses mais frequentemente do que os que fizeram uso de MI (77% versus 66%, respectivamente;  $p < 0,007$ ). Um seguimento de 5 anos mostrou que o dasatinibe apresenta respostas mais rápidas e mais profundas quando comparado com o MI.<sup>36</sup>

Dasatinibe 50mg ao dia foi testado em pacientes recém-diagnosticados. As doses baixas podem aumentar a eficácia ao aumentar a exposição à droga e minimizar interrupções por eventos adversos, sendo ainda uma estratégia mais custo efetiva. Oitenta e seis por cento dos pacientes alcançaram RCC aos 6 meses do início da terapia. A taxa de RMM aos 12 meses foi de 79% e RM4.5 foi de 46%. O tratamento foi bem tolerado, com apenas 12%

necessitando de interrupção de tratamento por 14 dias. As taxas de *BCR-ABL1*  $\leq 1\%$  aos 3 e 6 meses foram 72% e 84%, respectivamente, em contraste com as taxas de 48% e 69% com dasatinibe 100mg e 13% e 49% com MI 400 mg em séries históricas. Essas extrapolações devem ser consideradas com cautela porque as comparações se referem a controles históricos, além de que o acompanhamento ainda é limitado.<sup>68</sup>

#### 2.11.4 Nilotinibe

O nilotinibe é um análogo estrutural do MI e foi racionalmente desenhado para ser mais potente e seletivo, com efeito inibitório 30 a 50 vezes maior em *BCR-ABL1* in vitro do que o MI. Além de sua maior potência, possui maior afinidade pelo domínio da quinase e é muito menos suscetível a mutações. Na maioria dos casos, os pacientes que desenvolveram efeitos tóxicos tinham fatores de risco pré-existentes, exemplificando a necessidade de um monitoramento rigoroso de tais indivíduos.<sup>14,26,69</sup>

No estudo ENESTnd, duas doses de nilotinibe 300 e 400mg duas vezes ao dia foram comparadas com MI 400mg. O desfecho primário foi a taxa de RMM aos 12 meses: resultados mais eficazes ocorreram em ambas as doses de nilotinibe em comparação com o MI (44% e 43% versus 22%, respectivamente;  $p < 0,001$ ). A incidência cumulativa de RCC aos 24 meses foi de 87% com nilotinibe 300mg, 85% com 400mg e 77% com MI ( $p < 0,001$ ). Em um seguimento mínimo de 5 anos, o nilotinibe foi superior ao MI em todas as categorias de pontuação do escore Sokal na indução de taxas mais altas de RCC e RMM, mas a vantagem em reduzir as taxas de transformação foi mais pronunciada em doentes com LMC de riscos intermediário e alto. As taxas de transformação foram de 1%, 1% e 0% em doentes com baixo risco de Sokal tratados com nilotinibe 300mg duas vezes ao dia, 400mg duas vezes ao dia e MI 400mg ao dia, respectivamente. Já para pacientes com Sokal risco intermediário, as taxas foram de 2%, 1% e 10%, respectivamente. Os pacientes com Sokal alto risco de transformação em 9%, 5% e 11%, respectivamente.<sup>4,7,26,69</sup> A diferença de taxas de RM4.5 entre MI e nilotinibe aumentaram durante o acompanhamento, sugerindo que os benefícios do nilotinib sobre o MI se tornam



mais marcantes ao longo do tempo (16,7% aos 3 anos; 17,1% aos 4 anos e 22,1% aos 5 anos).<sup>34</sup>

A análise de 48 meses do estudo ENESTcmr mostrou que, para os pacientes tratados com MI a longo prazo, a mudança para nilotinibe aumentou significativamente a probabilidade de alcançar RM4.5 apesar da RCC. Para doentes tratados com MI, cujos a melhor resposta foi RCC e não RMM, a mudança para nilotinibe também pode induzir RM4.5.<sup>36</sup>

### 2.11.5 Bosutinibe

O bosutinibe é um ITQ de segunda geração com considerável atividade contra a quinase BCR-ABL e contra a maioria dos mutantes *BCR-ABL1* resistentes ao MI.<sup>70</sup>

O bosutinibe foi avaliado para o tratamento de primeira linha para LMC-FC em um estudo multinacional de fase III, no qual os pacientes foram aleatoriamente designados para receber 400mg de bosutinibe uma vez ao dia ou MI. A RMM aos 12 meses foi maior com bosutinibe (47% versus 37%, respectivamente; p 0,02), assim como a taxa de RCC (77% versus 66%, respectivamente; p 0.0075). A proporção de pacientes com transcritos *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  aos 3 meses foram 75,2% versus 57,3%.<sup>7,70</sup> O estudo BELA testou bosutinibe 500mg uma vez ao dia versus MI 400mg ao dia e demonstrou uma taxa de RMM em 1 ano de 41% versus 27%, respectivamente, porém com uma taxa semelhante de RCC (70% versus 68%, respectivamente).<sup>71</sup>

O bosutinibe foi aprovado para a segunda linha de tratamento em pacientes intolerantes ou que apresentaram falha ao MI, sendo um estudo de fase II de braço único, patrocinado pela empresa.<sup>26</sup>

### 2.11.6 Ponatinibe

O ponatinibe, um pan-ITQ de terceira geração e o primeiro ITQ que possui atividade contra a mutação T315I, é 500 vezes mais potente que o MI na inibição do *BCR-ABL1*. Em 2016, foi aprovado para o tratamento dos pacientes que falharam à terapia com ITQ com base em um estudo de fase II de braço

único patrocinado pela empresa, relatando que nos pacientes com LMC-FC resistentes a dois ou três ITQs, ele é capaz de induzir RCM, RCC e RMM em 56%, 46% e 34% dos pacientes, respectivamente. Em 1 ano, 63% dos pacientes ainda estavam recebendo tratamento e 91% dos respondedores mantinham a resposta adquirida.<sup>26</sup>

### **2.11.7 Considerações para a escolha do ITQ de primeira linha**

Com quatro agentes atualmente aprovados para o tratamento de primeira linha da LMC-FC, os médicos possuem uma decisão desafiadora sobre qual droga começar em um determinado paciente. Os objetivos da terapia devem ser discutidos e definidos antes da seleção do medicamento de primeira linha, assim como uma avaliação minuciosa das comorbidades é crucial devido aos perfis exclusivos de toxicidade de cada um dos ITQs.<sup>15,26</sup>

Em todos os estudos randomizados de MI versus ITQ de segunda geração, está claro que o ITQ de segunda geração induz respostas mais profundas mais rapidamente que o MI e provavelmente em uma proporção maior de pacientes, embora respostas mais profundas não se traduzam em melhor SG.<sup>3,57</sup>

Na prática, o MI é considerado o ITQ que possui perfil de efeito colateral mais suave, uma longa história de uso clínico, o maior número de relatórios de segurança disponíveis e mecanismos de toxicidade já estabelecidos.<sup>14,40,72</sup> O alto valor da assistência médica e das medicações levou a um aumento da discussão do custo-eficácia e no valor do cuidado.<sup>26</sup> O MI é menos caro que os ITQs de segunda geração e já está disponível como medicamento genérico em muitos países.<sup>14,40</sup> Quando o MI ou os ITQs de segunda geração serão definidos como escolha de terapia de primeira linha dependerá dos resultados de estudos em 5 a 10 anos de acompanhamento. Os ITQs de segunda geração podem ultrapassar o MI em termos de eficácia e custo-efetividade se uma proporção significativamente maior de pacientes em um menor tempo de tratamento atingir uma RM4.5 estável, adequada para RLT de longo prazo. Se os estudos em acompanhamento de 5 a 10 anos demonstrarem diferenças significantes em SG (maior do que 5-10%), SLP e SLE (maior do que

10-15%), então os ITQs de segunda geração serão justificados como terapia de primeira linha apesar do aumento em custos assistenciais. A perda de patente do dasatinibe e do nilotinibe no futuro e a introdução de novas terapias para a LMC afetarão tanto o custo, quanto a estratégia de tratamento para essa doença, sublinhando a necessidade de tomar decisões sobre a terapia de primeira linha em bases biológicas e não econômicas.<sup>6,13,73</sup>

Em aproximadamente 30 a 50% dos pacientes em que a terapia de primeira linha com ITQ falha, a terapia de resgate com ITQ de segunda geração pode produzir RCC. Quando a terapia inicial com ITQ de segunda geração falha, terapia de resgate de terceira geração ou inclusive outra de segunda geração pode produzir RCM e RCC, mas com menores chances.<sup>21</sup>

### **2.11.8 Transplante de medula óssea alogênico**

Na LMC, o efeito mediado por linfócitos T derivados dos doadores, denominado de reação enxerto versus leucemia, foi mais proeminente do que em outras condições malignas tratadas por aloenxerto.<sup>1,23,56,74</sup> Hoje, com as diferentes classes de ITQs disponíveis, o número de pacientes submetidos ao TMOalo diminuiu significativamente, porém começará a aumentar novamente, já que a prevalência de LMC está aumentando e em torno de 2% ao ano dos pacientes se tornam resistentes, requerendo o TMOalo.<sup>7</sup>

O TMOalo se mantém uma excelente opção terapêutica para pacientes com LMC-FC que progridem após duas linhas de ITQs e para aqueles que possuem a mutação T315I que demonstram resistência primária ou secundária ao ponatinibe, devendo proceder rapidamente a um aloenxerto, se possível. Parece razoável que, para pacientes com LMC-FC, o TMOalo seja reservado para os que são resistentes ou intolerantes a pelo menos um ITQ de segunda geração. Já nos pacientes em LMC-FA ou LMC-CB, o TMO-alo é uma importante modalidade curativa. Trinta a 70% dos pacientes alo-enxertados por LMC terão recaída.<sup>7</sup>

## 2.12 Suspensão do tratamento em LMC

Os ITQs foram vistos como curativos não definitivos e a recomendação prévia era continuar permanentemente o tratamento com ITQ, exceto pacientes em contexto de ensaios clínicos. Atualmente, a cessação do ITQ tornou-se uma realidade na prática médica diária e é uma conduta de extrema importância. O conceito de suspensão do MI em pacientes com boa resposta foi inicialmente discutido em um estudo piloto de 12 pacientes publicado há mais de 10 anos. Esse estudo piloto possuía critérios rigorosos para a interrupção do MI e produziu resultados promissores, com 6 dos 12 pacientes em remissão molecular após uma mediana de 18 meses de seguimento.<sup>17,23,75</sup> Esses resultados inspiraram o ensaio STIM1 (Stop Imatinib), o qual envolveu 100 pacientes em um estudo multicêntrico. A análise mostrou que quase 40% dos pacientes mantiveram uma remissão molecular após a cessação do tratamento, apesar da manutenção de células leucêmicas. Nenhum caso de progressão foi relatado. A ocorrência de uma segunda resposta molecular sugeriu que a interrupção do MI em pacientes selecionados é segura e a duração do tratamento por pelo menos quatro anos e meio foi associada a um risco reduzido de recorrência molecular. No entanto, metade dos pacientes no estudo STIM1 foi anteriormente tratado com INF- $\alpha$ , sendo considerado um importante fator nesse estudo. Mahon et cols. identificaram que o escore de Sokal baixo, o sexo masculino e a duração do tratamento com MI são fatores preditivos da manutenção da RM profunda após a retirada do medicamento.<sup>76,77</sup>

O estudo TWISTER utilizou um desenho similar, com uma mediana de seguimento de 42 meses, sendo relatada recidiva molecular em 22 dos 40 pacientes. A taxa estimada de RLT aos 24 meses foi de 47,1%.<sup>78</sup> Evidências no estudo A-STIM sugerem que níveis de *BCR-ABL1* indetectáveis antes da suspensão da terapia não eram essenciais para manutenção da RLT e que alguns pacientes com baixos níveis de *BCR-ABL1* mantêm RLT sem perda de RMM. A perda da RMM foi validada como critério para reiniciar a terapia com ITQ. Aos 12 meses após suspensão do MI, taxas estimadas de sobrevida livre de recorrência foram similares para pacientes que apresentavam *BCR-ABL1* ocasionalmente positivo versus *BCR-ABL1* indetectáveis (SLR: 64% versus 65%,

respectivamente).<sup>79</sup> Uma metanálise avaliou 15 coortes de diferentes estudos clínicos, envolvendo 509 pacientes que pararam o MI: a taxa global de recaída molecular foi de 51% e após 6 meses de acompanhamento, foi de 41%, confirmando que 80% das recidivas moleculares ocorreram nos primeiros 6 meses.<sup>80</sup>

Em um estudo de vida real, a coorte de pacientes tratados com dasatinibe atingiu RM4.5 após um tempo médio de 23 meses; após 3 anos, 29% dos pacientes poderiam ser candidatos à descontinuação. Na coorte do nilotinibe, 49% dos pacientes atingiram RM4.5 após um tempo médio de 25 meses; após 3 anos, 45% dos doentes tratados com nilotinibe puderam tentar interromper o tratamento. Comparando-as à coorte tratada com MI no mesmo seguimento mediano de 3 anos, detectou-se que apenas 13% poderiam ser considerados como candidatos à RLT.<sup>81</sup>

De acordo com as diretrizes do NCCN, os pacientes com LMC-FC com *BCR-ABL1* em RM4.0 há mais de 2 anos são elegíveis para tentar a interrupção do ITQ, com um cronograma rigoroso de monitoramento molecular durante o acompanhamento.<sup>15</sup> O ELN 2020 considera que para a descontinuação do ITQ, o tratamento deve ser instituído por pelo menos 5 anos com MI ou 4 anos com ITQs de segunda geração, sendo a RM profunda presente por pelo menos 2 anos, sem falência de tratamento prévio (idealmente duração de RM4.0 por mais de 3 anos e RM4.5 por mais de 2 anos).<sup>31</sup> Como o tempo de recidiva molecular após a descontinuação do ITQ ocorre principalmente nos primeiros 6 meses, reforça-se a necessidade de exames a cada quatro semanas nos primeiros 6 meses e a cada 2-3 meses até completar 12 meses após a suspensão. As recaídas tardias são infrequentes.<sup>36,82</sup> Flutuações de *BCR-ABL1* são observadas em aproximadamente 30% dos pacientes e o seu significado ainda deve ser esclarecido.<sup>83</sup> O monitoramento mensal deve ocorrer quando há aumento dos transcritos *BCR-ABL1* e no caso de recaída molecular e perda de RMM, recomenda-se o teste *BCR-ABL1* a cada 1-2 meses até que a RMM tenha sido restabelecida. A falha em recuperar RMM dentro de 6 a 12 meses do reinício do tratamento, deve levar à análise da mutação do domínio quinase. A seleção cuidadosa dos pacientes é vital para maximizar o sucesso da RLT, assim como minimizar o risco de resultados adversos.<sup>36,82</sup> Defeitos na regulação imunológica

são vistos em pacientes que alcançam remissão profunda, incluindo: o aumento da função das células NK e das células T citotóxicas efectoras, expressão reduzida de PD-1 nas células T e redução do número de células mieloides supressoras.<sup>18</sup>

As tentativas de RLT exigem instalações laboratoriais confiáveis capazes de fornecer resultados rápidos do *BCR-ABL1*, garantindo intervenções no momento adequado.<sup>36,82</sup>

### **2.13 Tipos de transcritos *BCR-ABL1* e resposta ao tratamento**

Variados pontos de quebra nos cromossomos 9 e 22 ocasionam a formação de diferentes isoformas de *BCR-ABL1* e alguns estudos sugerem que o tipo de transcrito pode influenciar nos desfechos dos pacientes e, talvez, deveria ser levado em consideração durante a seleção do ITQ. As duas transcrições mais comuns são e13a2 e e14a2, expressas independentemente ou em conjunto e ocorrem em mais de 95% dos pacientes com LMC.<sup>5,13,15,19,21</sup>

A maioria das publicações define que os pacientes com o transcrito e14a2 geralmente atingem melhores respostas e possuem desfechos favoráveis, porém esses estudos possuem vieses de seleção e análise. Estudos prospectivos e randomizados controlados com grandes amostras são necessários para determinar o impacto do tipo de transcrito, visto que essa associação não foi consistentemente replicada em todos os estudos.<sup>84</sup>

### **2.14 A LMC no Brasil**

No Brasil, em 2012, foram registrados 81.001 procedimentos de quimioterapia de LMC do adulto no Sistema de Informações Ambulatoriais do Sistema Único de Saúde (SUS) – SIA-SUS, o que aponta para uma prevalência anual de aproximadamente 10.125 casos da doença. Casuísticas nacionais indicam que a mediana de idade na apresentação da doença é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional. Devido à intensa miscigenação, não é possível diferenciar corretamente raças e diferenças que

podem resultar de etnias, genética, questões ambientais e fatores de saúde pública e impactam na avaliação desse dado.<sup>85,86</sup>

Dada à característica da universalidade do sistema público de saúde brasileiro, o governo federal tanto regula o mercado de medicamentos através do controle de preços, como também participa ativamente dele como principal comprador. No período de 2004 a 2013, o orçamento do Ministério da Saúde cresceu 163%, enquanto os gastos com medicamentos elevaram-se 266%, representando 14,6% dos gastos totais do órgão. A base de dados do Ministério da Saúde do Brasil, DATASUS, mostrou que de 2001 a 2007, houve um aumento de 40% dos procedimentos de alta complexidade em oncologia, representando 63% de aumento nas despesas com quimioterapia ambulatorial. No caso da LMC, o aumento nos custos foi de 307%, principalmente devido à introdução do MI no Sistema Único de Saúde. De 2002 a 2010, o MI foi adquirido de forma descentralizada pelos hospitais brasileiros, com importante impacto nos gastos institucionais devido aos seus preços elevados. De acordo com as diretrizes brasileiras, o MI era prescrito como tratamento de primeira linha para pacientes com LMC-FA ou LMC-CB e como segunda linha para pacientes com LMC-FC ou intolerantes ao INF- $\alpha$ . Somente em 2008, o MI foi adotado como tratamento de primeira linha para a LMC-FC. Em 2012, foi a vez de crianças e adolescentes com LMC e LLA terem acesso ao medicamento. Ao final desse mesmo ano, a patente do princípio ativo expirou no Brasil e o Governo Federal informou que o MI passaria a ser produzido no país em parceria com os laboratórios públicos e empresas privadas. Por lei, os medicamentos genéricos são, no mínimo, 35% mais baratos do que o medicamento original. Em 2008, após registro do dasatinibe pela ANVISA (dezembro/2007) e recomendação pela Comissão para Incorporação de Tecnologias do Ministério da Saúde-CITEC (outubro/2008), o Ministério da Saúde estabeleceu o uso no SUS do dasatinibe para a quimioterapia de segunda linha da LMC. O nilotinibe e dasatinibe foram aprovados pela Anvisa como medicamentos de primeira linha em 2016.<sup>87,88,89</sup>

Uma análise brasileira verificou que uma proporção significativa de pacientes atingiu RHC, RCC e RMM (95%, 63% e 40%, respectivamente) e a RMM ocorreu em um tempo médio de 8,5 meses. A SG e SLE foram maiores para pacientes com RCC versus aqueles sem RCC (100% vs 77%). Observou-

se também que os pacientes com RCC e RMM possuem melhor SLE em comparação com aqueles com RCC e sem RMM (100% versus 60%).<sup>90</sup> Scerni et cols. verificaram que a probabilidade de atingir RMM foi significativamente maior (60%) em pacientes brasileiros que receberam MI no período de um ano do diagnóstico do que naqueles que iniciaram o tratamento mais de um ano após o diagnóstico (40%). A probabilidade de manter RMM aos 30 meses de tratamento foi de 80% versus 44% nos grupo de tratamento inicial e tardio, respectivamente.<sup>91</sup>

Em um centro de referência brasileiro, 105 pacientes foram avaliados e 93,3% iniciaram o tratamento com menos de um ano do diagnóstico. Desses pacientes, 70,5% foram classificados de acordo com o escore prognóstico de Sokal como risco intermediário ou alto. A taxa de RHC foi de 96,4%. Aos 12 meses, as taxas de RCM e RCC foram de 71,7% e 65,9%, respectivamente; e, aos 48 meses, de 83,7% e de 80,5%, respectivamente. A RMM apresentou taxa crescente de resposta acumulada, atingindo 59,5% aos 48 meses. A SG foi de 92,1% aos 48 meses, com 89,3% dos pacientes apresentando SLP. A RCM aos 12 meses correlacionou-se significativamente com a SG e com a SLP. Não houve diferenças significativas nas taxas de RCC aos 12 meses na SG ou SLP de acordo com o escore prognóstico de Sokal. A mediana de seguimento foi de 23 meses e ao término da avaliação 69,5% dos pacientes ainda faziam uso de MI e 30,5% tinham descontinuado a medicação, sendo 17,1% por resposta insatisfatória.<sup>87</sup>

Uma análise de qualidade de vida em pacientes com LMC no Brasil encontrou apenas uma associação significativa entre a pontuação da qualidade de vida e a capacidade de trabalhar, ressaltando a importância do controle dos sintomas da leucemia. O uso de hidroxiureia e quimioterapia foram inversamente associados à capacidade de trabalho. Em uma coorte brasileira, a adesão mediana encontrada foi de 96,5%, uma taxa consistente com outras publicações.<sup>86,88,92,93</sup>

Infelizmente, o exame qRT-PCR não está amplamente disponível para os pacientes com LMC no Brasil, onde a maioria é tratada pelo SUS. Além disso, ressalta-se a dificuldade em padronização dos laboratórios e a distância de muitos centros de tratamento a um laboratório de referência. O custo dos



ITQs é alto e pago pelo governo. Outro motivo a ser considerado no Brasil é a dificuldade de acesso a diferentes estratégias de tratamento, como o ITQ de segunda geração e o TMOalo. A monitorização adequada pode economizar custos no tratamento da LMC, permitindo mudanças no tratamento antes da progressão da doença e possibilitando que alguns pacientes interrompam o tratamento. Porém, não é a realidade para a maioria dos pacientes com LMC no Brasil.<sup>94</sup>

### 3 OBJETIVOS

O objetivo primário do estudo é avaliar as respostas moleculares obtidas durante o tratamento da LMC-FC com MI em primeira linha em pacientes não inseridos em estudos clínicos acompanhados no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e correlacioná-las com as respostas obtidas em ensaios clínicos publicados na literatura médica.

Os desfechos secundários são:

- 1) incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 em pacientes com o uso de MI exclusivamente;
- 2) incidência cumulativa de RM4.0 e RM4.5 em pacientes que atingiram versus os que não atingiram as respostas moleculares precoces aos 3 e 6 meses com o uso de MI;
- 3) o tempo médio para atingir RMM com MI;
- 4) comparação entre o tipo de transcrito *BCR-ABL1* e as respostas moleculares obtidas;
- 5) taxa de troca de ITQ e sua respectiva causa;
- 6) incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 com o ITQ de segunda geração;
- 7) comparação das respostas moleculares entre aqueles que foram resistentes ao tratamento com MI versus aqueles que apresentaram intolerância ao MI;
- 8) sobrevida global, sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de eventos de pacientes que alcançaram as respostas pré-determinadas nos marcos de tempo do protocolo ELN 2013 (3 meses, 6 meses, 12 meses e 18 meses) versus os que não atingiram;
- 9) comparação da sobrevida global, da sobrevida livre de progressão e da sobrevida livre de eventos entre os tipos de transcrito *BCR-ABL1*;

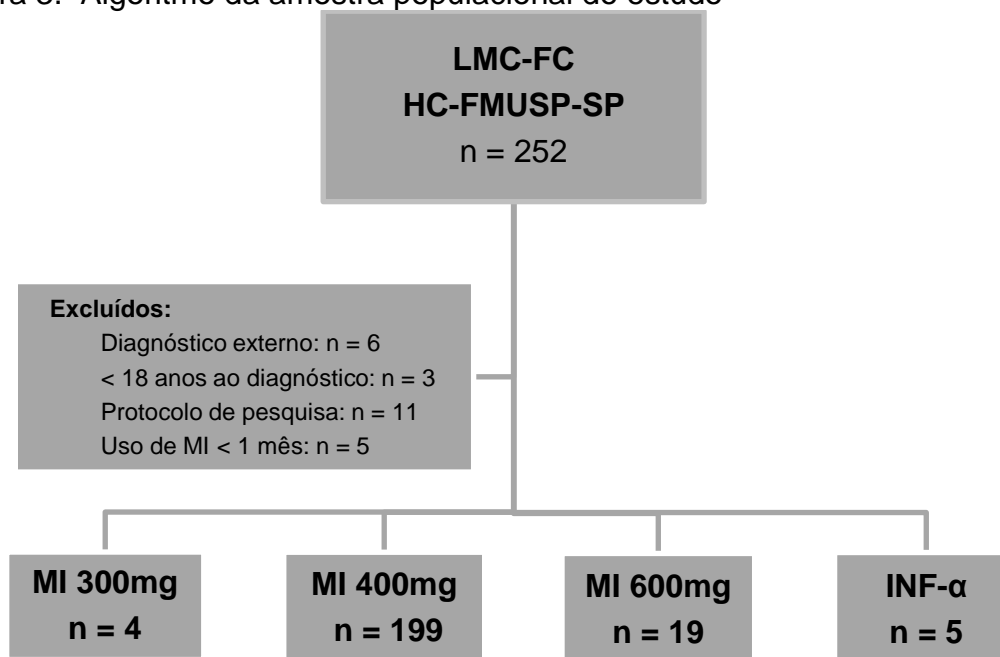
- 10) sobrevida livre de progressão e sobrevida livre de eventos dos pacientes com LMC-FC que usaram exclusivamente MI versus aqueles que trocaram para o tratamento de segunda linha;
- 11) sobrevida global dos pacientes com LMC-FC.

## 4 MÉTODOS E CASUÍSTICA

### *Pacientes e critérios de inclusão*

Entre janeiro de 2007 e janeiro de 2017, 252 pacientes diagnosticados com LMC-FC foram acompanhados no serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da USP-SP. O diagnóstico de LMC foi estabelecido pela presença de cromossomo Ph na avaliação citogenética e/ou pela detecção de transcritos *BCR-ABL1* com a técnica laboratorial PCR-RT nos pacientes que apresentavam suspeita clínica. Para a categorização da fase crônica da LMC foram utilizados os critérios da OMS 2007 (Tabelas 1 e 2). Os critérios de elegibilidade foram: idade maior ou igual a 18 anos; diagnóstico e acompanhamento exclusivo no serviço de Hematologia da USP-SP; uso de MI como tratamento de primeira linha independente da dose inicial. O uso prévio de hidroxiureia ou INF- $\alpha$  em pacientes gestantes ao diagnóstico não foram considerados como tratamento de primeira linha. Pacientes com diagnóstico de LMC-FA ou de LMC-CB, em protocolos de pesquisa ou que não fizeram uso regular da medicação por pelo menos um mês foram excluídos do estudo. Os pacientes foram tratados com MI na dose inicial de 300mg (doença renal crônica dialítica ou pré-dialítica; uso de medicação com potencial interação com o MI), 400mg (dose habitual) ou 600mg (categorizados incorretamente como LMC-FA ao diagnóstico) ao dia, via oral, uso contínuo. Dos 252 pacientes inicialmente selecionados, 227 foram inclusos na análise (Figura 3).

Figura 3. Algoritmo da amostra populacional do estudo



Trata-se de um estudo observacional, não controlado, não randomizado, retrospectivo e unicêntrico, com amostragem não aleatória, em que as informações foram coletadas a partir de prontuários médicos eletrônicos atualizados a cada consulta médica e armazenadas no programa Red-Cap. A última atualização dos dados ocorreu em junho de 2019.

O estudo foi aprovado pela CAPPesq, sem necessidade de termo de consentimento livre e esclarecido, sob o número 2.006.339.

#### *Avaliação da resposta terapêutica*

O tipo de transcrito *BCR-ABL1* foi definido através da técnica de PCR-RT qualitativo e a monitorização molecular dos níveis de transcritos de *BCR-ABL1* foi realizada através da técnica de qRT-PCR. As amostras foram obtidas pela coleta de sangue periférico no laboratório do HC-FMUSP-SP e analisadas exclusivamente no laboratório de biologia tumoral do mesmo centro, o qual é padronizado pelo laboratório de Adelaide (Austrália) sob a supervisão da Doutora Susan Branford (técnica descrita por Branford et cols.<sup>95</sup>). Os resultados são descritos em porcentagem através da relação *BCR-ABL1/BCR* (%) após ajuste à escala internacional [IS] pelo fator de conversão de 1,98.

Os pacientes realizaram seguimento clínico e molecular a cada três meses no primeiro ano de tratamento ou até alcançarem RMM. Posteriormente, foram acompanhados a cada 3 a 6 meses ou conforme julgamento clínico. Os intervalos de tempo para coleta de *BCR-ABL1* foram os marcos estabelecidos pelos critérios de recomendação do protocolo do ELN 2013<sup>29</sup> (Tabela 4), com uma mediana de 3,1 meses (variação: 2,8 – 3,6 meses), de 6,2 meses (variação: 5,6 – 6,8 meses), de 12,1 meses (variação: 11,3 – 12,8 meses) e de 18,1 meses (variação: 17,2 – 18,7 meses). Os pacientes foram categorizados de acordo com a obtenção das respostas preconizadas aos 3, 6 e 12 meses: ótima, “alarme” e falência, sendo inclusa a avaliação da resposta molecular aos 18 meses de tratamento.

#### *Análise estatística*

Os cálculos estatísticos foram realizados pelo programa R Core Team (2020). As características da população estudada foram expressas descritivamente na tabela 8: idade ao diagnóstico; sexo; tipo de transcrito *BCR-ABL1*; dose do tratamento inicial com MI; troca de ITQ de primeira linha e seu respectivo motivo; droga escolhida no tratamento de segunda linha; motivo do aumento da dose de MI para 600mg ao dia; pesquisa de mutação do gene *ABL1* e o tipo de mutação; suspensão de MI em protocolo de pesquisa e taxa de troca para ITQ de terceira linha. O teste de qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparar as taxas de respostas moleculares. Para a comparação das taxas cumulativas de respostas moleculares após início de MI e análises de sobrevida por Kaplan-Meier foram usados testes log-rank. As probabilidades de RMM, RM4.0 e RM4.5 foram calculadas usando o processo de incidência cumulativa. Sobrevida livre de progressão foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito por qualquer causa ou data da progressão para fase acelerada ou crise blástica. Sobrevida livre de eventos foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data do óbito por qualquer causa, data da progressão para fase acelerada ou crise blástica, data da perda da RMM ou da RCC, data do aumento da dose de MI e data da troca para ITQ de segunda linha, seja por perda de

resposta à terapêutica instituída, resistência primária, progressão para fase avançada ou intolerância ao MI. A sobrevida global foi definida como o intervalo de tempo entre a data do diagnóstico e a data da morte por qualquer causa, data da última consulta do paciente ou data da perda de seguimento. As variáveis foram consideradas estatisticamente significativas quando  $p < 0.05$ .

## 5 RESULTADOS

Duzentos e vinte e sete pacientes foram diagnosticados com LMC-FC no serviço de Hematologia da Faculdade de Medicina da USP-SP no período entre janeiro de 2007 e janeiro de 2017, sendo o MI a principal estratégia terapêutica. A idade mediana ao diagnóstico foi de 49,6 anos (variação: 34,3 - 60 anos), com discreta predominância do sexo masculino (118 sexo masculino; 109 sexo feminino). Os transcritos *BCR-ABL1* e13a2, e14a2 e e13a2/e14a2 foram detectados em 42% (n = 95), 52,8% (n = 120) e 5,2% (n = 12) dos pacientes, respectivamente. O tratamento inicialmente prescrito foi MI 400mg ao dia em 87,6% dos pacientes (n = 199), 300mg ao dia em 1,8% (n = 4), 600mg ao dia em 8,4% (n = 19) e INF- $\alpha$  em 2,2% (n = 5) dos pacientes. O uso inicial de INF- $\alpha$  ocorreu em pacientes com o diagnóstico de LMC durante o período gestacional sendo que, logo após a interrupção da gestação, o MI foi introduzido na dose de 400mg ao dia. Alguns pacientes necessitaram de ajuste de dose de MI, tanto por toxicidade, como por resposta insatisfatória. Dos três pacientes que iniciaram o tratamento na dose de 300mg ao dia, dois deles possuíam doença renal crônica dialítica ou pré-dialítica e um paciente fazia uso de medicação cardiovascular com potencial interação com o MI. Já os pacientes que receberam MI 600mg ao dia ao diagnóstico foram inicialmente categorizados como LMC-FA, porém, após revisão dos prontuários, foram reclassificados como LMC-FC. O tempo mediano entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 1,7 meses (variação: 1,1 – 2,6 meses).

Entre os 227 pacientes do estudo, 90 pacientes (39,7%) trocaram para o tratamento de segunda linha, sendo eles: dasatinibe (86,7%; n = 78), nilotinibe (11,1%; n = 10), INF- $\alpha$  (1,1%; n = 1) e hidroxiureia (1,1%; n = 1). As principais causas para a troca do tratamento foram: resistência primária (30%; 27/90), intolerância ao MI (22,2%; 20/90), perda de resposta hematológica, citogenética ou molecular (13,3%; 12/90), progressão para LMC-FA ou LMC-CB (13,3%; 12/90), inclusão em protocolos de estudos clínicos (3,4%; 3/90) e não alcançar a RMM (17,8%; 16/90). A mediana de tempo da troca para o tratamento de segunda linha foi de 1,2 ano (variação: 0,8 – 2,3 anos). A dose de MI foi aumentada para 600mg ao dia em 27 dos 227 pacientes, em uma mediana de

1,1 ano (variação: 0,7 – 2,6 anos). O motivo do aumento da dose de MI foi: resistência primária (51,9%; 14/27), não alcançar RMM (29,6%; 8/27) e perda de resposta molecular maior (18,5%; 5/27). A pesquisa da mutação do gene ABL1 foi realizada em 31 pacientes, sendo negativa em 26 deles. Foi detectada mutação do gene ABL1 em 4 dos 31 pacientes, sendo elas: P408S, T315I, F359I e M244V. Em um paciente, a pesquisa da mutação foi inconclusiva. Dezesesseis pacientes (7%; 16/227) suspenderam o tratamento com MI após entrarem em um protocolo de pesquisa da instituição para avaliação de RLT. A mediana de uso de MI no estudo foi de 4,1 anos (variação: 1,4 – 8,1 anos). Vinte e um pacientes (9,2%; 21/90) trocaram para o tratamento de terceira linha. O tempo mediano de seguimento do estudo foi de 7,3 anos (variação: 4,3 – 10,2 anos)(Tabela 8).

Tabela 8. Características epidemiológicas, moleculares e do tratamento dos pacientes com LMC-FC (HC-FMUSP-SP)

	n (%)
<b>Sexo</b>	
Masculino	118 (52)
Feminino	109 (48)
<b>Idade – mediana</b>	49,6 (34,3-60)
<b>Quebra transcrito <i>BCR-ABL1</i></b>	
e13a2	95 (42)
e14a2	120 (52,8)
e13a2/e14a2	12 (5,2)
<b>Tratamento inicial</b>	
MI 300mg	4 (1,8)
MI 400mg	199 (87,6)
MI 600mg	19 (8,4)
INF- $\alpha$	5 (2,2)
<b>Início Imatinibe – mediana (meses)</b>	1,7 (1,1-2,6)
<b>Troca de ITQ de primeira linha (MI)</b>	
Não	137 (60,3)
Sim	90 (39,7)



Tabela 8. Características epidemiológicas, moleculares e do tratamento dos pacientes com LMC-FC (HC-FMUSP-SP) – continuação

<b>Motivo da troca</b>	
Resistência primária	27 (30)
Intolerância	20 (22,2)
Perda de qualquer resposta ao tratamento	12 (13,3)
Progressão para FA ou CB	12 (13,3)
Inclusão em protocolos de estudos clínicos	3 (3,4)
Sem resposta molecular maior	16 (17,8)
Não trocaram de linha de tratamento	137 (60,3)
<b>Tempo para troca de tratamento - mediana (anos)</b>	<b>1,2 (0,8-2,3)</b>
<b>Droga utilizada no tratamento de 2ª linha</b>	
Dasatinibe	78 (86,7)
Nilotinibe	10 (11,1)
INF- $\alpha$	1 (1,1)
Hidroxiureia	1 (1,1)
<b>Aumento da dose de MI para 600mg/dia</b>	
Sim	27 (11,9)
Não	200 (88,1)
<b>Motivo do aumento da dose de MI para 600mg/dia</b>	
Resistência primária	14 (51,9)
Sem resposta molecular maior	8 (29,6)
Perda de resposta molecular maior	5 (18,5)
<b>Tempo para aumento da dose de MI - mediana (anos)</b>	<b>1,1 (0,7-2,6)</b>
<b>Mutação do gene ABL1</b>	
Não	26 (11,5)
Sim	4 (1,8)
Não conclusiva	1 (0,4)
Não foi pesquisada	196 (86,3)
<b>Suspensão de MI (protocolo de pesquisa de suspensão)</b>	
Não	211 (93)
Sim	16 (7)
<b>Troca para tratamento de 3ª linha</b>	
Não	69 (76,7)
Sim	21 (23,3)
<b>Tempo de seguimento – mediana (anos)</b>	<b>7,3 (4,3-10,2)</b>

Aos três meses de tratamento, 221 pacientes foram monitorizados laboratorialmente com qRT-PCR *BCR-ABL1*, em uma mediana de tempo para a coleta de sangue periférico de 3,1 meses (variação: 2,8 – 3,6 meses). Dos pacientes analisados, 74,2% (164/221) alcançaram RMP ( $\leq 10\%$ ). Ao completarem seis meses de uso de MI, 206 pacientes coletaram *BCR-ABL1* e

65% (134/206) possuíam níveis de transcritos  $<1\%$  (mediana de tempo para coleta de 6,2 meses; variação: 5,6 – 6,8 meses). Aos 12 meses, 56,5% (105/186) atingiram a RMM com uma mediana de tempo de 12,1 meses (variação: 11,3 – 12,8 meses). Aos 18 meses, 70% (112/160) apresentavam RMM (mediana: 18,1 meses; variação: 17,2 – 18,7 meses)(Tabela 9).

Tabela 9: Monitoramento do qRT-PCR *BCR-ABL1* aos 3, 6, 12 e 18 meses

PCR <i>BCR-ABL1</i> aos 3 meses			
n = 221	$\leq 10\%$	74,2% (164)	mediana: 3,1 meses
	$> 10\%$	25,8% (57)	
PCR <i>BCR-ABL1</i> aos 6 meses			
n = 206	$< 1\%$	65% (134)	mediana: 6,2 meses
	$\geq 1\%$	35% (72)	
PCR <i>BCR-ABL1</i> aos 12 meses			
n = 186	$\leq 0,1\%$	56,5% (105)	mediana: 12,1 meses
	$> 0,1\%$	43,5% (81)	
PCR <i>BCR-ABL1</i> aos 18 meses			
n = 160	$\leq 0,1\%$	70% (112)	mediana: 18,1 meses
	$> 0,1\%$	30% (48)	

As respostas moleculares precoces obtidas aos 3 e 6 meses foram comparadas com as respostas moleculares alcançadas aos 12 e 18 meses e com as respostas moleculares profundas RM4.0 e RM4.5 (Tabela 10). Noventa e oito dos 183 pacientes que coletaram exames apresentaram RMP aos 3 meses e RMM aos 12 meses (53,5%), enquanto somente 6 pacientes (3,3%) que possuíam *BCR-ABL1*  $>10\%$  aos 3 meses, atingiram RMM aos 12 meses ( $p < 0,0001$ ). Aos 6 meses, 51,4% (93/181) dos pacientes apresentaram *BCR-ABL1*  $<1\%$  e atingiram a RMM aos 12 meses, ao passo que 5% (9/181) atingiram a mesma resposta a despeito de *BCR-ABL1*  $\geq 1\%$  ( $p < 0,0001$ ). Na comparação entre as respostas moleculares aos 3 e aos 6 meses com as respostas aos 18 meses, 63,3% (100/158) dos pacientes alcançaram RMP aos 3 meses e RMM e 7% (11/158) não alcançaram a RMP, mas atingiram RMM aos 18 meses ( $p < 0,0001$ ). Entre os pacientes avaliados aos 6 meses, 61,8% (97/157) apresentaram *BCR-ABL1*  $<1\%$  e RMM, enquanto 8,9% (14/157) dos pacientes

com *BCR-ABL1*  $\geq 1\%$  alcançaram RMM aos 18 meses ( $p < 0,0001$ ). Noventa pacientes apresentaram RMP aos 3 meses e atingiram RM4.0 (40,7%), ao mesmo tempo que 3,6% (8/221) não possuíam RMP e alcançaram RM4.0 ( $p < 0,0001$ ). Aos 6 meses, 41,8% (86/206) dos pacientes atingiram a RM preconizada e RM4.0, e 5,8% (12/206) não apresentavam *BCR-ABL1*  $< 1\%$  e alcançaram RM4.0 ( $p < 0,0001$ ). Setenta pacientes que apresentaram RMP aos 3 meses (31,7%) atingiram RM4.5, enquanto apenas 3,2% (7/221) dos pacientes com *BCR-ABL1*  $> 10\%$  atingiram RM4.5 ( $p < 0,0001$ ). Aos 6 meses, 33% (68/206) apresentaram *BCR-ABL1*  $< 1\%$  e RM4.5, enquanto 4,4% (9/206) dos pacientes possuíam *BCR-ABL1*  $\geq 1\%$  e atingiram RM4.5 ( $p < 0,0001$ ). Entre os 16 pacientes que entraram no protocolo de estudo para suspensão do tratamento com MI, apenas um não apresentava RMP aos 3 e aos 6 meses, e todos possuíam RMM aos 12 meses.

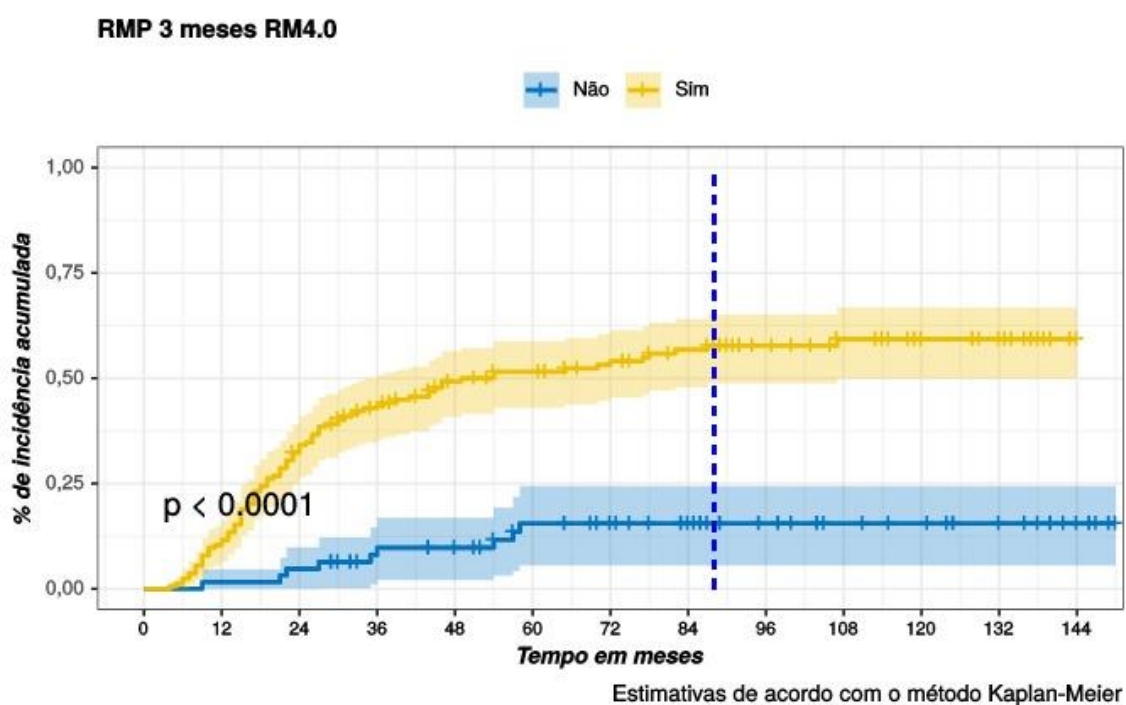
Tabela 10. Comparação entre as respostas moleculares obtidas aos 3 e 6 meses com as respostas moleculares alcançadas aos 12, 18 meses, RM4.0 e RM4.5

		PCR aos 12 meses			
		n	≤0,1%	>0,1%	
PCR aos 3 meses	≤10%	183	53,5% (98)	23,5% (43)	p< 0,0001
	>10%		3,3% (6)	19,7% (36)	
PCR aos 6 meses	<1%	181	51,4% (93)	19,9% (36)	p< 0,0001
	≥1%		5% (9)	23,7% (43)	
		PCR aos 18 meses			
		n	≤0,1%	>0,1%	
PCR aos 3 meses	≤10%	158	63,3% (100)	17,1% (27)	p< 0,0001
	>10%		7% (11)	12,6% (20)	
PCR aos 6 meses	<1%	157	61,8% (97)	14% (22)	p< 0,0001
	≥1%		8,9% (14)	15,3% (24)	
		RM4.0			
		n	≤0,01%	>0,01%	
PCR aos 3 meses	≤10%	221	40,7% (90)	33,5% (74)	p< 0,0001
	>10%		3,6% (8)	22,2% (49)	
PCR aos 6 meses	<1%	206	41,8% (86)	23,3% (48)	p< 0,0001
	≥1%		5,8% (12)	29,1% (60)	
		RM4.5			
		n	≤0,0032%	>0,0032%	
PCR aos 3 meses	≤10%	221	31,7% (70)	42,5% (94)	p< 0,0001
	>10%		3,2% (7)	22,6% (50)	
PCR aos 6 meses	<1%	206	33% (68)	32% (66)	p< 0,0001
	≥1%		4,4% (9)	30,6% (63)	

Foram comparadas as incidências cumulativas das respostas moleculares profundas obtidas entre os pacientes que alcançaram versus os que não alcançaram resposta molecular precoce aos 3 e aos 6 meses. A média de tempo dos pacientes que alcançaram RMP aos 3 meses e atingiram RM4.0 foi de 77,7 meses (DP: 4,9) e a mediana de 37,5 meses (variação: 19 – 89,3). Daqueles que não alcançaram RMP aos 3 meses, a média de tempo foi de 129,9 meses (DP: 5,3) e a mediana de 85 meses (variação: 54 – 124,5)(p<0,0001)(Figura 4). A média de tempo para RM4.5 dos pacientes que alcançaram RMP aos 3 meses foi de 97,67 meses (DP: 4,6) e a mediana de 61 meses (variação: 34 – 89,3). Os pacientes que não alcançaram RMP aos 3 meses foi de 134,7 meses (DP: 4,9) e a mediana de 86 meses (variação: 56 – 124,5)(p<0,0001)(Figura 5). A média de tempo dos pacientes que alcançaram

RMP aos 6 meses e atingiram a RM4.0 foi de 65,85 meses (DP: 5,2) e a mediana de 33 meses (variação: 17 – 74,8). Os pacientes que não alcançaram a RMP aos 6 meses, a média de tempo para R4.5 foi de 127 meses (DP: 5,3) e a mediana de 88 meses (variação: 53,5 – 132)( $p < 0,0001$ )(Figura 6). O tempo médio para alcançar RM4.5 entre aqueles que alcançaram RMP aos 6 meses e RM4.5 foi de 87,8 meses (DP: 5,2) e mediana de 53,5 meses (variação: 29,5 – 74,8). Já aqueles que não alcançaram RMP aos 6 meses, o tempo médio foi de 135,6 meses (DP: 4,3) e a mediana de 92,5 meses (variação: 54 – 132)( $p < 0,0001$ )(Figura 7).

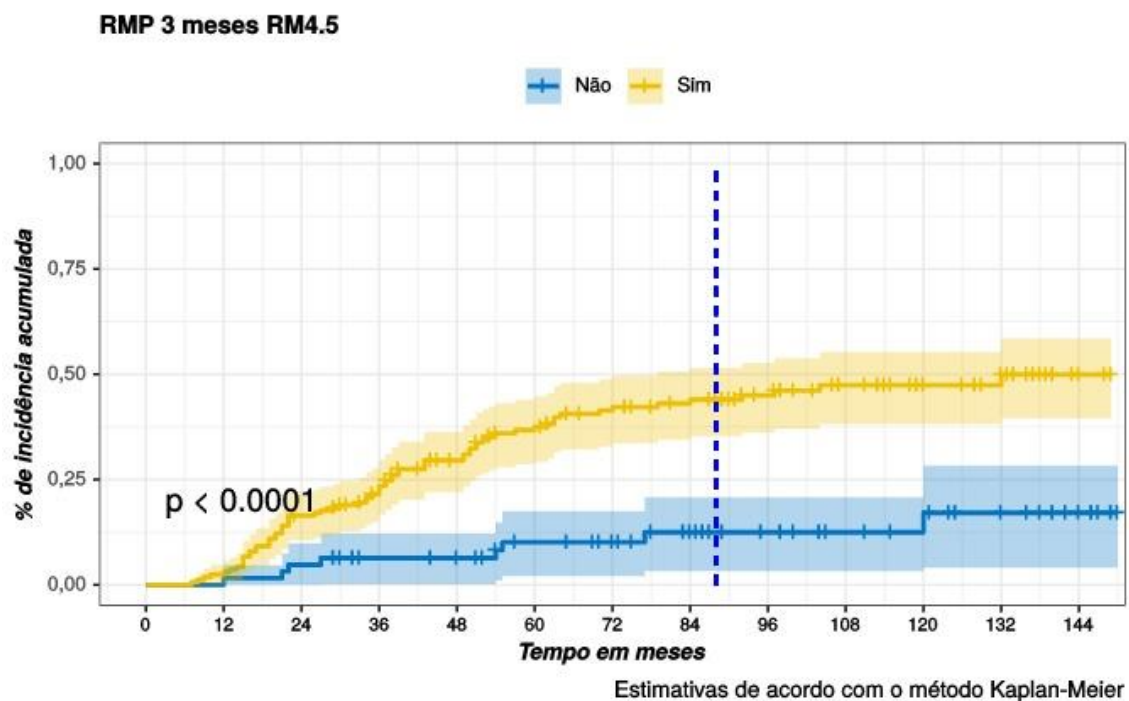
Figura 4. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 3 meses de tratamento com mesilato de imatinibe (n = 221)



#### Número de eventos censurados

Não	0	0	0	4	6	12	16	22	29	34	36	42	49
Sim	0	0	1	8	17	21	25	30	39	49	55	59	74
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

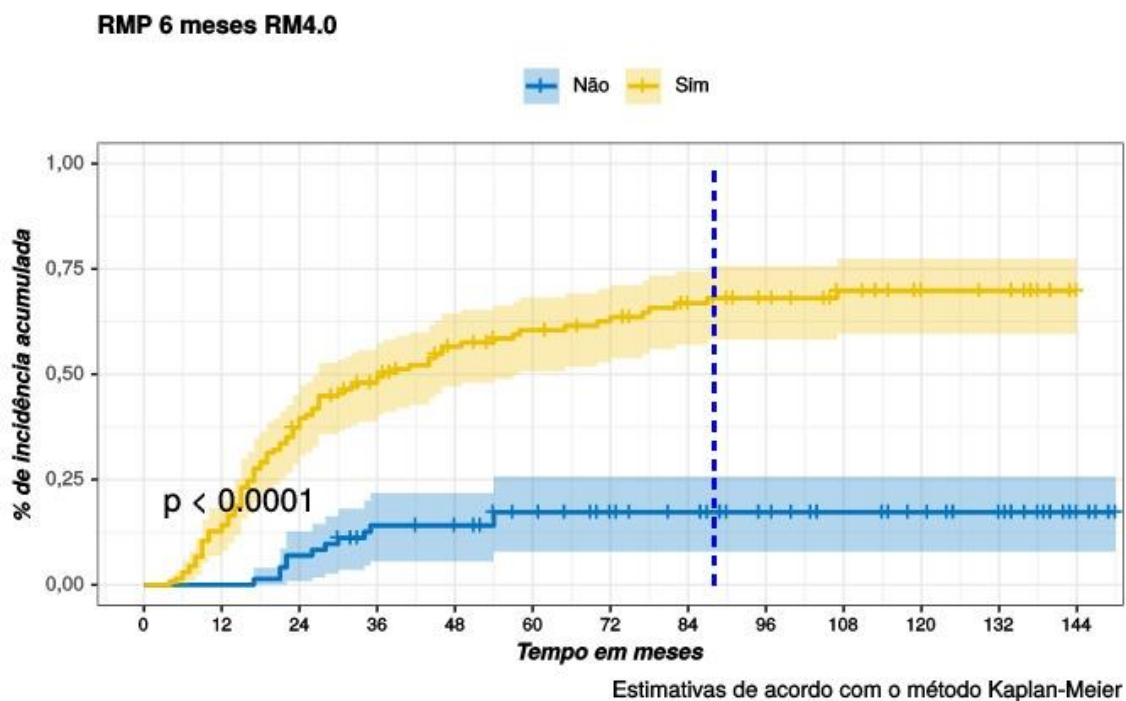
Figura 5. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 3 meses de tratamento com mesilato de imatinibe (n = 221)



**Número de eventos censurados**

Não	0	0	0	4	6	12	16	23	30	35	37	43	50
Sim	0	0	1	9	18	23	28	35	47	58	69	75	92
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

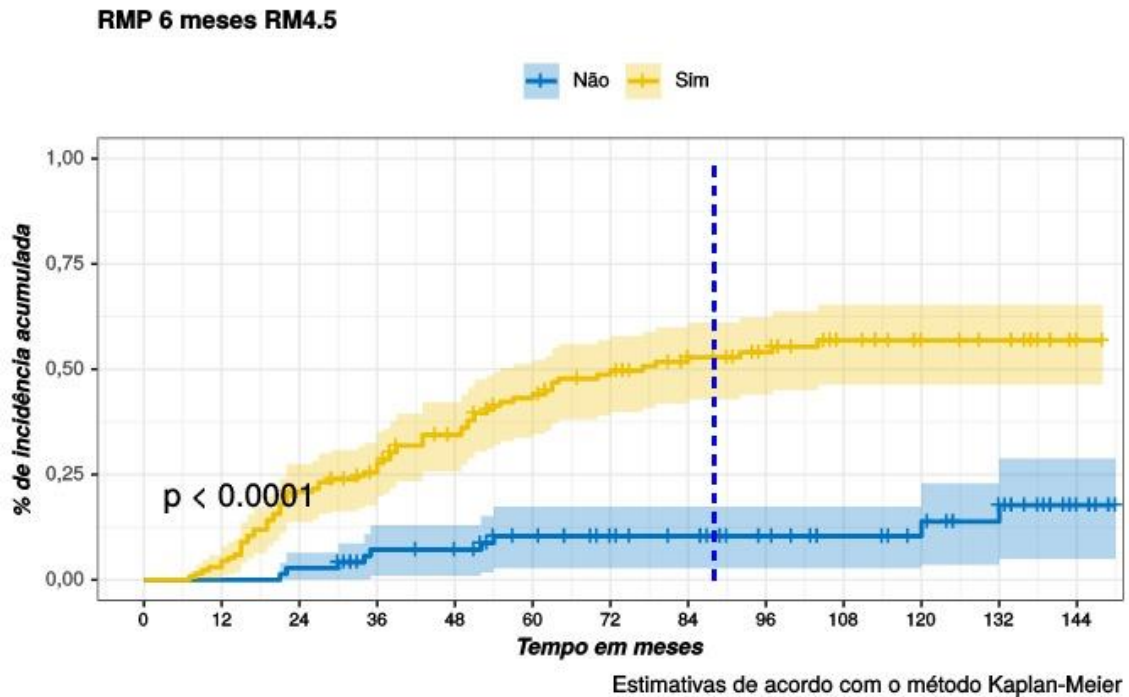
Figura 6. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe (n = 206)



**Número de eventos censurados**

Não	0	0	0	4	6	13	18	22	28	34	37	43	55
Sim	0	0	1	6	13	16	18	22	26	32	37	39	48
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

Figura 7. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 entre os pacientes que atingiram versus os que não atingiram RMP aos 6 meses de tratamento com mesilato de imatinibe (n = 206)



**Número de eventos censurados**

Não	0	0	0	5	7	15	20	24	30	36	39	45	57
Sim	0	0	1	6	13	16	19	26	33	40	50	54	65
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

Foram comparadas as diferentes translocações *BCR-ABL1* com a resposta molecular obtida aos 3, 6, 12 e 18 meses, assim como as curvas de incidência cumulativa das RMM, RM4.0 e RM4.5. Entre os pacientes com dados disponíveis para serem analisados, aqueles com a quebra e13a2 alcançaram as seguintes respostas moleculares aos 3, 6, 12 e 18 meses, respectivamente: 63,7% (58/91), 57,5% (50/87), 57,7% (45/78) e 70,1% (47/67). As taxas de respostas moleculares dos pacientes com quebra e14a2 foram 82,2% (97/118), 73,1% (79/108), 56,6% (56/99), 69% (60/87) de respostas moleculares aos 3, 6, 12 e 18 meses, respectivamente. Enquanto os pacientes com transcrito



e13a2/e14a2 alcançaram 75% (9/12), 45,5% (5/11), 44,4% (4/9), 83,3% (5/6) de respostas moleculares aos 3, 6, 12 e 18 meses, respectivamente. Ao comparar os diferentes transcritos com as respostas moleculares obtidas, apresentar a quebra e14a2 impacta no resultado molecular desejado apenas nas análises dos 3 e dos 6 meses ( $p = 0,01$  e  $p = 0,03$ , respectivamente)(Tabela 11).

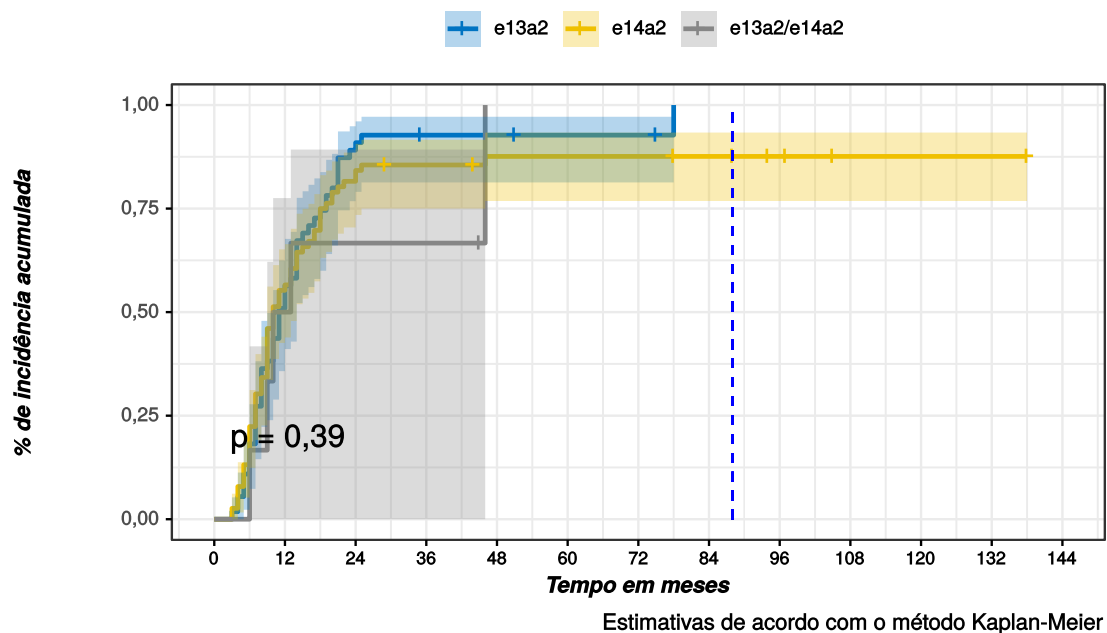
Tabela 11. Comparação entre as quebras do transcrito *BCR-ABL1* com as respostas moleculares obtidas aos 3, 6, 12 e 18 meses

Translocação <i>BCR-ABL1</i> Quebra	RM aos 3 meses			
	n = 221	≤10%	>10%	
e13a2	91	63,7% (58)	36,3% (33)	p = 0,01
e14a2	118	82,2% (97)	17,8% (21)	
e13a2/e14a2	12	75% (9)	25% (3)	
	RM aos 6 meses			
	n = 206	<1%	≥1%	
e13a2	87	57,5% (50)	42,5% (37)	p = 0,03
e14a2	108	73,1% (79)	26,9% (29)	
e13a2/e14a2	11	45,5% (5)	54,5% (6)	
	RM aos 12 meses			
	n = 186	≤0,1%	>0,1%	
e13a2	78	57,7% (45)	42,3% (33)	p = 0,7
e14a2	99	56,6% (56)	43,4% (43)	
e13a2/e14a2	9	44,4% (4)	55,6% (5)	
	RM aos 18 meses			
	n = 160	≤0,1%	>0,1%	
e13a2	67	70,1% (47)	29,9% (20)	p = 0,8
e14a2	87	69% (60)	31% (27)	
e13a2/e14a2	6	83,3% (5)	16,7% (1)	

A incidência cumulativa das RMM, RM4.0 e RM4.5 para os transcritos *BCR-ABL1* foi analisada nos pacientes que fizeram uso exclusivo de MI. A média de tempo para a RMM nos pacientes com transcrito e13a2 foi de 16,7 meses (DP: 2,4) e a mediana de 11 meses (variação: 7 – 18,5), enquanto nos pacientes com transcrito e14a2, a média de tempo foi de 20 meses (DP: 2,7) e a mediana de 10 meses (variação: 7 – 18,3). Já nos pacientes com transcrito e13a2/e14a2, a média de tempo 21,7 meses (DP: 7,1) e a mediana de 11,5 meses (variação: 9,3 – 37)( $p = 0,39$ )(Figura 8). A média e a mediana de tempo para alcançar RM4.0 foi de 63,4 meses (DP: 8) e de 31 meses (variação: 16,5 – 63,5) para o

transcrito e13a2. Para o transcrito e14a2, a média de tempo foi de 54,3 meses (DP: 6,1) e a mediana de 29 meses (variação: 17 – 55), enquanto para a translocação e13a2/e14a2, a média foi de 80,9 meses (DP: 25) e a mediana de 38,5 meses (variação: 29,3 – 44,8)( $p = 0,18$ )(Figura 9). A média de tempo dos pacientes com translocação e13a2 para alcançar RM4.5 foi de 81,5 meses (DP: 7,4) e a mediana de 54 meses (variação: 35 – 76). Para aqueles com a quebra e14a2, a média de tempo foi de 77,4 meses (DP: 6,7) e a mediana foi de 43 meses (variação: 55 – 46). Os pacientes com o transcrito e13a2/e14a2 apresentaram tempo médio para RM4.5 de 121,3 meses (DP: 21) e a mediana de 61,5 meses (variação: 44,8 – 103,8)( $p = 0,13$ )(Figura 10).

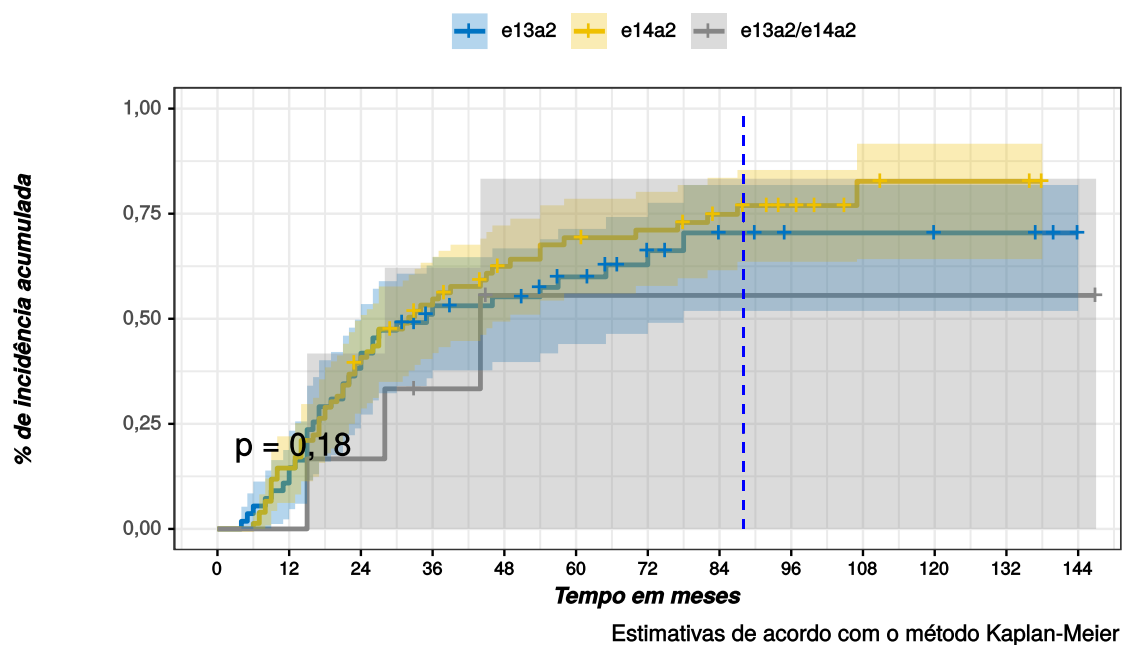
Figura 8. Comparação das incidências cumulativas de RMM para os transcritos *BCR-ABL1* dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe (n = 137)



#### Número de eventos censurados

e13a2	0	0	0	1	1	2	2	3	3	3	3	3	
e14a2	0	0	0	2	4	4	4	5	7	9	9	10	
e13a2/e14a2	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

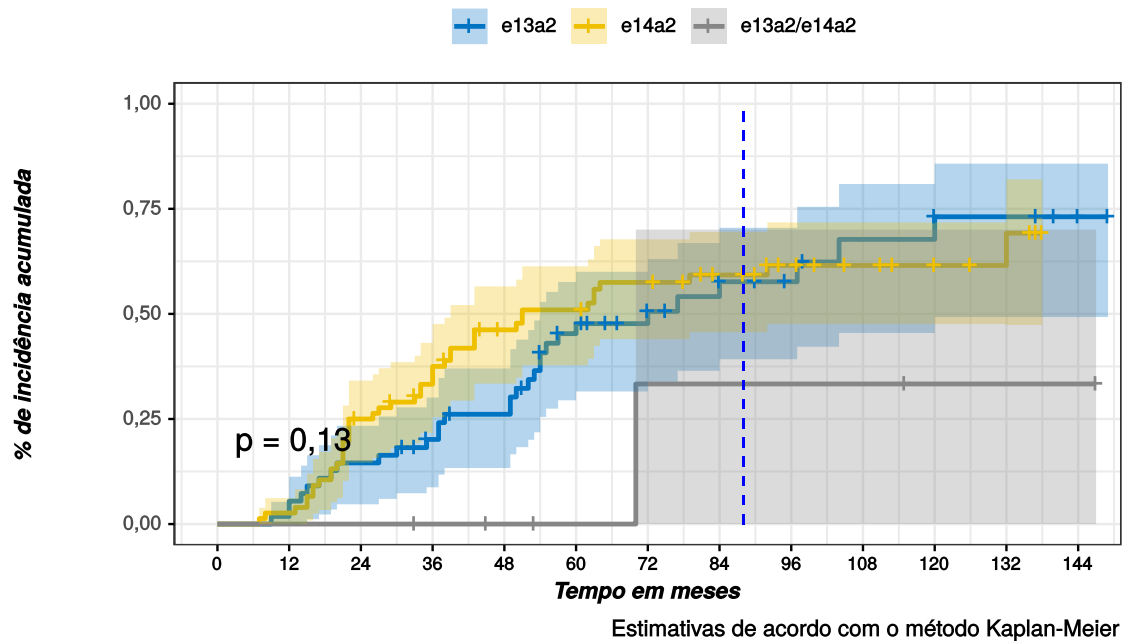
Figura 9. Comparação das incidências cumulativas de RM4.0 para os transcritos *BCR-ABL1* dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe (n = 137)



#### Número de eventos censurados

e13a2	0	0	0	3	4	8	12	14	16	16	17	17	20
e14a2	0	0	1	4	8	8	9	11	14	18	19	19	21
e13a2/e14a2	0	0	0	1	2	2	2	2	2	2	2	2	2
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

Figura 10. Comparação das incidências cumulativas de RM4.5 para os transcritos *BCR-ABL1* dos pacientes que fizeram uso exclusivo de mesilato de imatinibe (n = 137)



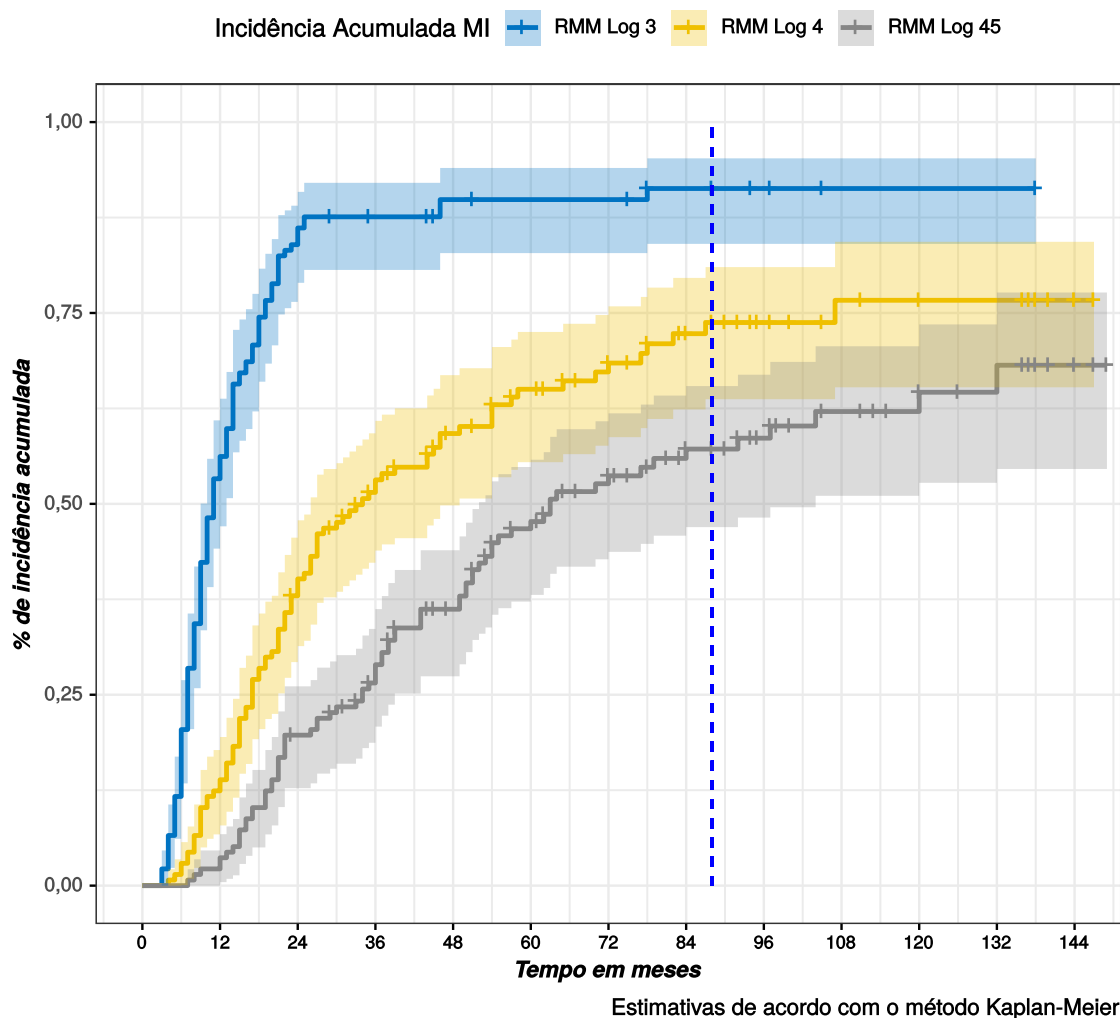
#### Número de eventos censurados

e13a2	0	0	0	4	5	9	14	17	19	20	21	21	24
e14a2	0	0	1	4	8	8	9	13	18	22	26	28	32
e13a2/e14a2	0	0	0	1	2	3	3	3	3	3	4	4	4
	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120	132	144
	Tempo em meses												

O tempo mediano para alcançar a RMM foi de 9 meses (variação: 5,9 – 13,8 meses). As taxas de respostas moleculares entre os 137 pacientes que mantiveram exclusivamente o uso de MI foram: RMM de 56,2% (77/137) no primeiro ano, de 86,1% (118/137) no segundo ano, de 87,6% (120/137) no terceiro ano, de 89% (122/137) no quarto ano, de 89% (122/137) no quinto ano e de 89,8% (123/137) aos 7,3 anos (88 meses - mediana de seguimento do estudo). As RM4.0 foram de 13,9% (19/137) no primeiro ano, de 40,1% (55/137) no segundo ano, de 52,5% (72/137) no terceiro ano, de 57,7% (79/137) no quarto ano, de 62% (85/137) no quinto ano e de 67,1% (92/137) aos 7,3 anos. As RM4.5

foram de 3,6% (5/137) no primeiro ano, de 19,7% (27/137) no segundo ano, de 28,5% (39/137) no terceiro ano, de 35% (48/137) no quarto ano, de 44,5% (61/137) no quinto ano e de 51,1% (70/137) aos 7,3 anos (Figura 11). As respostas moleculares aumentaram progressivamente ao longo do seguimento e a taxa de pacientes que alcançaram as respostas moleculares foi mais expressiva nos primeiros dois anos de uso do MI. Verificou-se que 14 entre os 137 pacientes não alcançaram as respostas moleculares pré-determinadas, mas mantiveram o tratamento com MI.

Figura 11. Incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 com o uso exclusivo de mesilato de imatinibe (n = 137)

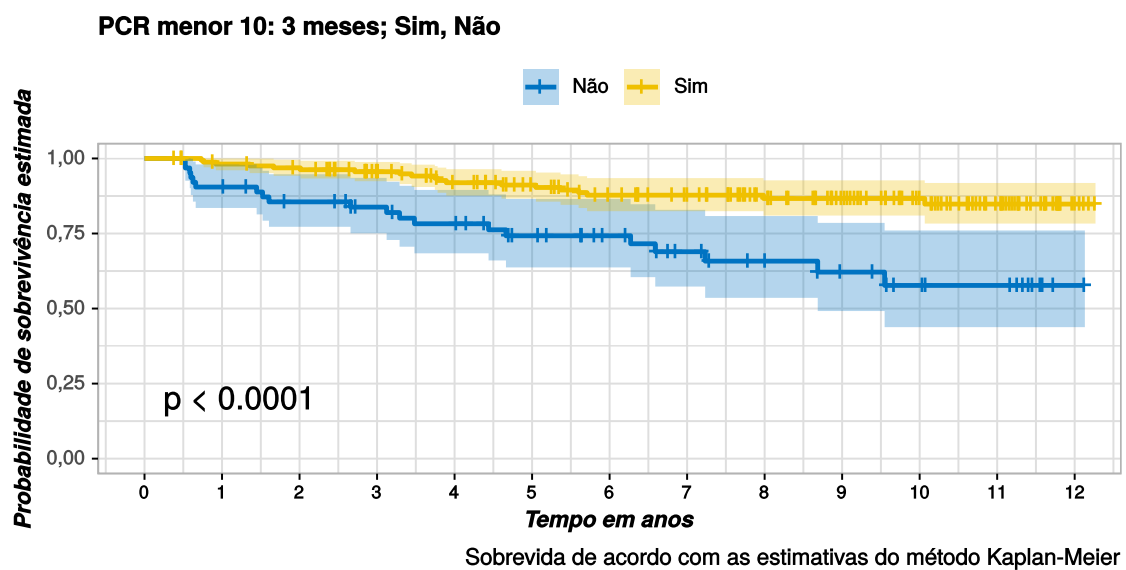


<b>Incidência RMM</b>	77	118	120	122	122	123
<b>Percentual</b>	56,2%	86,13%	87,59%	89,05%	89,05%	89,78%
<b>Tempo Tratamento</b>	12	24	36	48	60	88
<b>Incidência RM4.0</b>	19	55	72	79	85	92
<b>Percentual</b>	13,87%	40,15%	52,55%	57,66%	62,04%	67,15%
<b>Tempo Tratamento</b>	12	24	36	48	60	88
<b>Incidência RM4.5</b>	5	27	39	48	61	70
<b>Percentual</b>	3,65%	19,71%	28,47%	35,04%	44,53%	51,09%
<b>Tempo Tratamento</b>	12	24	36	48	60	88

As probabilidades estimadas de SLP, SLE e SG foram calculadas e comparadas entre aqueles que alcançaram e aqueles que não alcançaram uma resposta molecular pré-determinada em um intervalo de tempo ou em um valor

estabelecidos pelo protocolo ELN 2013<sup>29</sup>. Aos 3 meses, a SLP foi de 11 anos (IC 95%: 10,6-11,5) para os pacientes com RMP aos 3 meses e 8,9 anos (IC 95%: 7,7-10,1) para aqueles com  $BCR-ABL1 > 10\%$  ( $p < 0,0001$ ) (Figura 12). A SLE (Figura 13) foi de 7,9 anos (IC 95%: 7,1-8,7) versus 4,4 anos (IC 95%: 3,2-5,6), respectivamente ( $p < 0,0001$ ); enquanto a SG (Figura 14) foi de 11,2 anos (IC 95%: 10,7-11,7) versus 10,6 anos (IC 95%: 9,7-11,5) ( $p = 0,17$ ), respectivamente.

Figura 12. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento (n = 227)



### Pacientes vivos e livres de progressão

Pacientes não censurados e vivos.

■	63	57	51	46	42	35	29	23	19	15	11	9	1
■	164	157	153	138	123	112	100	93	77	64	48	30	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

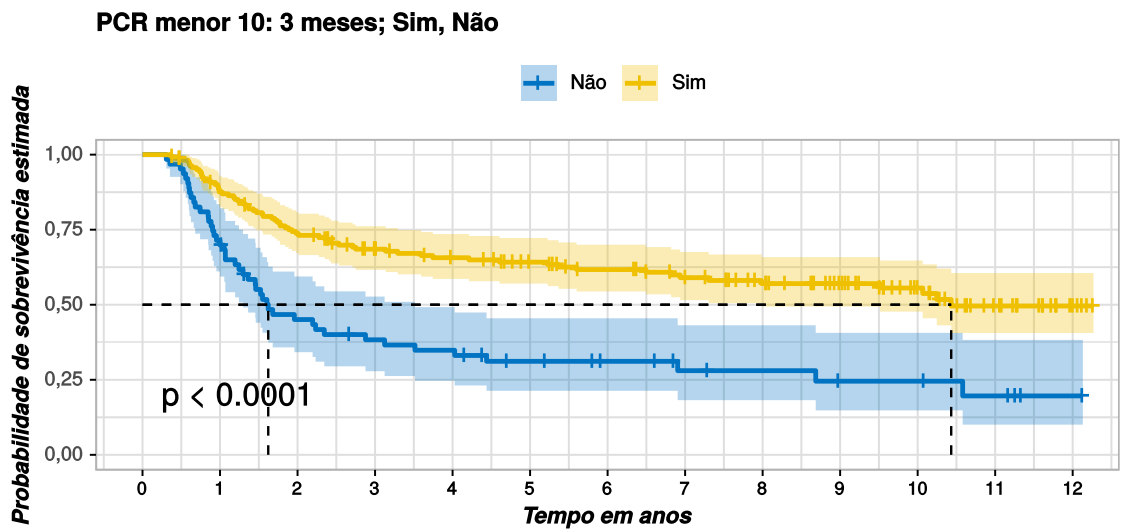
Tempo em anos

### Pacientes censurados

■	0	0	3	7	8	13	19	23	26	29	32	34	42
■	0	4	6	19	29	39	47	54	69	82	98	115	140
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 13. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento (n = 227)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

**Pacientes vivos e livres de evento**

Pacientes não censurados e vivos.

	63	45	27	22	20	15	12	9	8	6	6	4	1
	164	140	117	100	90	81	72	65	55	44	31	17	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

*Tempo em anos*

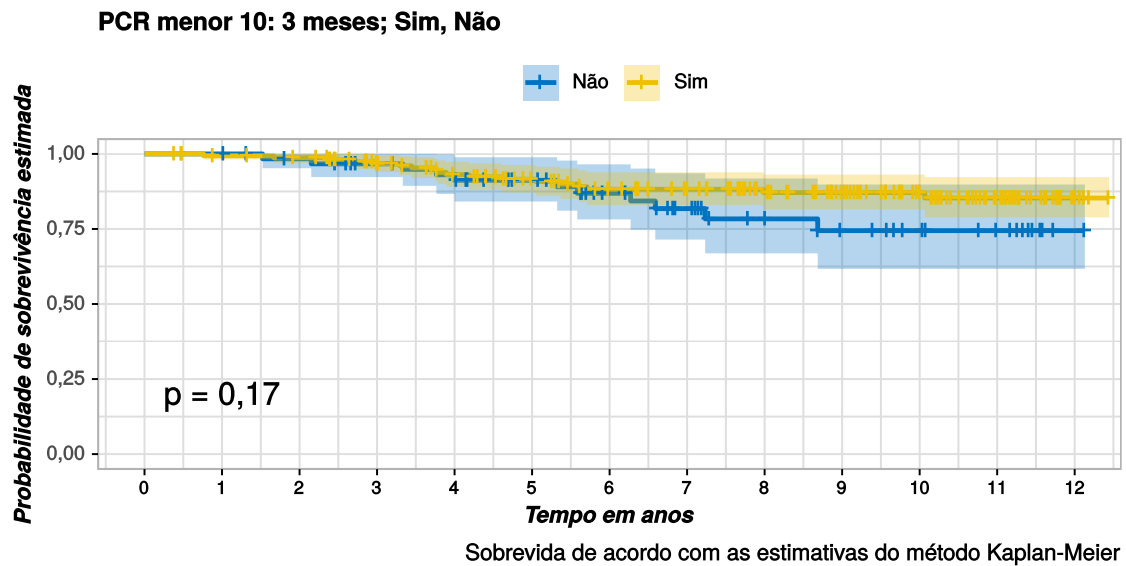
**Pacientes censurados**

	0	0	2	3	3	6	9	11	12	13	13	14	17
	0	4	5	14	20	27	33	37	45	56	68	79	91
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

*Tempo em anos*



Figura 14. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 3 meses de tratamento (n = 227)



### Pacientes vivos

Pacientes não censurados e vivos.

63	63	59	54	51	44	35	28	21	17	13	9	1
164	159	156	140	125	113	101	94	78	65	49	30	5
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

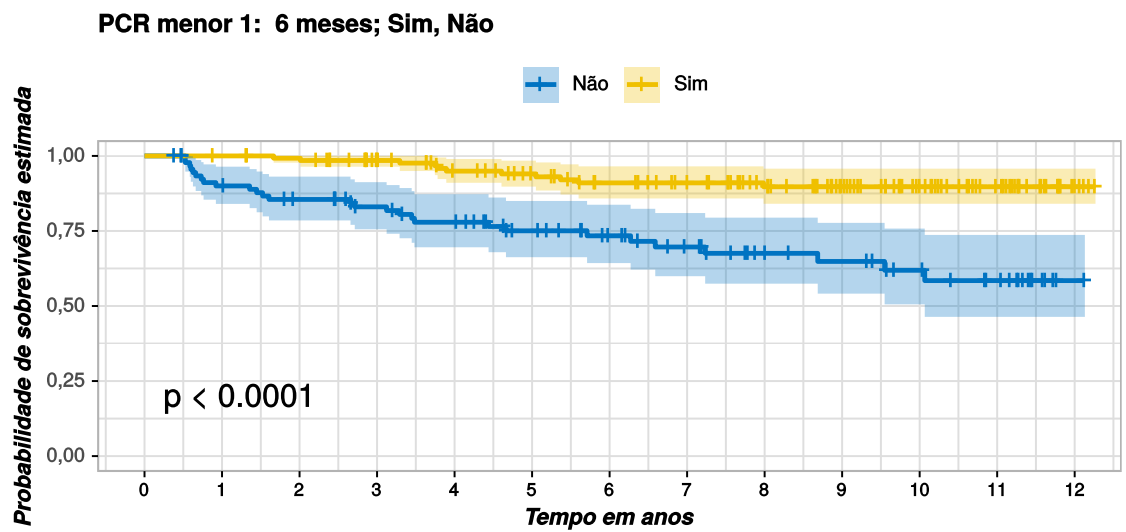
### Pacientes censurados

0	0	3	7	8	14	21	26	32	35	39	43	51
0	4	6	19	29	39	47	54	69	82	98	116	141
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Para os pacientes com resposta molecular <1% aos 6 meses, a SLP foi de 11,4 anos (IC 95%: 11-11,9) e para aqueles com *BCR-ABL1*  $\geq$ 1% foi de 9 anos (IC 95%: 8-10)( $p < 0,0001$ )(Figura 15). A SLE foi de 9,3 anos (IC 95%: 8,5-10,1) versus 3,4 anos (IC 95%: 2,5-4,2), respectivamente ( $p < 0,0001$ )(Figura 16). A SG foi de 11,5 anos (IC 95%: 11-11,9) e para aqueles com RM  $\geq$ 1% foi 10,3 anos (IC 95%: 9,5-11,1)( $p = 0,0069$ )(Figura 17).

Figura 15. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento (n = 227)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

### Pacientes vivos e livres de progressão

Pacientes não censurados e vivos.

— Não	93	81	74	66	60	50	42	35	27	24	19	14	1
— Sim	134	133	130	118	105	97	87	81	69	55	40	25	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

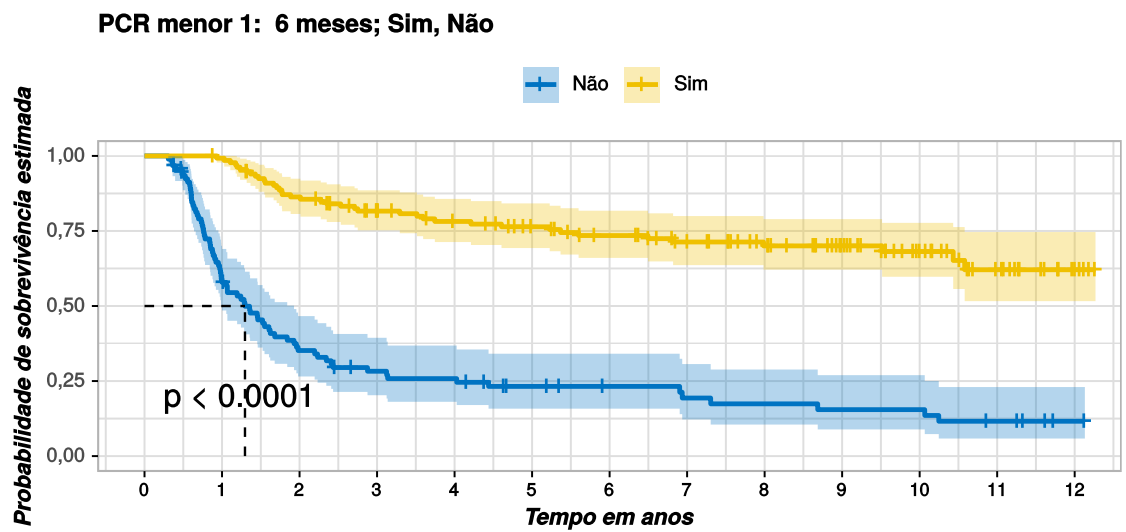
Tempo em anos

### Pacientes censurados

— Não	0	3	6	12	14	22	29	34	41	43	47	51	64
— Sim	0	1	3	14	23	30	37	43	54	68	83	98	118
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 16. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento (n = 227)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

### Pacientes vivos e livres de evento

Pacientes não censurados e vivos.

— Não	93	53	31	23	21	15	12	10	9	8	8	5	1
— Sim	134	132	113	99	89	81	72	64	54	42	29	16	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

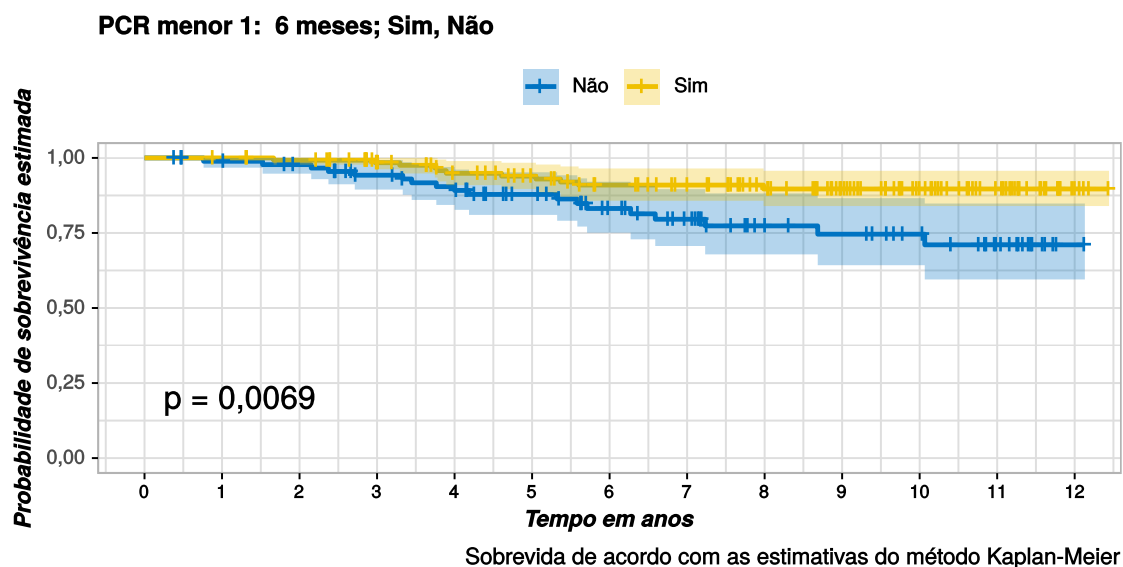
Tempo em anos

### Pacientes censurados

— Não	0	3	4	6	6	10	13	13	13	13	13	14	18
— Sim	0	1	3	11	17	23	29	35	44	56	68	79	90
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 17. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMP aos 6 meses de tratamento (n = 227)



### Pacientes Vivos

Pacientes não censurados e vivos.

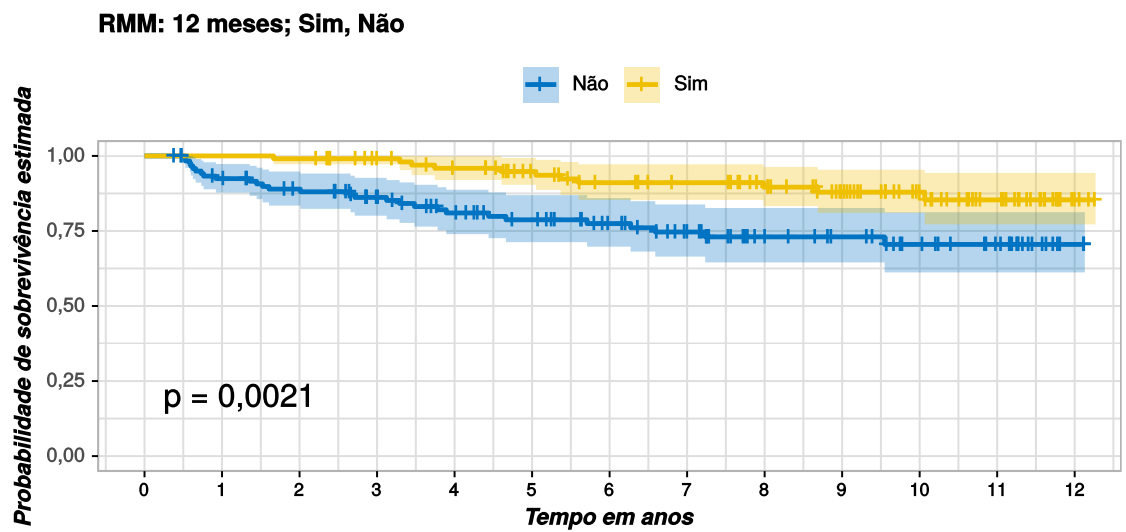
■	93	89	85	76	71	60	49	41	30	27	22	14	1
■	134	133	130	118	105	97	87	81	69	55	40	25	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

### Pacientes censurados

■	0	3	6	12	14	23	31	37	47	49	54	61	74
■	0	1	3	14	23	30	37	43	54	68	83	98	118
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

A SLP para aqueles com RMM aos 12 meses foi de 11,3 anos (IC 95%: 10,8-11,8) e de 9,7 anos (IC 95%: 8,9-10,5) para pacientes sem RMM ( $p = 0,0021$ )(Figura 18). A SLE foi de 9,9 anos (IC 95%: 9,1-10,6) e de 4,2 anos (IC 95%: 3,3-5,1), respectivamente ( $p < 0,0001$ )(Figura 19). A SG foi de 11,4 anos (IC 95%: 10,9-11,9) e de 10,7 anos (IC 95%: 10,1-11,4), respectivamente ( $p = 0,15$ )(Figura 20).

Figura 18. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento (n = 227)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

### Pacientes vivos e livres de progressão

Pacientes não censurados e vivos.

■	122	109	100	88	76	68	58	49	36	31	24	17	2
■	105	105	104	96	89	79	71	67	60	48	35	22	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

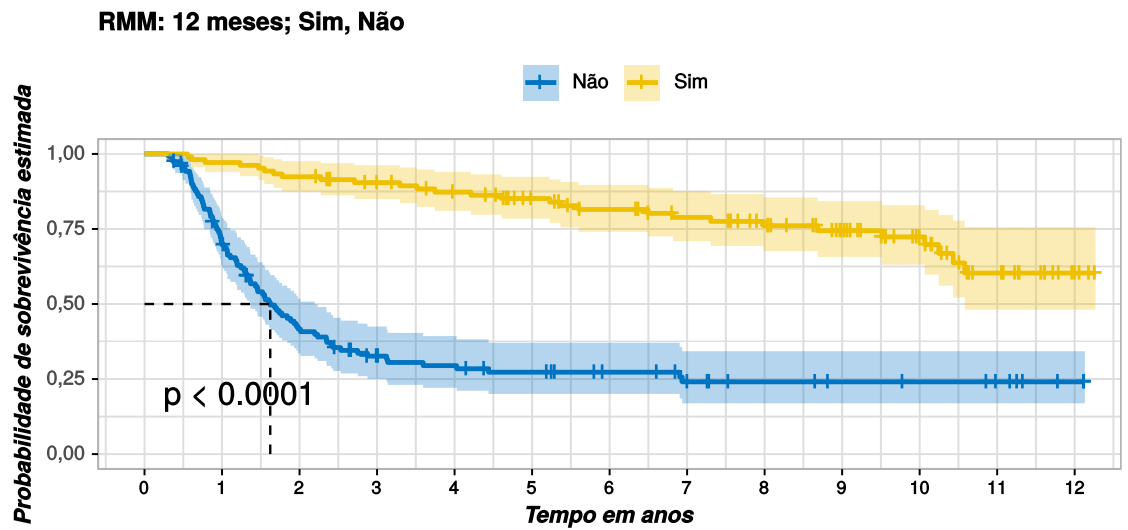
Tempo em anos

### Pacientes censurados

■	0	4	9	18	25	31	40	47	59	64	70	77	92
■	0	0	0	8	12	21	26	30	36	47	60	72	90
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 19. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento (n = 227)



### Pacientes vivos e livres de evento

Pacientes não censurados e vivos.

122	83	47	33	28	24	19	15	11	9	8	6	2
105	102	97	89	82	72	65	59	52	41	29	15	4
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

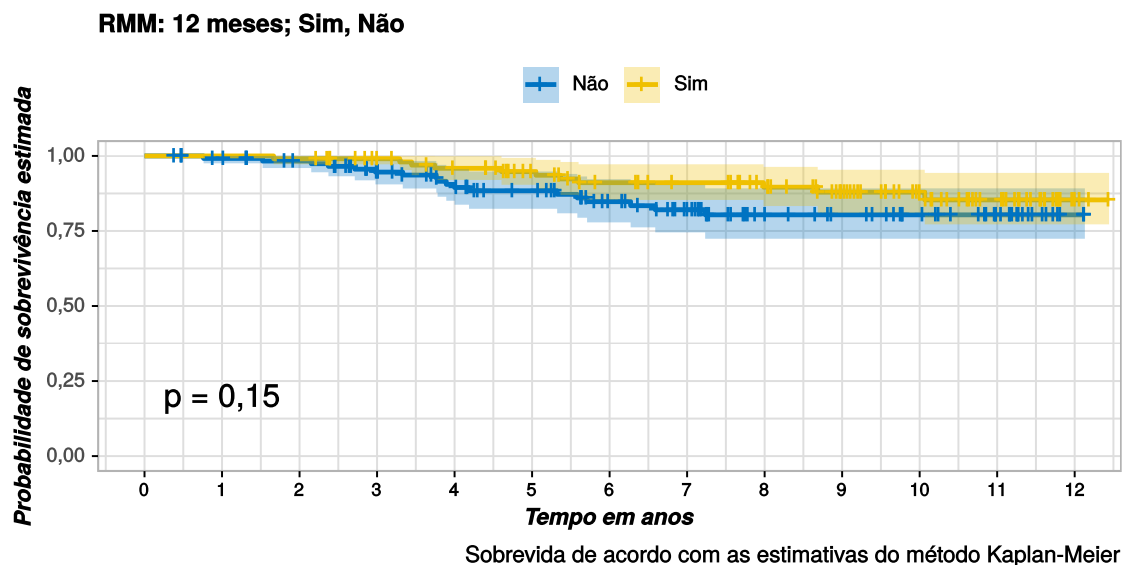
Tempo em anos

### Pacientes censurados

0	4	7	11	13	15	20	22	26	28	29	31	35
0	0	0	6	10	18	22	26	31	41	52	62	73
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 20. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não a RMM aos 12 meses de tratamento (n = 227)



### Pacientes Vivos

Pacientes não censurados e vivos.

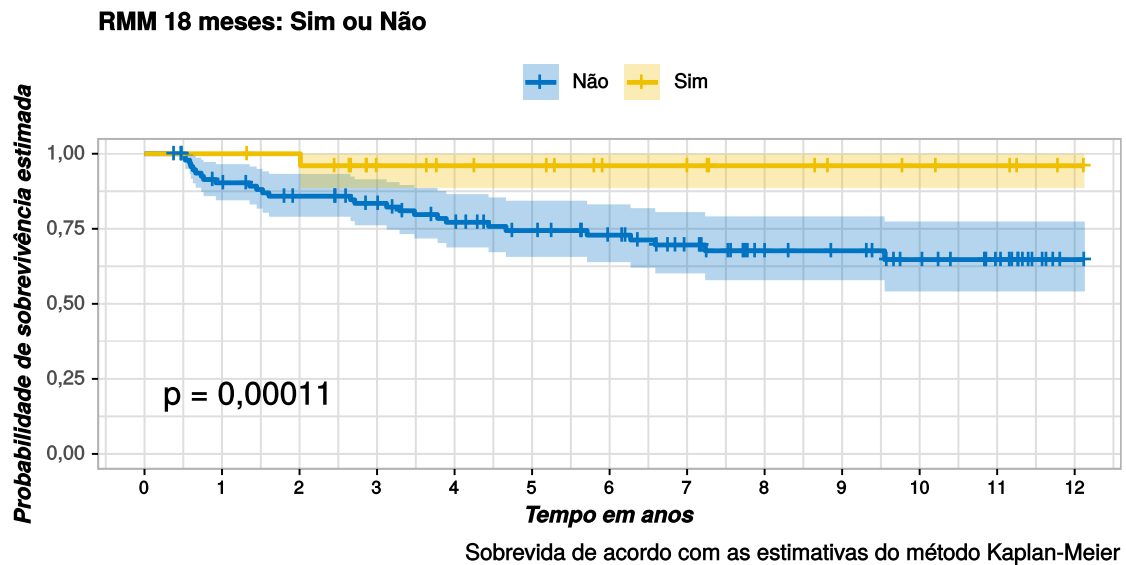
■	122	117	111	98	87	78	65	55	39	34	27	17	2
■	105	105	104	96	89	79	71	67	60	48	35	22	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	4	9	18	25	32	42	50	65	70	77	87	102
■	0	0	0	8	12	21	26	30	36	47	60	72	90
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Para os pacientes que não alcançaram RMM aos 12 meses, foram analisadas a SLP, a SLE e a SG em relação à RMM aos 18 meses. A SLP para aqueles com RMM aos 18 meses foi de 11,7 anos (IC 95%: 10,9-12,5), enquanto os pacientes que não alcançaram a RMM, apresentaram SLP de 9,1 anos (IC 95%: 8,2-10,1)( $p = 0,00011$ )(Figura 21). A SLE foi de 9,6 anos (IC 95%: 7,8-11,4) e de 2,7 anos (IC 95%: 2-3,5)( $p < 0,0001$ ), respectivamente (Figura 22). A SG foi de 11,7 anos (IC 95%: 10,8-12,5) versus 10,4 anos (IC 95%: 9,6-11,1), respectivamente ( $p = 0,024$ )(Figura 23).

Figura 21. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não RMM aos 18 meses de tratamento (excluídos pacientes que alcançaram RMM aos 12 meses) (n = 122)



### Pacientes vivos e livres de progressão

Pacientes não censurados e vivos.

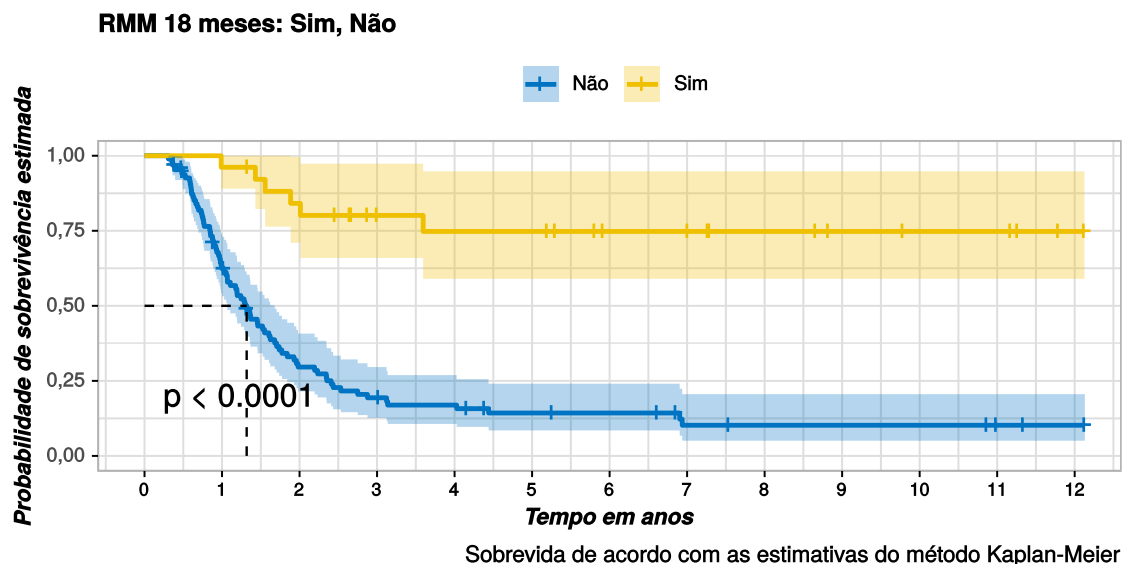
■ Não	96	83	75	69	60	53	47	38	28	25	19	13	1
■ Sim	26	26	25	19	16	15	11	11	8	6	5	4	1
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■ Não	0	4	8	12	16	21	26	33	42	45	50	56	68
■ Sim	0	0	1	6	9	10	14	14	17	19	20	21	24
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												



Figura 22. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não RMM aos 18 meses de tratamento (excluídos pacientes que alcançaram RMM aos 12 meses) (n = 122)



### Pacientes vivos e livres de evento

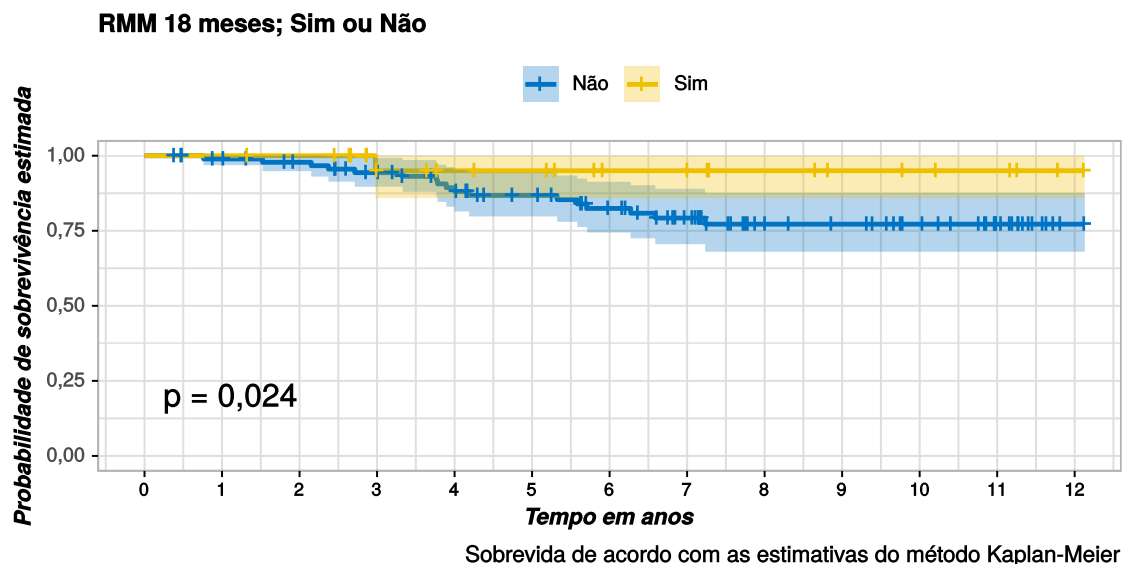
Pacientes não censurados e vivos.

	96	58	26	17	14	10	9	5	4	4	4	2	1
	26	25	21	16	14	14	10	10	7	5	4	4	1
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

	0	4	6	6	7	9	10	12	13	13	13	15	16
	0	0	1	5	6	6	10	10	13	15	16	16	19
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 23. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram ou não RMM aos 18 meses de tratamento (excluídos pacientes que alcançaram RMM aos 12 meses) (n = 122)



### Pacientes Vivos

Pacientes não censurados e vivos.

■	96	91	86	79	71	63	54	44	31	28	22	13	1
■	26	26	25	19	16	15	11	11	8	6	5	4	1
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

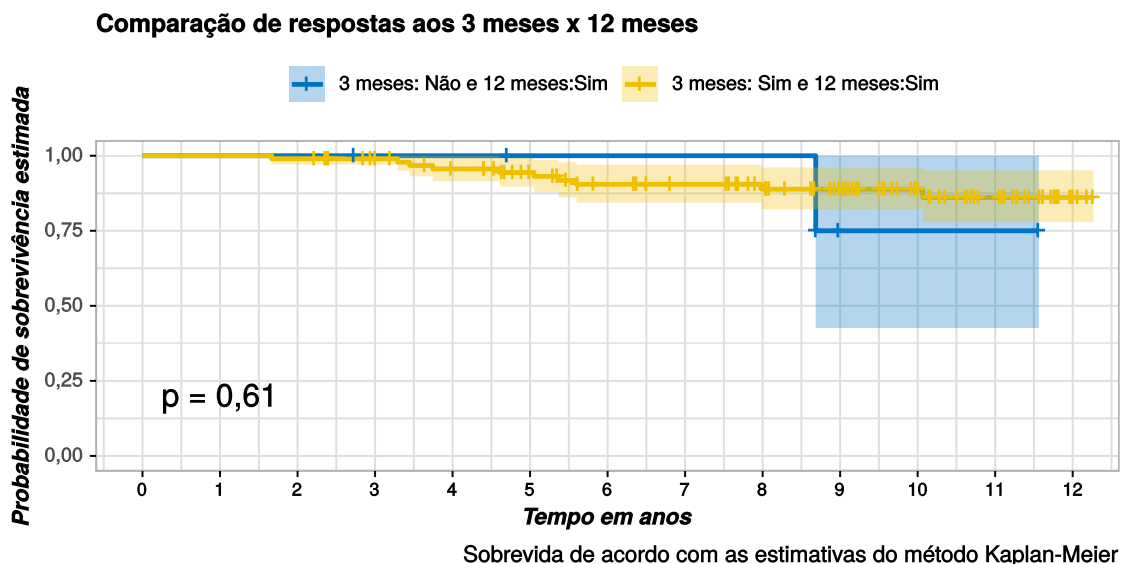
### Pacientes censurados

■	0	4	8	12	16	22	28	36	48	51	57	66	78
■	0	0	1	6	9	10	14	14	17	19	20	21	24
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Para avaliar o impacto da RM aos 3 e aos 6 meses, foi realizada a comparação de sobrevidas entre os pacientes que obtiveram e não obtiveram a resposta precoce com a RMM aos 12 e aos 18 meses. A SLP foi de 11,1 anos (IC 95%: 10,6-11,6) para os pacientes com RMP aos 3 meses e RMM aos 12 meses versus 11,1 anos (IC 95%: 9,7-12,5) para aqueles com  $BCR-ABL1 > 10\%$  e RMM aos 12 meses ( $p = 0,61$ )(Figura 24). A SLE (Figura 25) foi de 9,5 anos (IC 95%: 8,9-10,2) versus 7,3 anos (IC 95%: 4,2-10,5), respectivamente ( $p = 0,024$ ); enquanto a SG (Figura 26) foi de 11,1 anos (IC 95%: 10,6-11,7) versus 11,2 anos (IC 95%: 9,8-12,6)( $p = 0,61$ ), respectivamente.

Figura 24. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 104)



### Pacientes vivos e livres de progressão

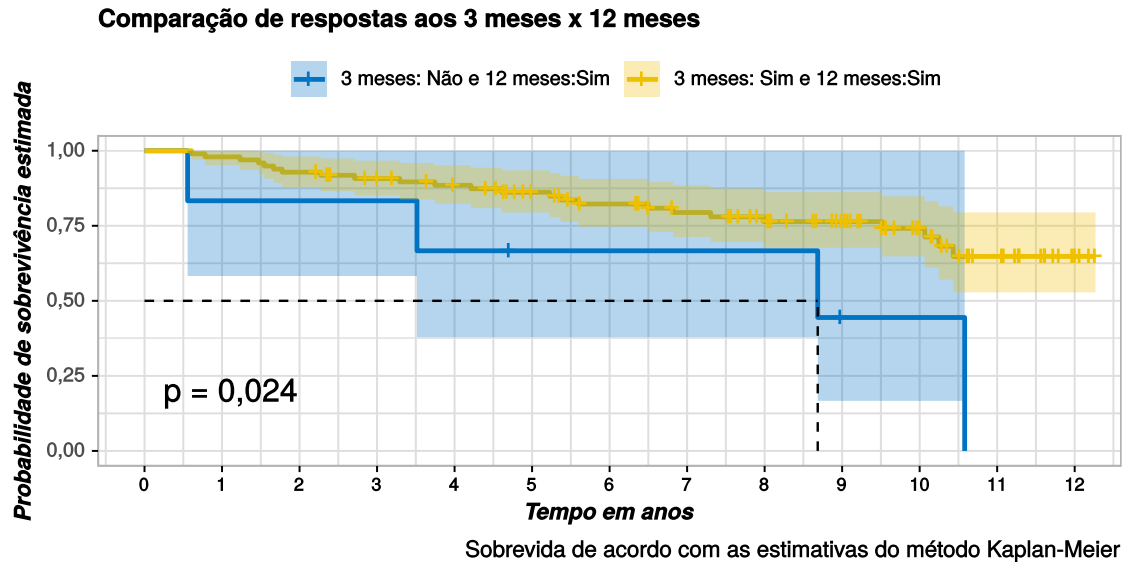
Pacientes não censurados e vivos.

■	6	6	6	5	5	4	4	4	4	1	1	1	0
■	98	98	97	90	83	74	66	62	55	46	33	21	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	1	1	2	2	2	2	4	4	4	5
■	0	0	0	7	11	19	24	28	34	43	56	67	84
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 25. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 104)



### Pacientes vivos e livres de evento

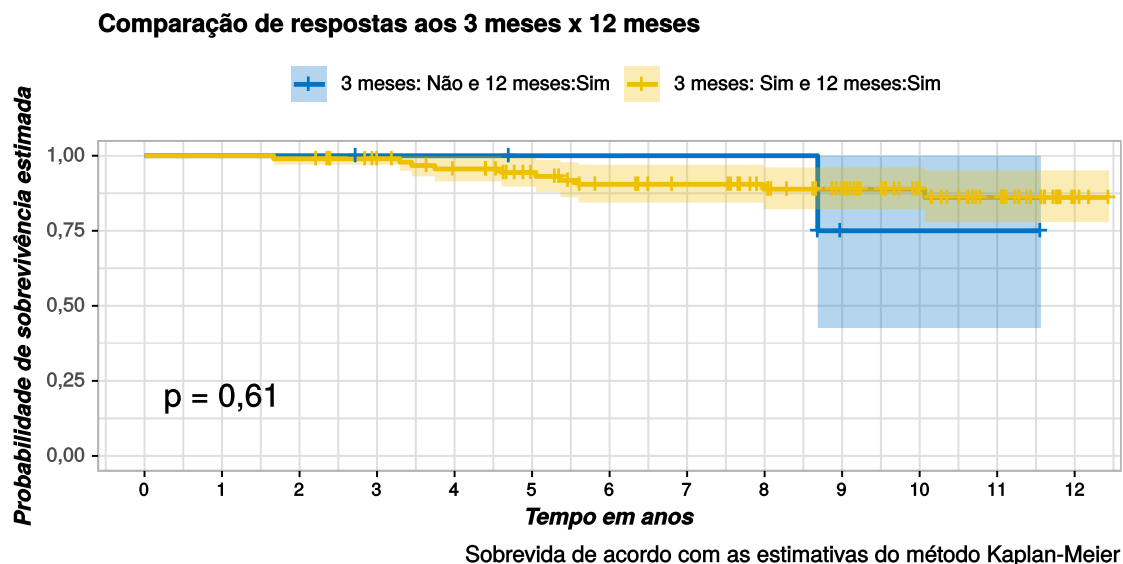
Pacientes não censurados e vivos.

■	6	5	5	5	4	3	3	3	3	1	1	0	0
■	98	96	91	83	77	68	61	55	48	39	27	15	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	0	0	1	1	1	1	2	2	2	2
■	0	0	0	6	10	17	21	25	30	39	50	59	70
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 26. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 104)



### Pacientes vivos

Pacientes não censurados e vivos.

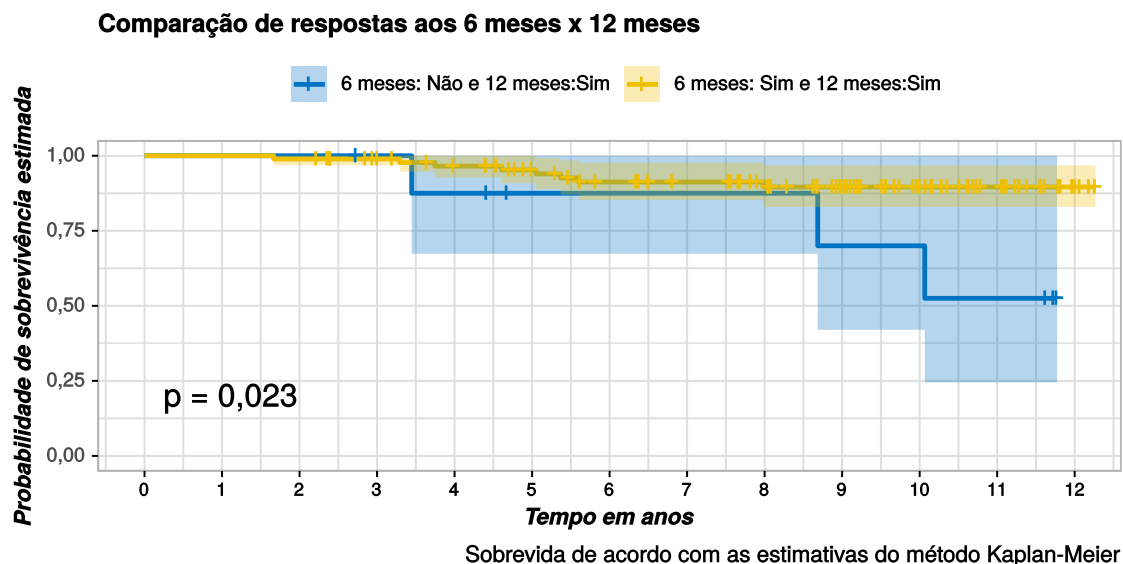
	6	6	6	5	5	4	4	4	4	1	1	1	0
	98	98	97	90	83	74	66	62	55	46	33	21	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

### Pacientes censurados

	0	0	0	1	1	2	2	2	2	4	4	4	5
	0	0	0	7	11	19	24	28	34	43	56	67	84
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

A SLP foi de 11,3 anos (IC 95%: 10,8-11,8) para os pacientes com RMP aos 6 meses e RMM aos 12 meses versus 10 anos (IC 95%: 8-12) para aqueles com  $BCR-ABL1 > 1\%$  e RMM aos 12 meses ( $p = 0,023$ )(Figura 27). A SLE (Figura 28) foi de 10,1 anos (IC 95%: 9,3-10,8) versus 7,3 anos (IC 95%: 4,1-10,4), respectivamente ( $p = 0,0079$ ); enquanto a SG (Figura 29) foi de 11,4 anos (IC 95%: 10,9-11,9) versus 10,1 anos (IC 95%: 8-12,1)( $p = 0,023$ ), respectivamente.

Figura 27. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 102)



### Pacientes vivos e livres de progressão

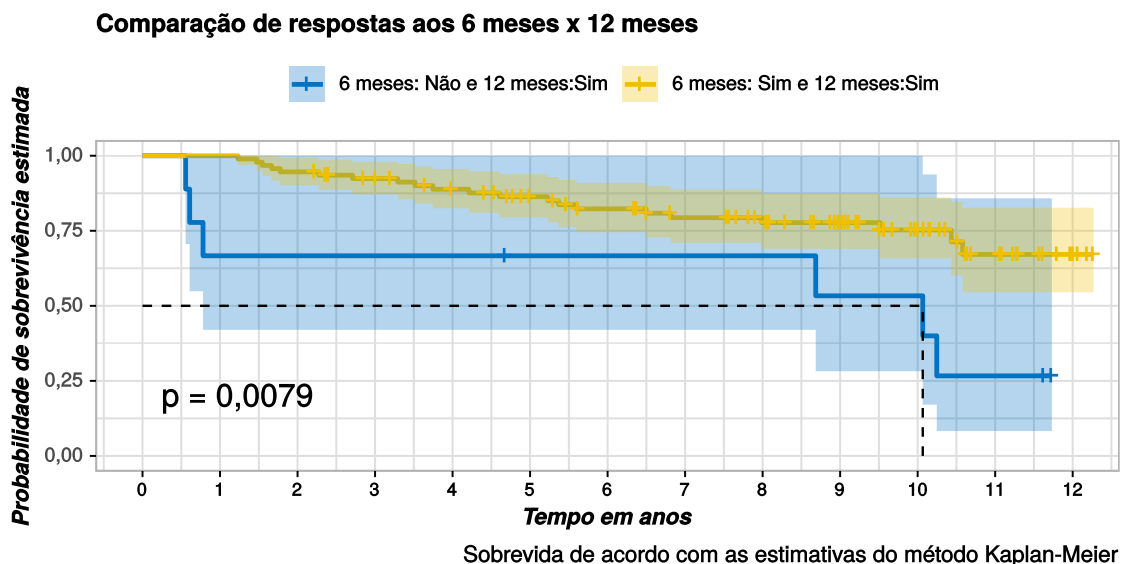
Pacientes não censurados e vivos.

■	9	9	9	8	7	5	5	5	5	4	4	3	0
■	93	93	92	85	79	72	65	61	54	43	30	18	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	1	1	3	3	3	3	3	3	3	6
■	0	0	0	7	11	17	21	25	31	42	55	67	81
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 28. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 102)



### Pacientes vivos e livres de evento

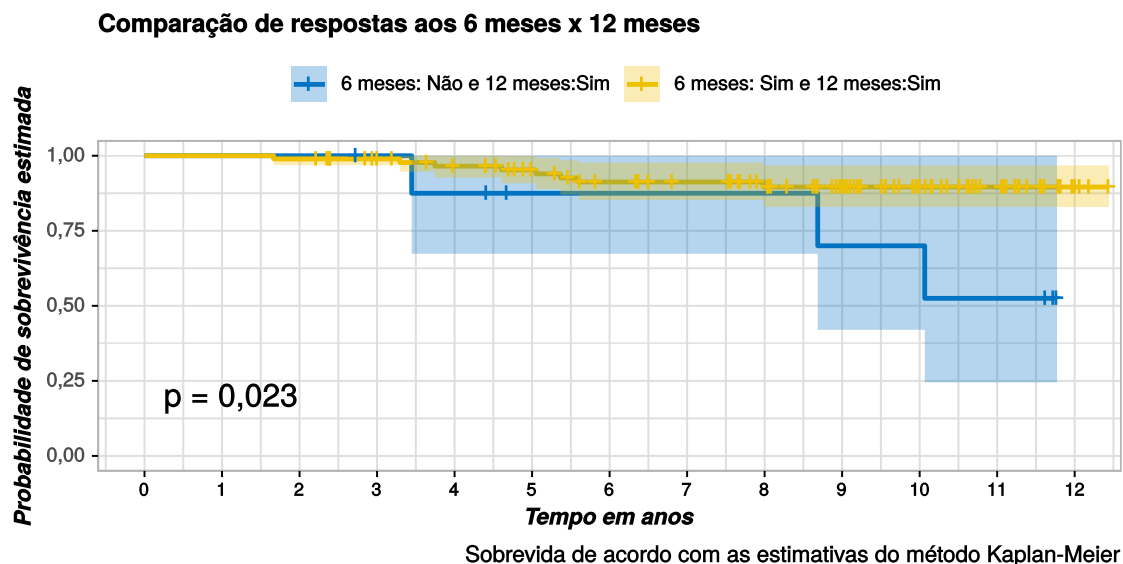
Pacientes não censurados e vivos.

	9	6	6	6	6	5	5	5	5	4	4	2	0
	93	93	88	80	73	65	59	53	47	37	25	13	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	3
	0	0	0	6	10	16	19	23	28	38	49	59	68
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 29. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 12 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 12 meses (n = 102)



### Pacientes vivos

Pacientes não censurados e vivos.

■	9	9	9	8	7	5	5	5	5	4	4	3	0
■	93	93	92	85	79	72	65	61	54	43	30	18	4
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

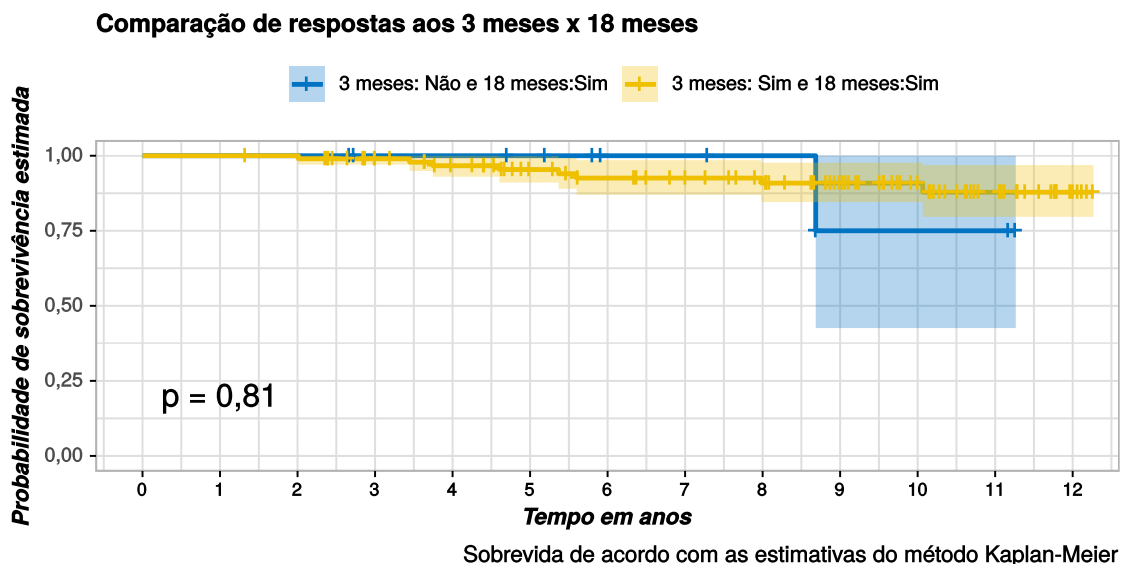
### Pacientes censurados

■	0	0	0	1	1	3	3	3	3	3	3	3	6
■	0	0	0	7	11	17	21	25	31	42	55	67	81
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

A SLP foi de 11,1 anos (IC 95%: 10,6-11,5) para os pacientes com RMP aos 3 meses e RMM aos 18 meses versus 11 anos (IC 95%: 9,7-12,3) para aqueles com  $BCR-ABL1 > 10\%$  e RMM aos 18 meses ( $p = 0,81$ )(Figura 30). A SLE (Figura 31) foi de 10 anos (IC 95%: 9,2-10,7) versus 9,1 anos (IC 95%: 6,6-11,6), respectivamente ( $p = 0,51$ ); enquanto a SG (Figura 32) foi de 11,2 anos (IC 95%: 10,7-11,6) versus 11,1 anos (IC 95%: 9,7-12,4)( $p = 0,8$ ), respectivamente.



Figura 30. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



### Pacientes vivos e livres de progressão

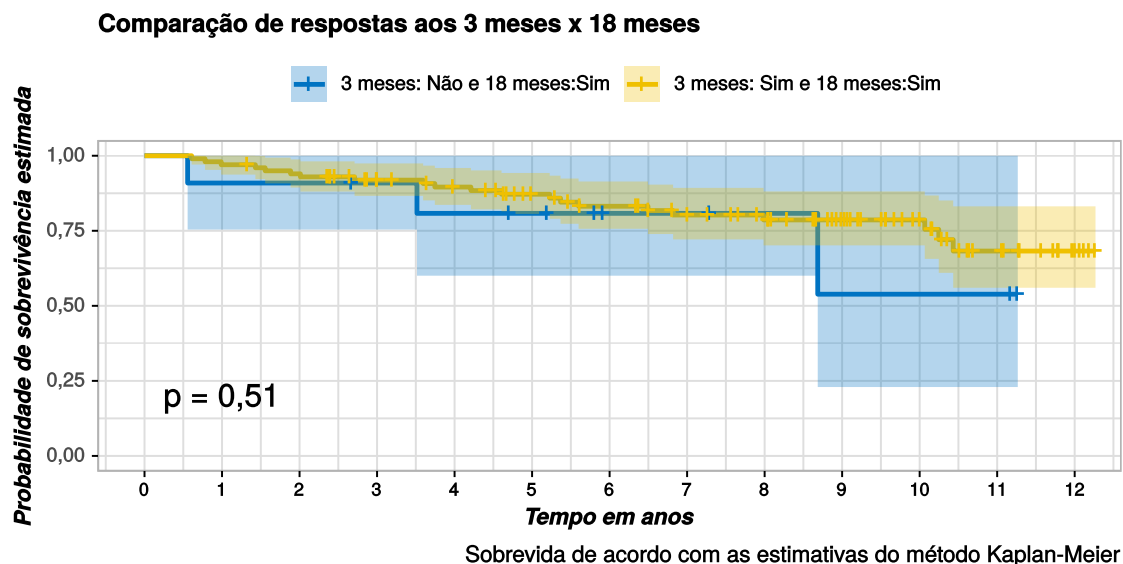
Pacientes não censurados e vivos.

	11	11	11	9	9	8	5	5	4	2	2	2	0
	100	100	99	89	80	70	64	60	54	43	31	18	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

	0	0	0	2	2	3	6	6	7	8	8	8	10
	0	0	1	10	17	26	30	34	39	50	62	74	87
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 31. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



### Pacientes vivos e livres de evento

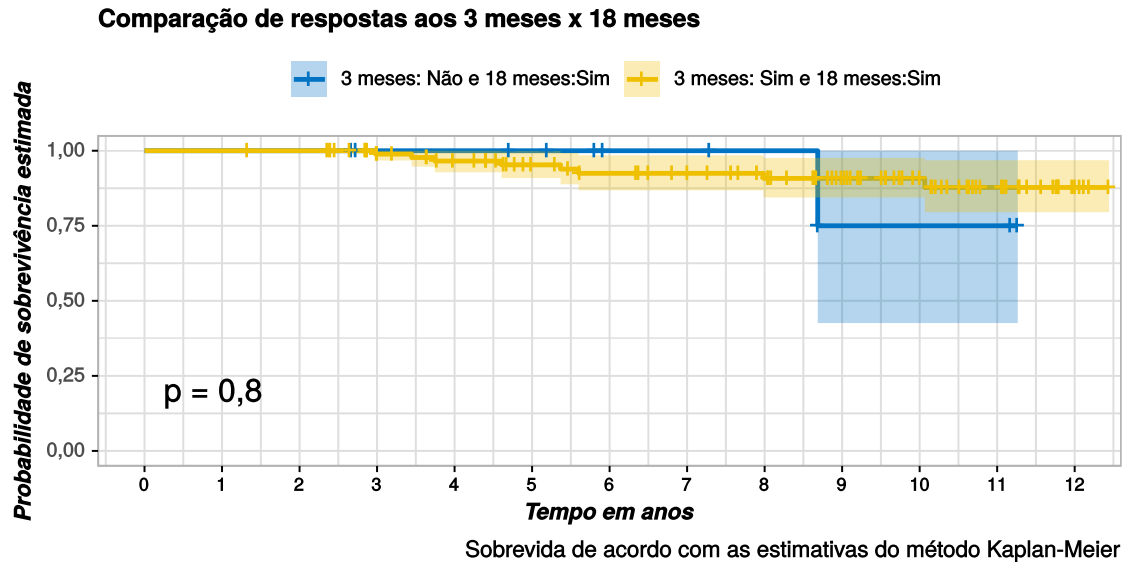
Pacientes não censurados e vivos.

■	11	10	10	9	8	7	4	4	3	2	2	2	0
■	100	97	93	83	76	67	60	54	48	37	26	14	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	1	1	2	5	5	6	6	6	6	8
■	0	0	1	9	14	21	25	29	34	45	56	65	74
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 32. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 3 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 3 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



### Pacientes vivos

Pacientes não censurados e vivos.

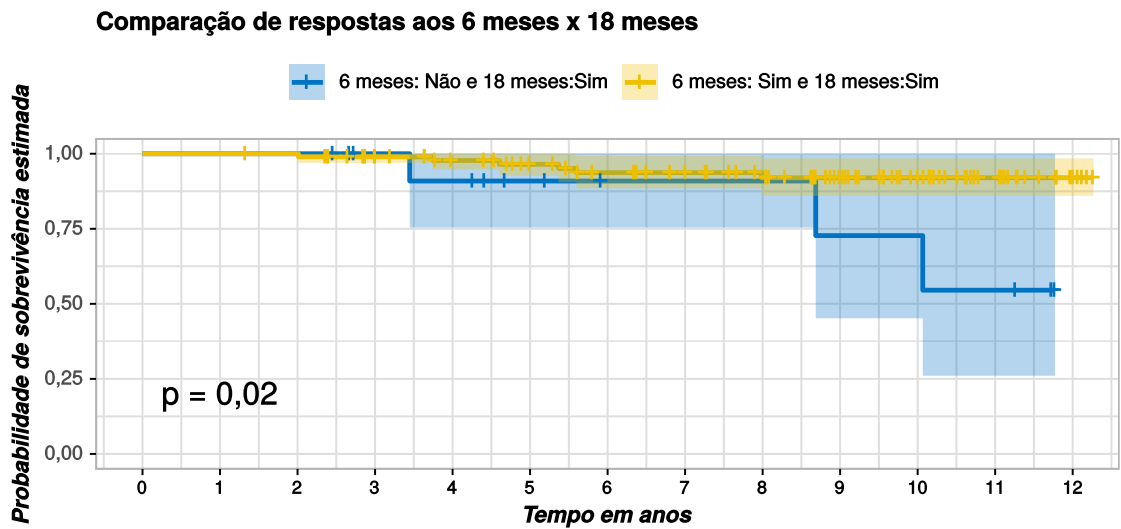
■	11	11	11	9	9	8	5	5	4	2	2	2	0
■	100	100	99	89	80	70	64	60	54	43	31	18	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	2	2	3	6	6	7	8	8	8	10
■	0	0	1	10	17	26	30	34	39	50	62	74	87
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

A SLP foi de 11,5 anos (IC 95%: 11,1-11,9) para os pacientes com RM aos 6 meses e RMM aos 18 meses versus 10,3 anos (IC 95%: 8,6-12) para aqueles com  $BCR-ABL1 > 1\%$  e RMM aos 18 meses ( $p = 0,02$ ) (Figura 33). A SLE (Figura 34) foi de 10,4 anos (IC 95%: 9,7-11,1) versus 7,8 anos (IC 95%: 5,3-10,3), respectivamente ( $p = 0,0015$ ); enquanto a SG (Figura 35) foi de 11,6 anos (IC 95%: 11,1-12) versus 10,3 anos (IC 95%: 8,6-12) ( $p = 0,018$ ), respectivamente.

Figura 33. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

**Pacientes vivos e livres de progressão**

Pacientes não censurados e vivos.

■	14	14	14	11	10	7	5	5	5	4	4	3	0
■	97	97	96	87	79	72	65	61	54	42	30	17	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

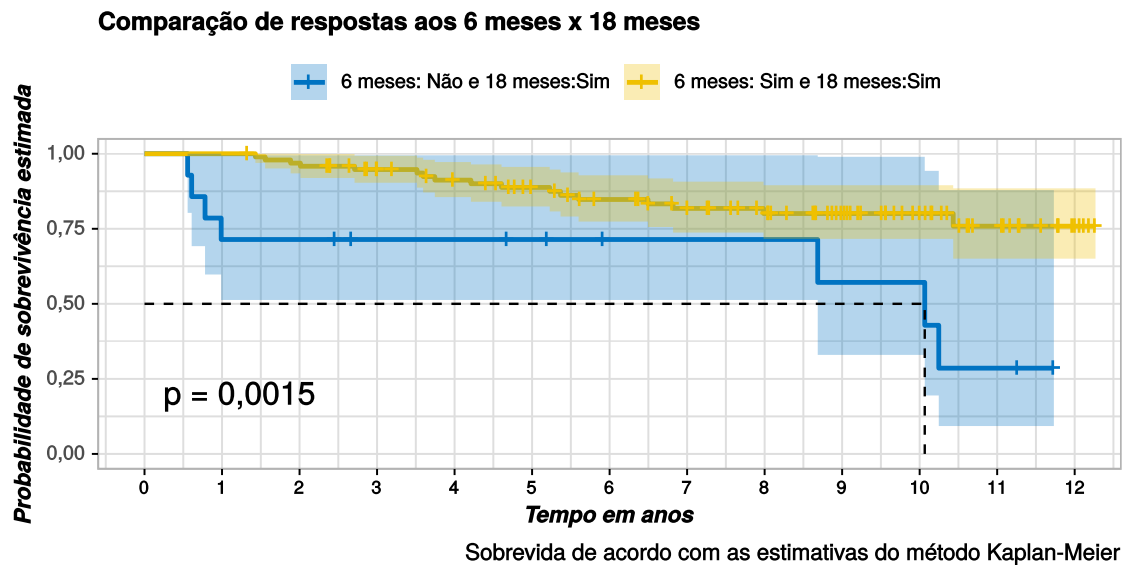
*Tempo em anos*

**Pacientes censurados**

■	0	0	0	3	3	6	8	8	8	8	8	8	11
■	0	0	1	9	16	22	27	31	37	49	61	74	86
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

*Tempo em anos*

Figura 34. Comparação da SLE dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



### Pacientes vivos e livres de evento

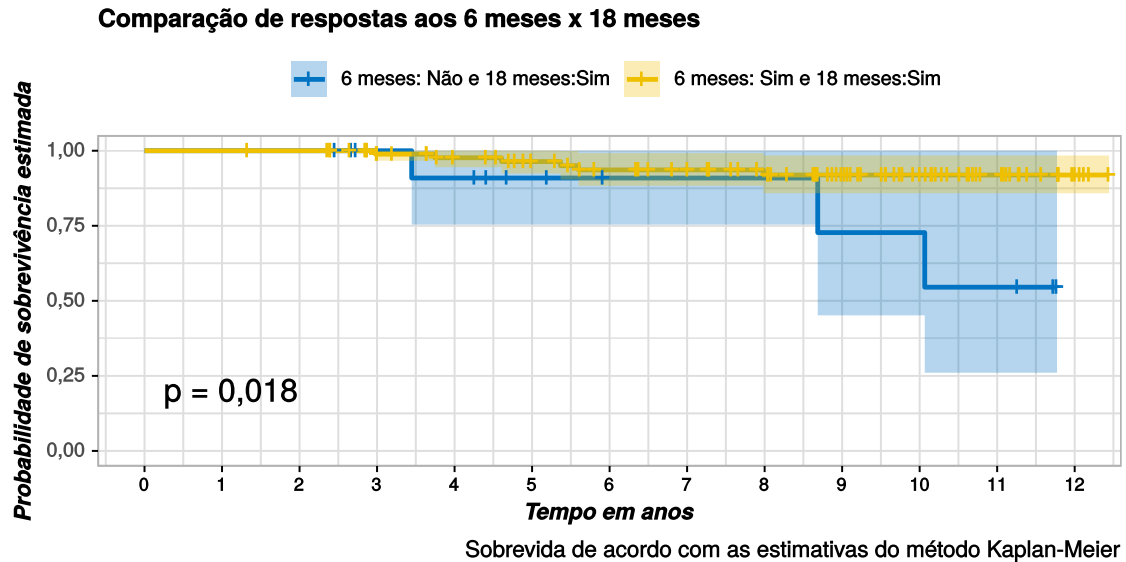
Pacientes não censurados e vivos.

■	14	10	10	8	8	7	5	5	5	4	4	2	0
■	97	97	93	84	76	68	60	54	47	36	25	14	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

■	0	0	0	2	2	3	5	5	5	5	5	5	7
■	0	0	1	8	13	19	24	28	34	45	56	66	75
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Figura 35. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que atingiram RM aos 6 e aos 18 meses versus aqueles que não atingiram RM aos 6 meses, mas alcançaram aos 18 meses (n = 111)



#### Pacientes vivos

Pacientes não censurados e vivos.

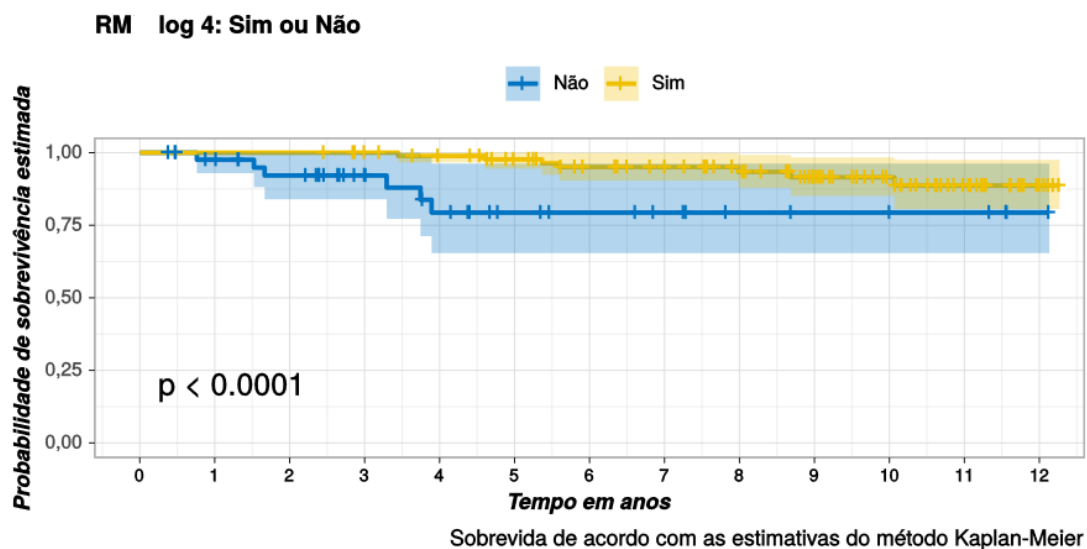
	14	14	14	11	10	7	5	5	5	4	4	3	0
	97	97	96	87	79	72	65	61	54	42	30	17	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

#### Pacientes censurados

	0	0	0	3	3	6	8	8	8	8	8	8	11
	0	0	1	9	16	22	27	31	37	49	61	74	86
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

A SLP dos pacientes que alcançaram RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) e usaram exclusivamente MI foi de 11,6 anos (IC 95%: 11,2-12) versus 10,3 anos (IC 95%: 8,8-11,7) daqueles que não alcançaram ( $p < 0,0001$ ) (Figura 36). A SLE foi de 11,3 anos (IC 95%: 10,8-11,9) e de 8,3 anos (IC 95%: 6,6-10) ( $p < 0,0001$ ), respectivamente (Figura 37). A SG foi de 11,7 anos (IC 95%: 11,3-12,1) versus 10,3 anos (IC 95%: 8,9-11,8) ( $p = 0,0093$ ), respectivamente (Figura 38).

Figura 36. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) (n = 137)



**Pacientes vivos e livres de progressão**

Pacientes não censurados e vivos.

■	44	39	34	24	18	13	11	9	6	5	5	4	1
■	93	93	93	90	85	78	69	65	57	44	32	19	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

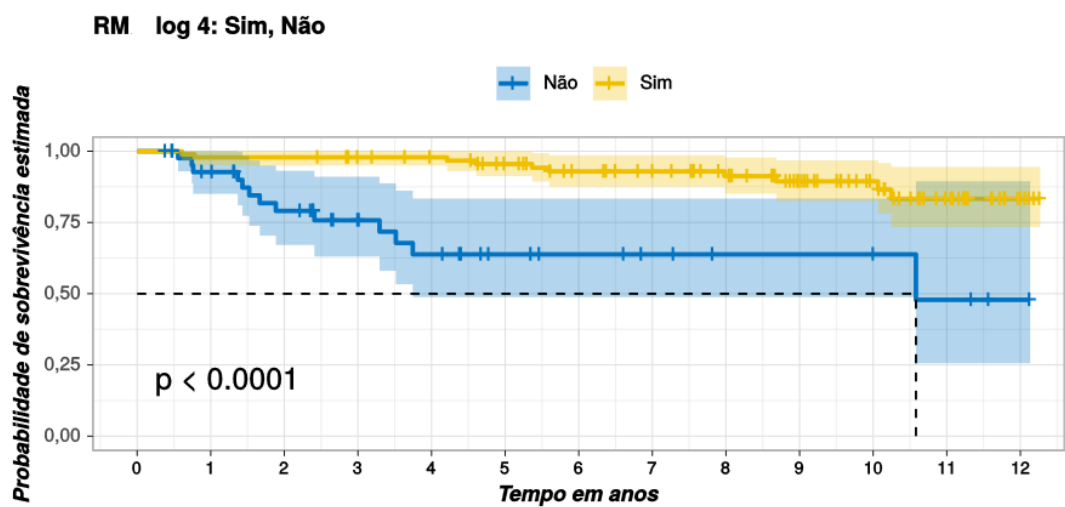
Tempo em anos

**Pacientes censurados**

■	0	4	7	17	20	25	27	29	32	33	33	34	37
■	0	0	0	3	7	13	20	24	31	43	55	67	81
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 37. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) (n = 137)



**Pacientes vivos e livres de evento**

Pacientes não censurados e vivos.

■	44	37	29	21	16	11	9	7	5	5	5	3	1
■	93	91	91	88	84	77	68	64	56	43	31	18	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

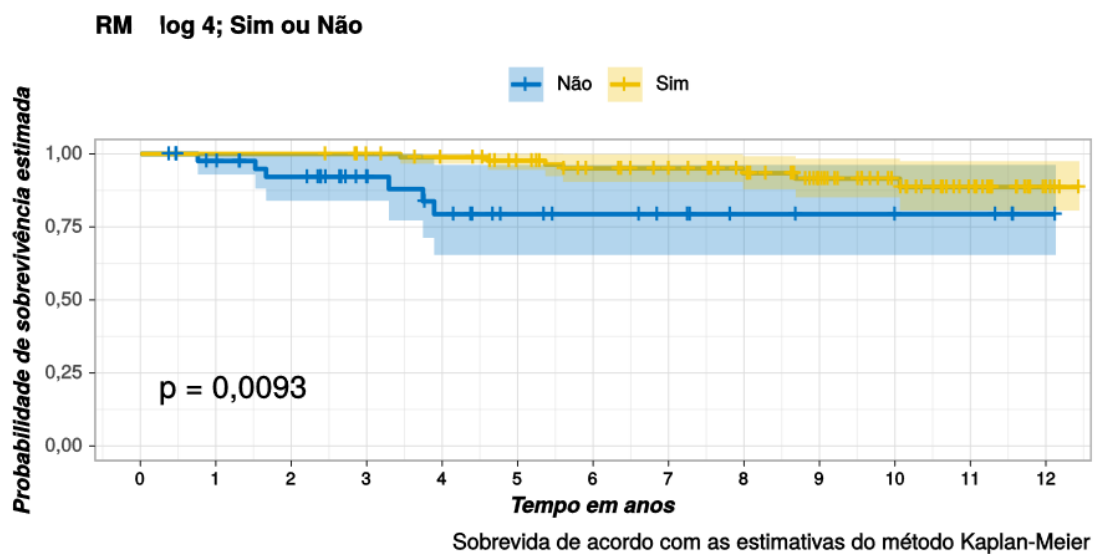
**Pacientes censurados**

■	0	4	7	14	16	21	23	25	27	27	27	28	30
■	0	0	0	3	7	12	19	23	30	42	54	65	78
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos



Figura 38. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.0 ( $\leq 0,01\%$ ) (n = 137)



### Pacientes Vivos

Pacientes não censurados e vivos.

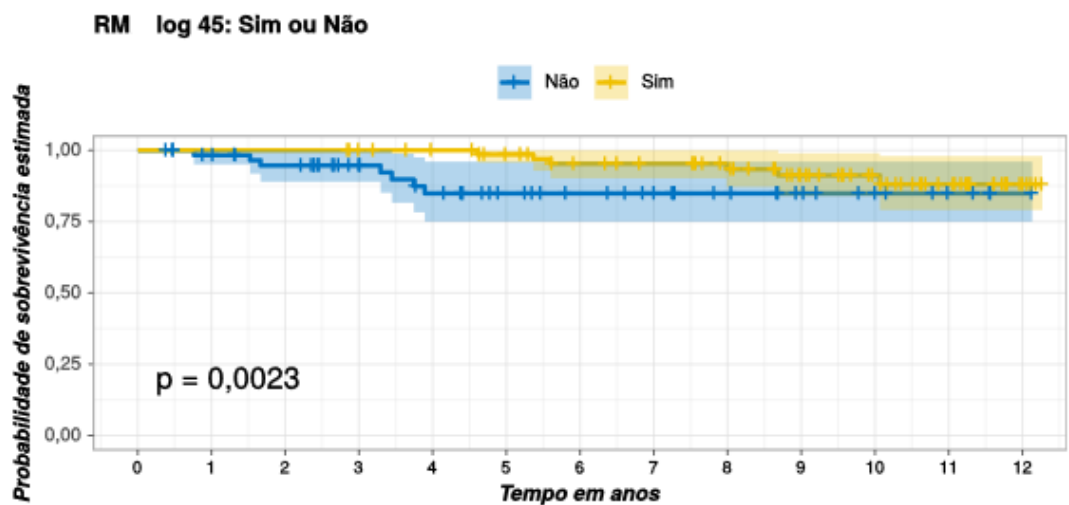
■	44	39	34	24	18	13	11	9	6	5	5	4	1
■	93	93	93	90	85	78	69	65	57	44	32	19	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

### Pacientes censurados

■	0	4	7	17	20	25	27	29	32	33	33	34	37
■	0	0	0	3	7	13	20	24	31	43	55	67	81
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	Tempo em anos												

A SLP dos pacientes que usaram exclusivamente MI e que alcançaram RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) foi de 11,7 anos (IC 95%: 11,2-12,1) versus 10,8 anos (IC 95%: 9,8-11,8) daqueles que não alcançaram ( $p = 0,0023$ )(Figura 39). A SLE foi de 11,6 anos (IC 95%: 11,1-12) e de 9 anos (IC 95%: 7,7-10,3)( $p < 0,0001$ ), respectivamente (Figura 40). A SG foi de 11,7 anos (IC 95%: 11,3-12,2) versus 10,9 anos (IC 95%: 9,9-11,8)( $p = 0,056$ ), respectivamente (Figura 41).

Figura 39. SLP dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) (n = 137)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

**Pacientes vivos e livres de progressão**

Pacientes não censurados e vivos.

— Não	62	57	52	41	34	27	23	20	15	11	8	4	1
— Sim	75	75	75	73	69	64	57	54	48	38	29	19	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

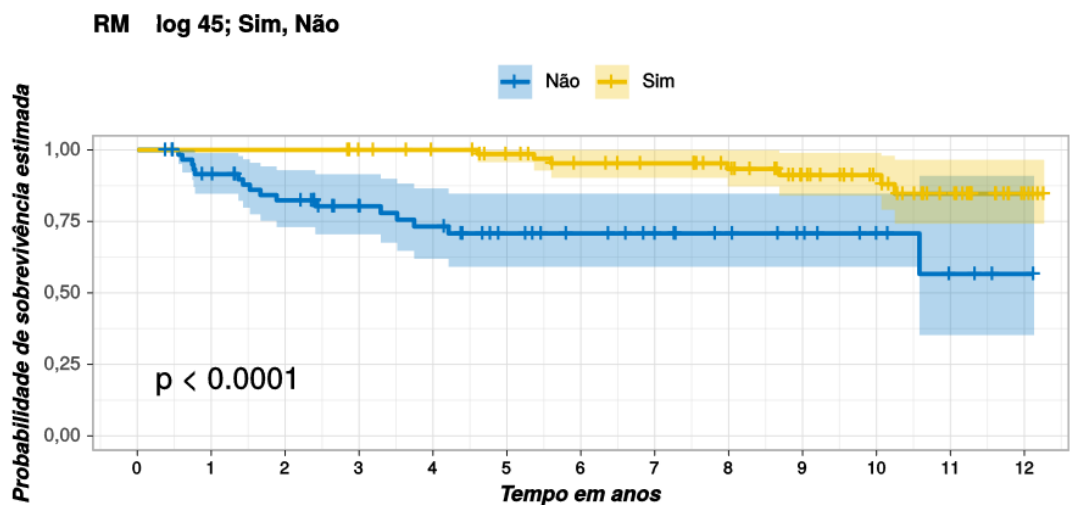
Tempo em anos

**Pacientes censurados**

— Não	0	4	7	18	21	28	32	35	40	44	47	51	54
— Sim	0	0	0	2	6	10	15	18	23	32	41	50	64
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 40. SLE dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) (n = 137)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

**Pacientes vivos e livres de evento**

Pacientes não censurados e vivos.

— Não	62	53	45	36	31	24	20	17	13	10	7	3	1
— Sim	75	75	75	73	69	64	57	54	48	38	29	18	5
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

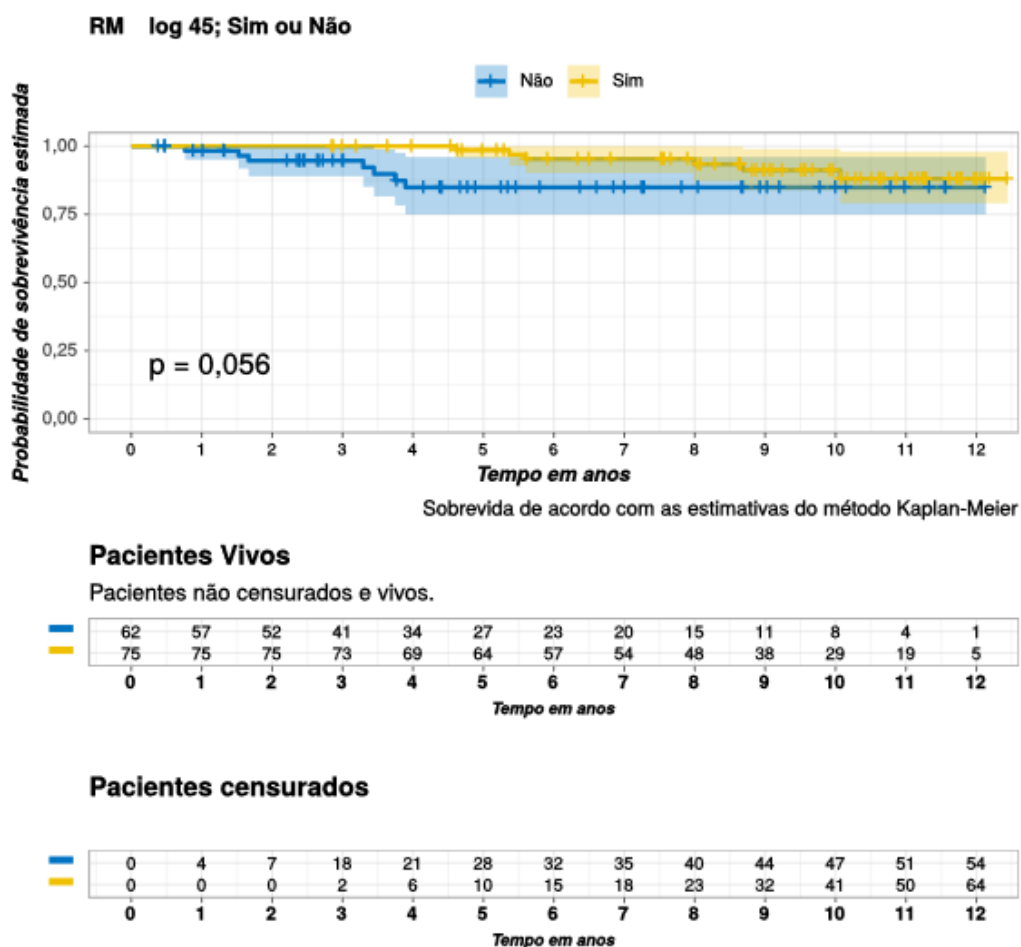
Tempo em anos

**Pacientes censurados**

— Não	0	4	7	15	17	23	27	30	34	37	40	43	45
— Sim	0	0	0	2	6	10	15	18	23	32	41	50	63
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Tempo em anos

Figura 41. SG dos pacientes com LMC-FC tratados com mesilato de imatinibe que atingiram versus aqueles que não atingiram a RM4.5 ( $\leq 0,0032\%$ ) (n = 137)



Comparou-se as curvas de SLP, SLE e SG com o tipo de transcrito *BCR-ABL1* desejando verificar se havia algum impacto do tipo de transcrito nas probabilidades de sobrevivência. Para os pacientes com quebra e13a2, a SLP a SLE e a SG foram de 10,4 anos (IC 95%: 9,6-11,2), 7 anos (IC 95%: 6-8,1) e 11,2 anos (IC 95%: 10,6-11,8), respectivamente. Para o transcrito e14a2, foram de 10,5 anos (IC 95%: 9,8-11,2), 7,1 anos (IC 95%: 6,1-8) e 10,8 anos (IC 95%: 10,2-11,4), respectivamente. E, para o transcrito e13a2/e14a2, a SLP, a SLE e a SG foram de 10,2 anos (IC 95%: 7,8-12,5), 4,8 anos (IC 95%: 1,8-7,8) e 10,3 anos (IC 95%: 8,1-12,5), respectivamente. Não houve diferença entre as curvas de Kaplan-Meier nas análises de SLP ( $p = 0,98$ ), SLE ( $p = 0,2$ ) e SG ( $p = 0,6$ ).

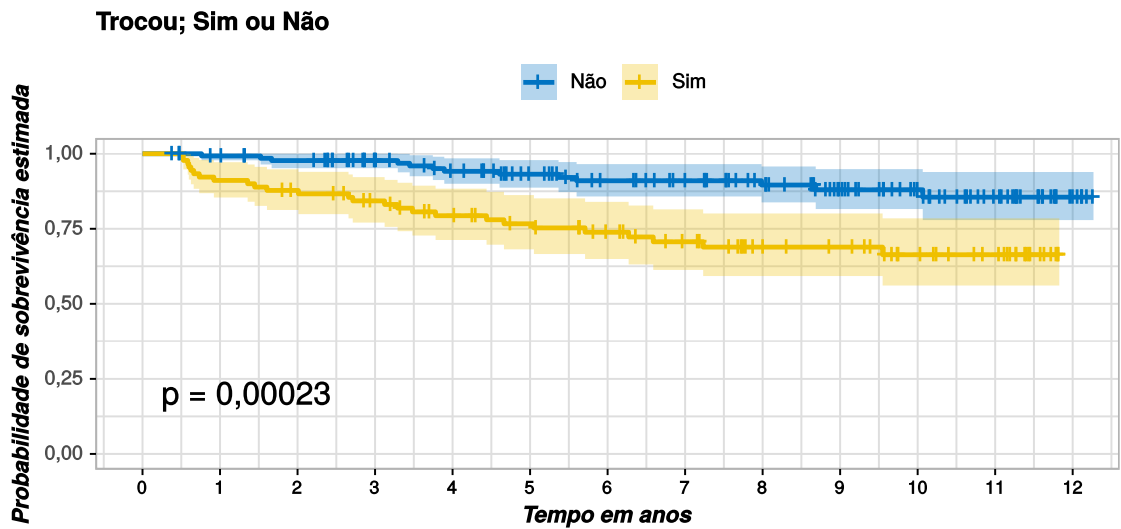
Avaliou-se a porcentagem de pacientes que trocaram o tratamento para um ITQ de segunda geração entre os que atingiram versus os que não atingiram as respostas moleculares preconizadas aos 3 e aos 6 meses, sendo analisados apenas os pacientes com monitorização laboratorial no marco pré-determinado. Dos 164 pacientes com RMP aos 3 meses, 68,9% (113/164) mantiveram uso de MI, enquanto 31,1% (51/164) trocaram de ITQ ao longo do seguimento do estudo; 63% daqueles que não atingiram RMP aos 3 meses, trocaram para o tratamento de segunda geração (36/57)( $p < 0,0001$ ). Em relação à avaliação dos 6 meses, 19,4% dos pacientes (26/134) com *BCR-ABL1*  $< 1\%$  e 72% daqueles com *BCR-ABL1*  $\geq 1\%$  (52/72) trocaram para ITQ de segunda geração durante o estudo ( $p < 0,0001$ )(Tabela 12).

Tabela 12. Taxa de troca para ITQ de segunda geração de acordo com as respostas moleculares obtidas aos 3 e 6 meses

		Troca para ITQ segunda geração			
		n	Sim	Não	
PCR aos 3 meses	$\leq 10\%$	221	23,1% (51)	51,1% (113)	$p < 0,0001$
	$> 10\%$		16,3% (36)	9,5% (21)	
PCR aos 6 meses	$< 1\%$	206	12,6% (26)	52,4% (108)	$p < 0,0001$
	$\geq 1\%$		25,2% (52)	9,7% (20)	

A SLP e a SG dos pacientes diagnosticados com LMC-FC que não trocaram de tratamento e mantiveram uso apenas de MI foram comparadas com aqueles que trocaram para segunda linha de tratamento. Na mediana de tempo de acompanhamento do estudo (7,3 anos), a SLP foi de 91% (IC 95%: 85,8-96,5), a SLE foi de 85,1% (IC 95%: 78,8-91,8) e a SG foi de 91% (IC 95%: 85,8-96,5) para aqueles que usaram exclusivamente MI. A média de SLP foi 11,1 anos (IC 95%: 10,7-11,6), de SLE foi de 9,9 anos (IC 95%: 9,3-10,4) e de SG foi de 11,2 anos (IC 95%: 10,7-11,7). Os pacientes que trocaram de tratamento apresentaram a média de SLP de 9,2 anos (IC 95%: 8,3-10,1) e de SG de 10,5 anos (IC 95%: 9,8-11,2). Houve diferença significativamente estatística para aqueles que não trocaram o tratamento para a SLP ( $p = 0,00023$ )(Figura 42), mas não para a SG ( $p = 0,12$ )(Figura 43).

Figura 42. Comparação da SLP dos pacientes com LMC-FC que não trocaram (uso exclusivo de mesilato de imatinibe) e que trocaram para segunda linha de tratamento (n = 137)



Sobrevida de acordo com as estimativas do método Kaplan-Meier

**Pacientes vivos e livres de progressão**

Pacientes não censurados e vivos.

■	137	132	127	114	103	91	80	74	63	49	37	23	6
■	90	82	77	70	62	56	49	42	33	30	22	16	0
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

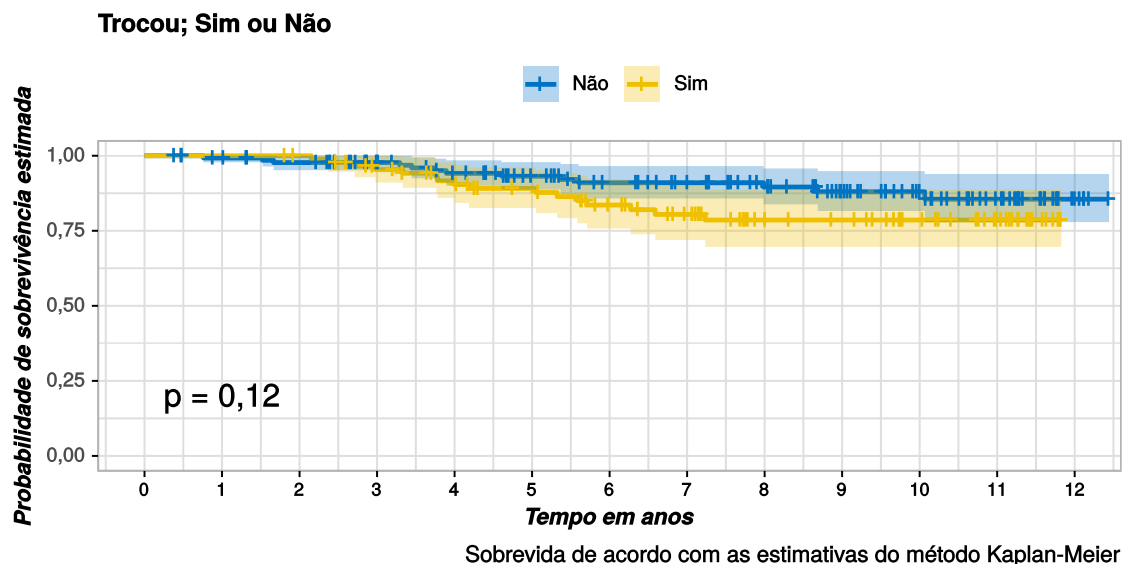
*Tempo em anos*

**Pacientes censurados**

■	0	4	7	20	27	38	47	53	63	76	88	101	118
■	0	0	2	6	10	14	19	24	32	35	42	48	64
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

*Tempo em anos*

Figura 43. Comparação da SG dos pacientes com LMC-FC que não trocaram (uso exclusivo de mesilato de imatinibe) e que trocaram para segunda linha de tratamento (n = 137)



### Pacientes Vivos

Pacientes não censurados e vivos.

■	137	132	127	114	103	91	80	74	63	49	37	23	6
■	90	90	88	80	73	66	56	48	36	33	25	16	0
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

### Pacientes censurados

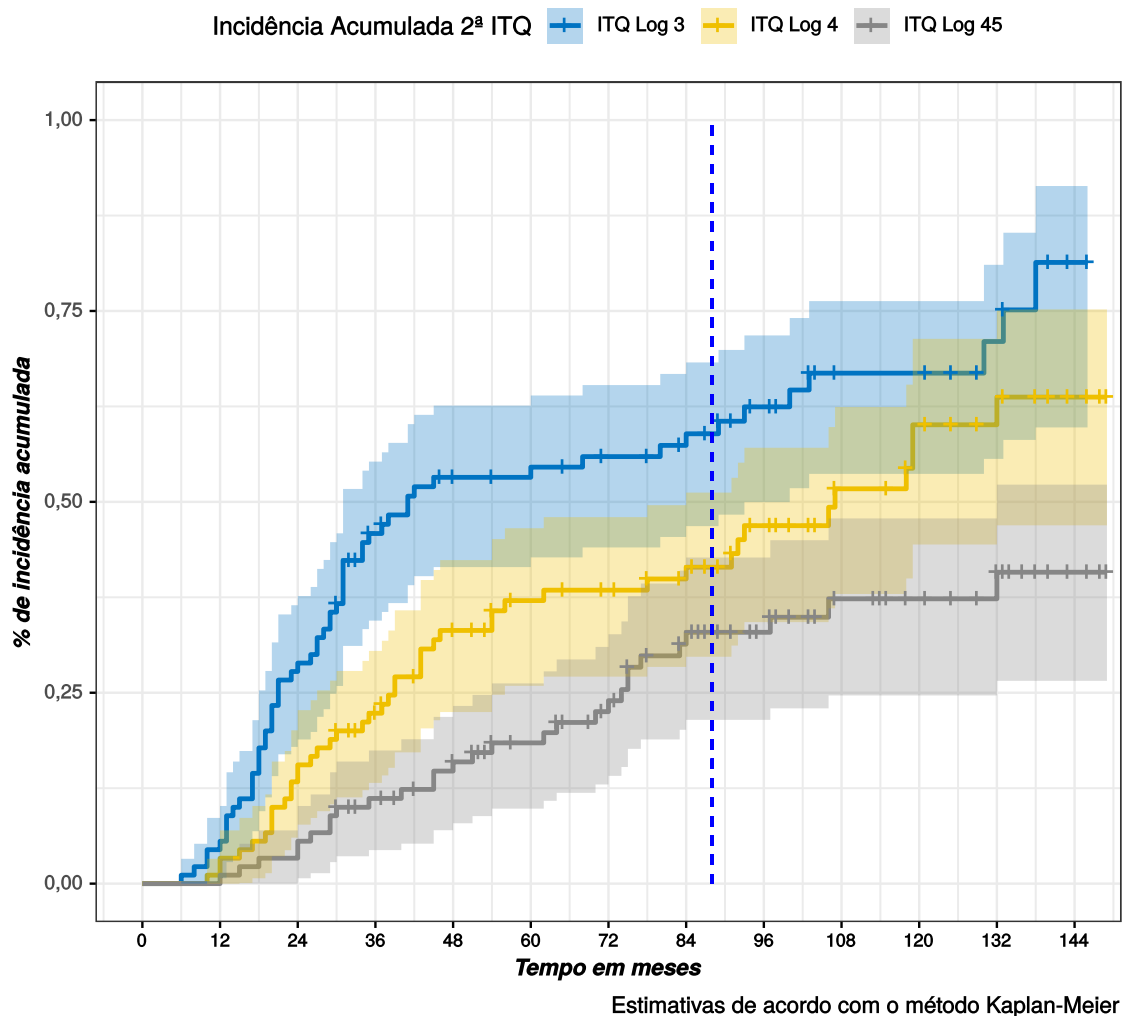
■	0	4	7	20	27	38	47	53	63	76	88	101	118
■	0	0	2	6	10	15	21	27	38	41	49	58	74
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
	<i>Tempo em anos</i>												

Entre os 90 pacientes que usaram o tratamento de segunda linha, as RMM obtidas foram de 5,6% (5/90) no primeiro ano, de 28,9% (26/90) no segundo ano, de 45,6% (41/90) no terceiro ano, de 52,2% (47/90) no quarto ano, de 53,3% (48/90) no quinto ano e de 56,7% (51/90) aos 7,3 anos (88 meses – mediana de seguimento do estudo). As RM4.0 foram de 3,3% (3/90) no primeiro ano, de 15,6% (14/90) no segundo ano, de 22,2% (20/90) no terceiro ano, de 32,2% (29/90) no quarto ano, de 35,6% (32/90) no quinto ano e de 38,9% (35/90) aos 7,3 anos. As RM4.5 foram de 1,1% (1/90) no primeiro ano, de 5,6% (5/90) no segundo ano, de 11,1% (10/90) no terceiro ano, de 15,6% (14/90) no quarto

ano, de 17,8% (16/90) no quinto ano e de 28,9% (26/90) aos 7,3 anos (Figura 44). Assim como nos pacientes em uso exclusivo de MI, as respostas aumentaram progressivamente com o tempo de tratamento e ocorreram principalmente até o terceiro ano de tratamento. Um paciente não fez acompanhamento molecular e faleceu 12 meses após a troca de ITQ.



Figura 44. Incidência cumulativa de RMM, RM4.0 e RM4.5 com o ITQ de segunda linha (n = 90)



<b>Incidência RMM 2ª ITQ</b>	5	26	41	47	48	51
Percentual	5,56%	28,89%	45,56%	52,22%	53,33%	56,67%
Tempo Tratamento	12	24	36	48	60	88
<b>Incidência RM4.0 2ª ITQ</b>	3	14	20	29	32	35
Percentual	3,33%	15,56%	22,22%	32,22%	35,56%	38,89%
Tempo Tratamento	12	24	36	48	60	88
<b>Incidência RM4.5 2ª ITQ</b>	1	5	10	14	16	26
Percentual	1,11%	5,56%	11,11%	15,56%	17,78%	28,89%
Tempo Tratamento	12	24	36	48	60	88

Entre os pacientes que trocaram o tratamento para segunda linha foi comparado o motivo da troca (resistências primária e adquirida ou intolerância ao MI) com as respostas moleculares obtidas com o novo tratamento. Foi

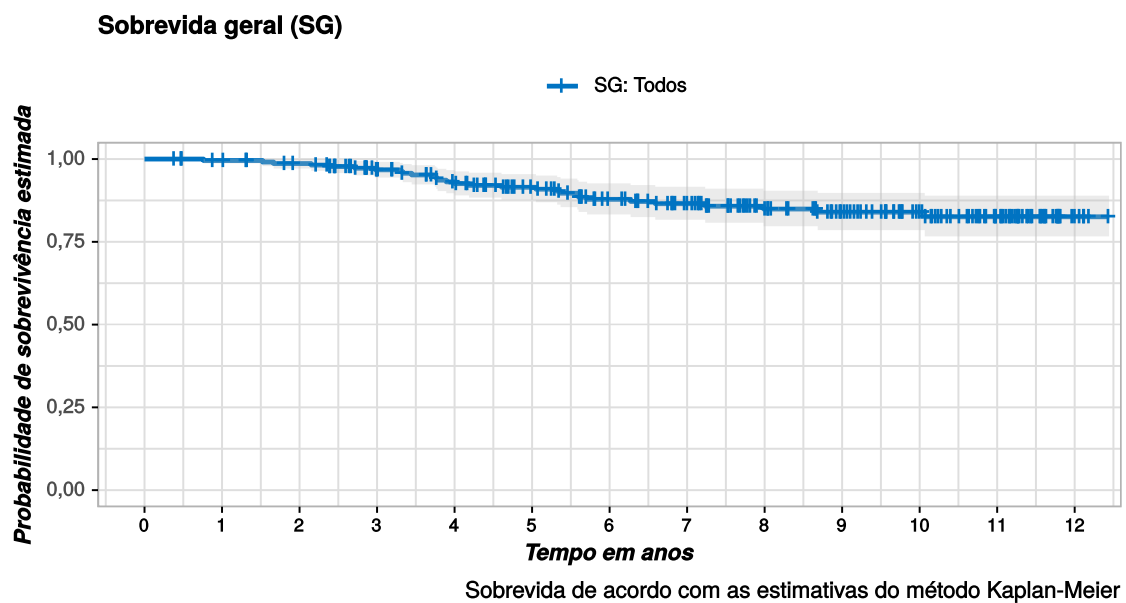
observado que o motivo intolerância ao MI apresenta impacto apenas para alcançar a RM4.5 ( $p = 0,02$ ), sem diferença para as demais respostas moleculares. Os pacientes resistentes ao MI apresentaram 61,2% de RMM (41/67), 43,3% de RM4.0 (29/67) e 23,9% de RM4.5 (16/67). Já os pacientes com intolerância ao MI apresentaram 75% (15/20) de RMM, 60% (12/20) de RM4.0 e 55% (11/20) de RM4.5 (Tabela 13).

Tabela 13. Comparação entre o motivo de troca para a segunda linha de tratamento (resistência e intolerância) e respostas moleculares alcançadas (n = 87)

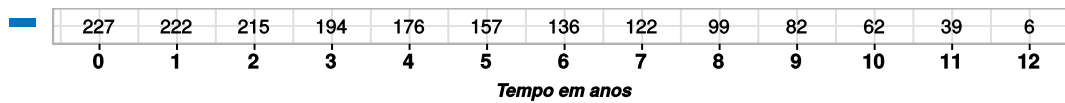
	RMM			
	n	≤0,1%	>0,1%	
<b>Resistência</b>	67	61,2% (41)	38,8% (26)	p = 0,4
<b>Intolerância</b>	20	75% (15)	25% (5)	
	RM4.0			
	n	≤0,01%	>0,01%	
<b>Resistência</b>	67	43,3% (29)	56,7% (38)	p = 0,3
<b>Intolerância</b>	20	60% (12)	40% (8)	
	RM4.5			
	n	≤0,0032%	>0,0032%	
<b>Resistência</b>	67	23,9% (16)	76,1% (51)	p = 0,02
<b>Intolerância</b>	20	55% (11)	45% (9)	

A SG dos pacientes diagnosticados com LMC-FC na mediana de tempo de acompanhamento do estudo (7,3 anos) foi de 85,8%, com média de 11,2 anos (IC 95%: 10,7-11,6). A curva de Kaplan-Meier não atingiu a probabilidade de sobrevivência estimada de 50% ao final dos 12,4 anos de acompanhamento total do estudo (Figura 45).

Figura 45. SG dos pacientes com LMC-FC (n = 227)

**Pacientes Vivos**

Pacientes não censurados e vivos.

**Pacientes censurados**

## 6 DISCUSSÃO

A habilidade do MI em aumentar a SG dos pacientes com LMC, assim como em reduzir as taxas tanto de progressão da doença para as fases avançadas, quanto as mortes relacionadas à doença, fez dessa droga um modelo de terapia oncológica alvo. O principal objetivo da terapia na LMC é a sobrevivência, mas se reconhece que viver sem tratamento e sem leucemia detectável será um dos principais alvos terapêuticos, exigindo a obtenção de uma resposta molecular cada vez mais profunda.

Casuísticas nacionais indicam que a mediana de idade ao diagnóstico de LMC é, no mínimo, dez anos mais baixa que a encontrada na literatura internacional: a mediana de idade no São Paulo Data Base é de 50 anos, enquanto nos dados da UNIFESP e do estudo da Santa Casa de São Paulo, a mediana de idade foi de 40 anos. Nos anos de 2005 e 2006, a mediana foi entre 40 e 46 anos.<sup>85,86</sup> O estudo atual corroborou com os dados já encontrados na literatura médica brasileira, sendo a mediana de idade ao diagnóstico de 49,6 anos. Acredita-se que, assim como acontece na Ásia e na África<sup>31</sup>, seja um reflexo da menor idade da população.

A quebra e14a2 foi detectada em 52,8% dos pacientes, sendo que possuir essa quebra demonstrou vantagem para atingir RMP aos 3 e aos 6 meses, mas não para as demais respostas moleculares (RMM aos 12 meses e aos 18 meses, RMM e RM4.5). O tipo de transcrito não impactou significativamente nas curvas de SLP, SLE e SG na mediana de 7,3 anos de seguimento. Em uma revisão da literatura, verificou-se que em 85% dos estudos revisados, a quebra e14a2 possuía maior incidência e que os resultados são conflitantes ao avaliar o efeito da quebra nas respostas moleculares e nas taxas de sobrevida, embora a maioria das publicações conclua que a transcrição e14a2 apresenta resultados mais favoráveis.<sup>84</sup> Um estudo realizado no MD Anderson demonstrou que os pacientes portadores do transcrito e14a2, e em certa extensão aqueles com coexpressão, atingiram respostas citogenética e molecular mais precocemente, assim como respostas moleculares mais profundas, mantendo-as por mais tempo, predizendo maior probabilidade de SLP e sobrevida livre de falência (SLF), mas sem aumento de SG. Alguns

resultados indicam que o tipo de transcrito pode aumentar a probabilidade de atingir metas necessárias para a descontinuação do tratamento.<sup>25</sup> Em um estudo brasileiro, pacientes com transcritos e14a2 apresentaram taxas mais altas de RCC aos 6 meses e melhores respostas moleculares aos 3 meses quando comparados aos pacientes com transcrito e13a2, ou a ambas as transcrições. No entanto, em cinco anos, não houve diferença na SLP, na SLE e na SG. Em 10 anos, houve uma SG superior entre os pacientes com transcrição e13a2, associando-se esse resultado em parte à menor faixa etária notada nesses pacientes.<sup>95</sup> No estudo IV CML, o tipo de transcrito não influenciou na sobrevida.<sup>63</sup>

Na tentativa de se definir quando a ausência de RMM influencia na SLP, estudos buscaram definir um marco temporal com significado clínico para alcançar essa resposta. Marin et cols. mostraram que as avaliações de transcritos de *BCR-ABL1* aos 3, 6 e 12 meses podem identificar pacientes com tendência a piores desfechos de SG, SLP e sobrevida associada à RCC. O exame aos 3 meses foi mais importante do que a análise aos 6 e 12 meses para a identificação de pacientes com alto risco de progressão. Para os três marcos de tempo estudados, foram estabelecidos pontos de corte, permitindo novas definições para as respostas moleculares: níveis de transcrição de 9,84% aos 3 meses, 1,67% aos 6 meses e 0,53% aos 12 meses. A probabilidade de estar vivo e com RCC aos 8 anos para pacientes com boa resposta molecular aos 3 meses foi de 91,2% (95,4% se excluídas as mortes não relacionadas à LMC), enquanto os pacientes de alto risco tiveram apenas uma probabilidade de 47% de estar vivo e com RCC aos 8 anos.<sup>80,96</sup> Neelakantan et cols. investigaram como seria possível melhorar o valor preditivo da avaliação de resposta aos 3 meses ao combiná-la com os resultados obtidos aos 6 meses. Pacientes que apresentaram baixos níveis de transcritos aos 3 meses, mas altos níveis aos 6 meses, obtiveram uma SG e uma SLP semelhantes àqueles que alcançaram as respostas pré-definidas nesses marcos, porém com cinética de resposta mais lenta e com menor probabilidade de obter respostas moleculares profundas.<sup>66</sup> Em 2014, Branford et cols. publicaram que pacientes com *BCR-ABL1* >10% aos 3 meses podem atingir desfechos satisfatórios. Entre os pacientes com *BCR-ABL1* >10%, aqueles que alcançaram metade do valor de *BCR-ABL1* em relação

ao valor de base dentro de 76 dias (“halving time”), apresentaram melhores taxas de SG, SLP, SLF e obtenção de RMM.<sup>47</sup> Infere-se que a proporção de declínio do transcrito *BCR-ABL1* pode ter um significado prognóstico maior do que uma RMP e que a cinética de declínio do transcrito deve ser considerada.<sup>44</sup> No estudo DASISION, os pacientes que alcançaram RMP apresentaram probabilidade significativamente maior de atingir alvos moleculares, incluindo RM4.5, com menores taxas de transformação e com melhores resultados de sobrevida. No entanto, existem evidências insuficientes para mudança de terapia com base neste único resultado.<sup>33,36</sup> No nosso estudo, verificamos que a mediana de tempo para o início do tratamento com MI foi de 1,7 meses. Aqueles com RMP aos 3 meses e/ou 6 meses, tiveram maior probabilidade de alcançar RMM aos 12 meses (53,5% e 51,4%, respectivamente), RMM aos 18 meses (63,3% e 61,8%, respectivamente) e atingir RM4.0 (40,7% e 41,8%, respectivamente) e RM4.5 posteriormente (31,7% e 33%, respectivamente). Além disso, atingir RMP tanto aos 3 meses, quanto aos 6 meses, influenciou na necessidade de troca do tratamento para um ITQ de segunda linha, sendo que 51,1% e 52,4% dos pacientes analisados nos respectivos marcos temporais alcançaram RMP aos 3 meses ou aos 6 meses, respectivamente, e não trocaram para segunda linha de tratamento. No estudo IV CML, aqueles que alcançaram as RMPs aos 3 e aos 6 meses e a RMM aos 12 meses apresentaram diferença significativamente estatística na SLP e na SG.<sup>63</sup> Diferentemente, no nosso estudo, os pacientes que alcançaram a RMP aos 3 meses e a RMM aos 12 meses não apresentaram vantagens em relação à SG, mas manifestaram diferença expressiva na SLP, na SLE e nas taxas de RM4.0 e RM4.5. Os pacientes com RMP aos 6 meses apresentaram impacto em todas as variáveis analisadas, incluindo a SG. Ao analisar a repercussão das RMP aos 3 e aos 6 meses com as RMM aos 12 e 18 meses, verificou-se que os pacientes que alcançaram RMPs aos 3 meses não apresentaram impacto significativo (Figuras 24-25; 30-32), diferentemente do que aconteceu com os pacientes que atingiram RMPs aos 6 meses (Figuras 27-29; 33-35). Acredita-se que o pequeno número de pacientes que não alcançaram as RMPs aos 3 e aos 6 meses e que apresentaram RMM aos 12 meses possa ter impactado nessas análises e mais estudos devem ser realizados. Se o paciente atingir RMM aos 12 e aos 18 meses, sugere-se que a troca precoce de

MI após os 3 primeiros meses não demonstra benefício clínico e tampouco econômico. Além disso, manter o tratamento com MI a despeito da ausência de RMM até os 18 meses é factível, apesar de que não apresentar RMP até os 6 meses de tratamento demonstrou um maior número de eventos no curso evolutivo da doença, tais como progressão para fases avançadas e, principalmente, troca para tratamento de segunda linha. A associação das respostas moleculares obtidas aos 3 e aos 6 meses com aquelas alcançadas aos 18 meses pode auxiliar com maior clareza na determinação de mudança de tratamento para a segunda linha de ITQ, exceto quando a RM profunda (RM4.0 e RM4.5), visando interrupção futura de tratamento, é prioridade, visto que as RM aos 3 e 6 meses implicaram significativamente nas taxas de RM profundas e que a ausência de RM aos 3 meses impactou na SLE, indicando a provável necessidade de troca para segunda linha de tratamento.

A eficácia a longo prazo do MI foi destacada na publicação de seguimento de 10 anos do estudo IRIS, na qual os pacientes randomizados para receber MI tiveram SG de 83,3%, SLP de 92,1% e SLE de 79,6%. A SG variou de 64,4% para 84,4% após contabilizar os pacientes com status desconhecido de sobrevida. Entre os pacientes com avaliações moleculares durante os 10 anos, 93,1% alcançaram RMM e 63,2% RM4.5. Nos pacientes que alcançaram RMM aos 12 meses, a SG estimada em 10 anos foi de 91,1% versus 85,3% naqueles que não a atingiram e, quando analisados apenas os óbitos relacionados à LMC, a SG estimada em 10 anos foi de 97,8% versus 89,4%, respectivamente. Foram observadas tendências semelhantes na comparação das taxas de sobrevida em pacientes com ou sem RMM aos 18 meses: SG 93% versus 85,6%; a taxa de sobrevida relacionada à LMC foi de 100% versus 90,5%, respectivamente.<sup>3</sup> Comparavelmente, no estudo IV LMC, após 10 anos de acompanhamento, a SG e a SLP de todos os pacientes foram de 82% e 80%, respectivamente. Ajustada para os dados correspondentes da população em geral, a probabilidade de sobrevivência em 10 anos foi de 92% para todos os pacientes e 91% para aqueles que usaram MI 400mg ao dia. Em 10 anos, as taxas cumulativas apresentadas foram: RCC de 77%, RM2.0 de 91%, RMM de 88%, RM4.0 de 83% e RM4.5 de 70%. A RMM aumentou progressivamente com o tempo, sendo no primeiro ano 36,7%, no terceiro ano 80,6%, no quinto ano

86,3% e no décimo ano de tratamento, 92,2%. Os pacientes que atingiram *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  aos 3 meses (68,5%),  $< 1\%$  aos 6 meses (61%) ou  $\leq 0,1\%$  aos 12 meses (54,7%), obtiveram melhor sobrevida do que aqueles que não obtiveram. Variáveis que impactaram na sobrevida ao diagnóstico foram escore de risco, comorbidades, tabagismo, ACA rota maior e o centro de tratamento, diferentemente do sexo, tipo de transcrito ou tratamento inicial.<sup>14,26,63</sup> No estudo australiano TIDEL, os pacientes diagnosticados com LMC receberam MI 600mg ao dia e a incidência cumulativa de RMM foi de 29% aos 6 meses, 47% aos 12 meses, 60% em 18 meses e 73% em 24 meses. Percebeu-se que os pacientes que alcançaram *BCR-ABL1*  $< 1\%$  aos 3 meses possuíam 94% de probabilidade de alcançar RMM até os 24 meses de tratamento, reduzindo para 62% em caso de *BCR-ABL1* entre 1 e 10% e 35% se *BCR-ABL1*  $> 10\%$ . A SG em 2 anos foi de 94% e a SLP foi de 93%.<sup>97</sup> A publicação referente aos 5 anos do estudo DASISION mostrou que aos 3 meses 64% dos pacientes tratados com MI alcançaram transcrições *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  e que a taxa cumulativa em 5 anos de RMM e de RM4.5 foram, respectivamente, de 28% e 3% no primeiro ano, no terceiro ano foi de 55% e 13%, no quinto ano foi de 64% e de 33%. A SG foi de 90% e a SLP de 86%.<sup>33</sup> O seguimento do estudo ENESTnd apresentou as incidências cumulativas de RMM e RM4.5, respectivamente de: 27% e 1% no primeiro ano, 53% e 15% no terceiro ano, 60,4% e 31,4% no quinto ano. A SG estimada aos 5 anos foi de 91,7% e a SLP foi de 91%.<sup>34</sup> Em um estudo brasileiro, Bendit et cols. compararam a resposta terapêutica e a sua durabilidade em pacientes com LMC tratados com MI em primeira linha versus aqueles que receberam IFN- $\alpha$  associado à citarabina antes do MI. Durante o acompanhamento, 79,4% dos pacientes alcançaram RMM (tempo mediano de 18 meses), sendo que aqueles que utilizaram precocemente MI atingiram 82,4% e a taxa cumulativa em 5 anos foi de 80,5%. A taxa de RM profunda foi de 25%. A SG e a SLP foram de 94,2% e de 95%. A probabilidade de SLE em 10 anos foi de 81%.<sup>98</sup> Mion et cols., em uma análise retrospectiva, avaliaram os resultados da monitorização de qRT-PCR nos intervalos de 3 a 5 meses, 6 a 11 meses, 12 a 17 meses, 18 a 23 meses e acima de 24 meses em 1403 pacientes brasileiros com LMC-FC em uso de MI. Amostras de apenas 82 pacientes estavam disponíveis em todos os intervalos de tempo analisados. Entre os 82



pacientes, nos primeiros 3 a 5 meses, 78,1% apresentaram *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$ ; 67% atingiram níveis de transcrição  $\leq 1\%$  no segundo intervalo de tempo; entre 12 e 17 meses, 45,1% alcançaram RMM. Na coorte estudada, 81,7% dos pacientes apresentaram *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$ , 69,5% obtiveram transcritos  $\leq 1\%$  e 47,7% alcançaram RMM nos respectivos intervalos de tempo analisados. A avaliação do período após 24 meses do início do tratamento com MI mostrou que a RMM foi alcançada em 72% dos pacientes e RM4.5 em 50% deles. Observou-se que 28% dos pacientes que não atingiram a RMM aos 24 meses ainda estavam em tratamento com MI e que muitos pacientes foram monitorizados para os níveis de transcritos *BCR-ABL1* apenas 18 meses após o início do uso do MI.<sup>92</sup> Os resultados dos principais estudos clínicos randomizados nos quais foram administrados MI em primeira linha são comparados com os resultados obtidos neste estudo na tabela 14. Neste estudo, a proporção de pacientes que alcançaram a RMP aos 3 meses (74,6% - 164/221), aos 6 meses (65% - 134/206) e RMM aos 12 meses (56,5% - 105/186) foi superior às verificadas nos estudos clínicos randomizados e semelhantes às do estudo de Mion et cols.<sup>92</sup>, exceto pela taxa de RM4.5 que foi superior neste estudo. O tempo mediano para atingir a RMM foi menor do que o tempo necessário no estudo IV CML<sup>63</sup>: 9 meses versus 14,9 meses. Quando o seguimento do estudo IRIS<sup>3</sup> é examinado detalhadamente, a análise de SG em que são considerados todos os óbitos, relacionados ou não à LMC, a RMM aos 12 meses não interfere na SG, ao contrário do que ocorre com a RMM aos 18 meses. Na nossa análise, são incluídas as mortes não relacionadas à LMC e, portanto, o resultado se assemelha a esse resultado demonstrado no estudo IRIS<sup>3</sup>.

Os pacientes que atingiram RM profunda apresentaram vantagem significativamente estatística em relação à SLP e SLE e uma tendência à melhor SG. Para todos os pacientes em seguimento no estudo, aos 7,3 anos de seguimento, as taxas de SLP, SLE e SG foram 81,9%, 50,5% e 85,8%, respectivamente. Como a expectativa de vida do paciente com LMC se aproxima à da população geral, a SG não é um dos melhores desfechos para comparação dos resultados. As taxas de SLP e SG foram semelhantes à do estudo brasileiro<sup>98</sup>, ao ENESTnd<sup>34</sup> e à do estudo TIDEL<sup>100</sup> (no qual a dose utilizada de MI foi superior), todavia superiores às encontradas nos estudos IRIS<sup>3</sup> e IV LMC<sup>63</sup>.

Tabela 14. Comparação entre os resultados do estudo e os principais ensaios clínicos randomizados com uso de MI primeira linha

Estudo	BCR-ABL1 ≤10% aos 3 meses	BCR-ABL1 <1% aos 6 meses	BCR-ABL1 ≤0,1% aos 12 meses	Total de RMM (%)	Total de RM4.5 (%)	SLP (%)	SG (%)	Uso de MI ao fim do estudo (%)	Seguimento (anos)
<b>Mestrado</b>	74,2	65	56,5	89,8	51,1	91	91	60,8	7,3
Estudos internacionais									
<b>IRIS<sup>2,3</sup></b>	-	-	53	93,1	63,2	80	83,3	48,3	10,9
<b>IV CML<sup>63</sup></b>	68,5	61	36,7	92,2	67,2	80	80	62	9,5
<b>TIDEL<sup>97</sup></b>			47	73		93	94		2
<b>DASISION<sup>33</sup></b>	64		28	64	33	86	90	63	5
<b>ENESTnd<sup>34</sup></b>	67		27	60,4	31,4	91	91,7	49,8	6
Estudo brasileiro									
<b>Bendit et cols.<sup>98</sup></b>			37,9	80,5	25,0	95	94,2		5

Com os dados obtidos do estudo IV LMC<sup>63</sup>, estimou-se, através de um modelo matemático, qual o intervalo de tempo para alcançar a RMM em que haveria o maior impacto na SLP. O valor limite encontrado foi de 2,5 anos, sendo validado como “falha” ao tratamento com MI, não atingir RMM até esse intervalo de tempo. Até cerca de 1,5 ano, as curvas de resposta molecular com RM2.0 e RMM são quase idênticas, identificando-se que uma RM2.0 é suficiente em relação à SLP nesse período de tempo. Posteriormente, a conquista de RMM se torna cada vez mais importante. Houve uma clara correlação de que quanto mais precocemente uma RMM é atingida, maior a probabilidade de se alcançar uma RM4.5 durante o curso da doença.<sup>43</sup> A validação desse resultado seria mais uma importante ferramenta para condução e seguimento terapêutico. As taxas cumulativas de RMM foram maiores no nosso estudo, porém as taxas de pacientes que alcançam RM profunda são inferiores aos estudos de maior período de acompanhamento (IRIS<sup>3</sup> e IV CML<sup>63</sup>) e superiores aos estudos com acompanhamento de 5 anos (DASISION<sup>33</sup>, ENESTnd<sup>34</sup> e Bendit et cols.<sup>98</sup>).

Na nossa análise, o número de pacientes que atingiram as respostas moleculares mais profundas aumentou ao longo do tempo de tratamento, sendo que a maioria dos pacientes alcança RMM nos dois primeiros anos de tratamento e as RM mais profundas do segundo a quarto ano de tratamento. A profundidade

e a duração da resposta molecular se tornaram os novos alvos terapêuticos, sendo a RM profunda um pré-requisito para a descontinuação do tratamento. Até o momento, para os pacientes que atingem respostas mais profundas (RMM, RM4.0 e RM4.5), não há evidências de que sobrevivam mais do que aqueles em RCC, porém exibem menores probabilidades de progressão, permitindo descontinuação da terapia.<sup>23,58,99</sup> Espera-se que os pacientes com menos de 50 anos vivam mais 30 anos e, portanto, a descontinuação da terapia deve ser almejada.<sup>7,14</sup> Isso também é particularmente relevante para pacientes jovens do sexo feminino que desejem engravidar.<sup>26</sup> Nos casos em que a suspensão de ITQ não é possível, maximizar a qualidade de vida enquanto se controla a doença efetivamente se torna o principal objetivo e o MI continua sendo uma boa escolha, particularmente para pacientes idosos (acima de 60 anos).<sup>7,61</sup>

A terapia de segunda linha pode ser iniciada a qualquer momento, mas, na prática, a maioria dos casos de troca ocorre entre o terceiro mês e o primeiro ano de tratamento.<sup>100</sup> A principal causa para a troca de ITQ é a resistência ao MI, o que ocorre em aproximadamente 70% dos casos, sendo as demais trocas relacionadas à intolerância ao medicamento.<sup>100</sup> No nosso estudo, ao fim do seguimento, 60,3% dos pacientes ainda estavam em uso de MI e 39,7% dos pacientes analisados descontinuaram MI, sendo 74,4% deles devido à resistência ao MI e 22,2% por intolerância ao mesmo. A principal droga utilizada em segunda linha foi o dasatinibe (86,7%) e a segunda droga, o nilotinibe (11,1%). O tempo mediano para a troca de tratamento foi de 1,2 ano, sendo que atingir a RMP aos 3 e aos 6 meses demonstrou reduzir a necessidade de troca para o tratamento de segunda linha. Verificou-se que 11,9% dos pacientes aumentaram a dose de MI para 600mg ao dia com um tempo mediano de 1,1 ano. A pesquisa de mutação do domínio ABL foi realizada em 31 pacientes e em apenas 12,9% deles foi detectada uma alteração específica. A triagem mutacional do domínio *BCR-ABL1* é geralmente positiva em 35-50% dos casos testados.<sup>100</sup> No acompanhamento de 10 anos do estudo IV CML<sup>63</sup>, 26,5% dos pacientes mudaram o tratamento para segunda linha de ITQ, principalmente devido à intolerância ou resistência. O tempo mediano para a troca de tratamento foi de 2,8 anos. Entre os pacientes analisados para mutações, 20,3% possuíam mutações do domínio *BCR-ABL1*, sendo 64% com perfil de resistência

conhecido.<sup>63</sup> No estudo que acompanhou pacientes em uso de dasatinibe segunda linha, 74% dos pacientes descontinuaram o tratamento de primeira linha devido resistência ao MI e os demais por intolerância; 36,5% dos pacientes testados para mutação do domínio *BCR-ABL1* foram positivos. A RMM foi alcançada em 40 a 43% dos pacientes nos 6 anos de seguimento. Verificou-se que os pacientes resistentes ou intolerantes ao MI experienciam benefícios a longo prazo com o dasatinibe, particularmente se *BCR-ABL1*  $\leq 10\%$  aos 3 meses.<sup>101</sup> Enquanto no estudo com nilotinibe, 70% apresentavam resistência ao MI e a SLP e a SG em 2 anos de seguimento foram, respectivamente, 57% e 78%.<sup>102</sup> No nosso estudo, na comparação realizada entre os pacientes que trocaram para tratamento de segunda linha e aqueles que fizeram uso exclusivo de MI, houve diferença estatisticamente significativa apenas na SLP (Figura 42), sem implicação nas curvas de SG (Figura 43). A troca de medicamento por resistência ao MI ou por intolerância ao MI não afetou diretamente as taxas de RMM e RM4.0 ao tratamento de segunda linha, mas corroborou efeito sobre as taxas de RM4.5, com maiores números para aqueles que trocaram por intolerância ao MI (Tabela 13). O tratamento de terceira linha foi realizado em 9,2% dos pacientes e o MI foi suspenso em 7% dos pacientes, em critérios de protocolo de pesquisa.

As abordagens terapêuticas independentes do ITQ serão imperativas para aumentar o número de pacientes com LMC que poderão ser curados. Dados emergentes sugerem que a combinação com inibidores de Bcl-2, tal como venetoclax, pode aumentar a citotoxicidade e depletar as células estaminais da LMC. Outros agentes em combinação com os ITQs estão em avaliação, incluindo agentes hipometilantes, INF- $\alpha$ -2b peguilhado, inibidores da JAK2 e imunoterapias, incluindo anticorpos monoclonais anti-PD-1 e vacinas celulares. A expectativa é que essas novas estratégias levarão a respostas mais profundas e duradouras do que a terapia com o ITQ, facilitando, em uma maior proporção de pacientes com LMC, a cura funcional.<sup>7</sup>

## 7 CONCLUSÃO

As avaliações da eficácia e da segurança do MI no mundo real são escassos. O principal objetivo do nosso estudo foi analisar o comportamento biológico da LMC-FC e a resposta terapêutica ao MI, principal estratégia de tratamento disponível no Brasil, fora de ensaios clínicos randomizados. As discrepâncias entre os ensaios clínicos e os estudos populacionais são comumente atribuídas às diferenças sistemáticas entre os tipos de pacientes recrutados, que geralmente excluem pacientes idosos frágeis e com múltiplas comorbidades. A amostra de pacientes foi significativa ( $n = 227$ ) e o seguimento por 7,3 anos permitiu uma visão longitudinal no acompanhamento desses pacientes, aumentando a confiabilidade nos dados verificados, a despeito de ser um estudo retrospectivo.

Os resultados apresentados por esta coorte de pacientes brasileiros são comparativamente próximos àqueles descritos em estudos prospectivos e randomizados, demonstrando que o MI ainda é uma excelente escolha terapêutica com perfil de efeitos colaterais conhecido e tolerável, além de menor custo financeiro, principalmente quando se trata do SUS no Brasil. A RMP aos 3 meses e a RMM aos 12 meses não impactaram na SG, diferentemente daqueles que apresentaram resposta molecular aos 6 e aos 18 meses. Ao comparar as taxas de sobrevida entre aqueles que obtiveram RMP aos 3 e aos 6 meses com as respostas obtidas aos 12 e 18 meses, a RMP aos 6 meses sugere ser mais importante nos defechos evolutivos da doença e, possivelmente, correlacionar com as RM alcançadas aos 18 meses pode ser uma estratégia racional para a definição de conduta, visto que manter o tratamento com MI a despeito da ausência de RMM até os 18 meses foi factível e seguro. A ausência de RM aos 3 e 6 meses demonstraram grande impacto na SLE, além de influenciarem na possibilidade de RM profunda futura. Portanto, em pacientes em que a RLT é uma das principais metas, avaliar troca de tratamento para ITQ de segunda linha mais precocemente pode ser a conduta mais adequada. As RMs profundas podem ocorrer mesmo após anos de uso de MI, porém as maiores taxas de alcance dessas respostas nos primeiros dois a três anos de uso, tornando-se mais infrequente ao longo do acompanhamento.

Esse é um retrato da condição local e deve ser extrapolado com cuidado. A disponibilidade de exames moleculares para a análise dos transcritos *BCR-ABL1* nos marcos já pré-definidos e centralizados em um mesmo laboratório proporcionaram uma análise mais fidedigna e sequencial. A heterogeneidade de recursos, a disponibilidade variável dos ITQs de segunda geração e a indisponibilidade de monitorização laboratorial de *BCR-ABL1* nos intervalos de tempo pré-determinados, assim como as limitações financeiras e a distância de diversos serviços de saúde dos centros de referência para acompanhamento laboratorial, são fatores que restringem a realização de um tratamento padrão. Por se tratar de uma análise retrospectiva, algumas limitações foram apresentadas no nosso seguimento. Os dados analisados foram extraídos de dados registrados em prontuários médicos, os quais são passíveis de erros, com anotações heterogêneas e muitas vezes desprovidos de informações necessárias. Além disso, durante o intervalo total de 12,4 anos de seguimento, houve mudanças no protocolo e no manejo da LMC, o que pode impactar conseqüentemente nas análises.

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;348(11):994-1004. Epub 2003/03/15.
2. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 2003;349(15):1423-32. Epub 2003/10/10.
3. Hochhaus A, Larson RA, Guilhot F, Radich JP, Branford S, Hughes TP, et al. Long-Term Outcomes of Imatinib Treatment for Chronic Myeloid Leukemia. *The New England journal of medicine*. 2017;376(10):917-27. Epub 2017/03/09.
4. de Lemos JA, de Oliveira CM, Scerni AC, Bentes AQ, Beltrao AC, Bentes IR, et al. Differential molecular response of the transcripts B2A2 and B3A2 to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Genetics and molecular research : GMR*. 2005;4(4):803-11. Epub 2006/02/14.

5. Bennour A, Saad A, Sennana H. Chronic myeloid leukemia: Relevance of cytogenetic and molecular assays. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;97:263-74. Epub 2015/09/29.
6. Claudiani S, Apperley JF. The argument for using imatinib in CML. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):161-7. Epub 2018/12/07.
7. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2018 update on diagnosis, therapy and monitoring. *American journal of hematology*. 2018;93(3):442-59. Epub 2018/02/08.
8. Apperley JF. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9976):1447-59. Epub 2014/12/09.
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J. *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues (Revised 4th edition)*. IARC: Lyon 2017; 30-36.
10. Garcia-Gutierrez V, Puerta JM, Maestro B, Casado Montero LF, Muriel A, Molina Hurtado JR, et al. Do chronic myeloid leukemia patients with late "warning" responses benefit from "watch and wait" or switching therapy to a second generation tyrosine kinase inhibitor? *American journal of hematology*. 2014;89(11):E206-11. Epub 2014/07/26.
11. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2381-8. Epub 2010/04/14.
12. Goldberg SL, Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Hehlmann R, Khoury HJ, Michallet M, et al. First-line treatment selection and early monitoring patterns in chronic phase chronic myeloid leukemia in routine clinical practice: SIMPLICITY. *American journal of hematology*. 2017;92(11):1214-23. Epub 2017/08/18.
13. Saglio G, Jabbour E. First-line therapy for chronic phase CML: selecting the optimal BCR-ABL1-targeted TKI. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(7):1523-38. Epub 2017/10/04.
14. Rosti G, Castagnetti F, Gugliotta G, Baccharani M. Tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukaemia: which, when, for whom? *Nature reviews Clinical oncology*. 2017;14(3):141-54. Epub 2016/11/03.
15. Kennedy JA, Hobbs G. Tyrosine Kinase Inhibitors in the Treatment of Chronic-Phase CML: Strategies for Frontline Decision-making. *Current hematologic malignancy reports*. 2018;13(3):202-11. Epub 2018/04/25.
16. Danthala M, Gundeti S, Kuruva SP, Puligundla KC, Adusumilli P, Karnam AP, et al. Generic Imatinib in Chronic Myeloid Leukemia: Survival of the Cheapest. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(7):457-62. Epub 2017/06/01

17. Saussele S, Richter J, Guilhot J, Gruber FX, Hjorth-Hansen H, Almeida A, et al. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitor therapy in chronic myeloid leukaemia (EURO-SKI): a prespecified interim analysis of a prospective, multicentre, non-randomised, trial. *The Lancet Oncology*. 2018;19(6):747-57. Epub 2018/05/08.
18. Bhatia R. Novel approaches to therapy in CML. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):115-20. Epub 2017/12/10.
19. Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;340(17):1330-40. Epub 1999/04/29.
20. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *The New England journal of medicine*. 1999;341(3):164-72. Epub 1999/07/15.
21. Yeung CC, Egan D, Radich JP. Molecular monitoring of chronic myeloid leukemia: present and future. *Expert review of molecular diagnostics*. 2016;16(10):1083-91. Epub 2016/08/24.
22. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Molecular monitoring in chronic myeloid leukemia: response to tyrosine kinase inhibitors and prognostic implications. *Cancer*. 2008;112(10):2112-8. Epub 2008/03/19.
23. Mahon FX. Treatment-free remission in CML: who, how, and why? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2017;2017(1):102-9. Epub 2017/12/10.
24. Marchetti M. Cost-effectiveness of kinase inhibitors for hematologic malignancies: a systematic and critical review. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2017;17(5):469-80. Epub 2017/08/11.
25. Jain P, Kantarjian H, Patel KP, Gonzalez GN, Luthra R, Kanagal Shamanna R, et al. Impact of BCR-ABL transcript type on outcome in patients with chronic-phase CML treated with tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2016;127(10):1269-75. Epub 2016/01/06.
26. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, Mahon FX, Janssen J, Hjorth-Hansen H, et al. Chronic myeloid leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2017;28(suppl\_4):iv41-iv51. Epub 2017/09/09.
27. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123-7. Epub 2012/02/02.
28. Smith AG, Painter D, Howell DA, Evans P, Smith G, Patmore R, et al. Determinants of survival in patients with chronic myeloid leukaemia treated in the new era of oral therapy: findings from a UK population-based patient cohort. *BMJ open*. 2014;4(1):e004266. Epub 2014/01/18.
29. 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. *Blood*. 2013;122(6):872-84. Epub 2013/06/28.
30. Oliveira OF. *Manual de condutas em Oncologia*. São Paulo: 2010; 184-188.
  31. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966-84. Epub 2020/03/05.
  32. Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Huang X, Garcia-Manero G, Faderl S, et al. Cytogenetic and molecular responses and outcome in chronic myelogenous leukemia: need for new response definitions? *Cancer*. 2008;112(4):837-45. Epub 2007/12/19.
  33. Cortes JE, Saglio G, Kantarjian HM, Baccarani M, Mayer J, Boque C, et al. Final 5-Year Study Results of DASISION: The Dasatinib Versus Imatinib Study in Treatment-Naive Chronic Myeloid Leukemia Patients Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(20):2333-40. Epub 2016/05/25.
  34. Hochhaus A, Saglio G, Hughes TP, Larson RA, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Long-term benefits and risks of frontline nilotinib vs imatinib for chronic myeloid leukemia in chronic phase: 5-year update of the randomized ENESTnd trial. *Leukemia*. 2016;30(5):1044-54. Epub 2016/02/04.
  35. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, O'Brien S, Rios MB, Shan J, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003;101(10):3794-800. Epub 2003/02/01.
  36. Shanmuganathan N, Hughes TP. Molecular monitoring in CML: how deep? How often? How should it influence therapy? *Blood*. 2018;132(20):2125-33. Epub 2018/11/16.
  37. Cortes J, De Souza C, Ayala-Sanchez M, Bendit I, Best-Aguilera C, Enrico A, et al. Current patient management of chronic myeloid leukemia in Latin America. *Cancer*. 2010;116(21):4991-5000.
  38. Cross NC. Standardisation of molecular monitoring for chronic myeloid leukaemia. *Best practice & research Clinical haematology*. 2009;22(3):355-65. Epub 2009/12/05.
  39. Hughes T, Deininger M, Hochhaus A, Branford S, Radich J, Kaeda J, et al. Monitoring CML patients responding to treatment with tyrosine kinase inhibitors: review and recommendations for harmonizing current methodology for detecting BCR-ABL transcripts and kinase domain mutations and for expressing results. *Blood*. 2006;108(1):28-37. Epub 2006/03/09.
  40. Akard LP, Bixby D. Considering baseline factors and early response rates to optimize therapy for chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Leukemia & lymphoma*. 2016;57(5):1002-14. Epub 2016/01/05.

41. Kantarjian H, Schiffer C, Jones D, Cortes J. Monitoring the response and course of chronic myeloid leukemia in the modern era of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors: practical advice on the use and interpretation of monitoring methods. *Blood*. 2008;111(4):1774-80. Epub 2007/12/07.
42. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Chronic Myeloid Leukemia V.1.2019.
43. Saussele S, Hehlmann R, Fabarius A, Jeromin S, Proetel U, Rinaldetti S, et al. Defining therapy goals for major molecular remission in chronic myeloid leukemia: results of the randomized CML Study IV. *Leukemia*. 2018;32(5):1222-8. Epub 2018/02/27.
44. Eskazan AE, Ar MC, Soysal T. Critical appraisal of European LeukemiaNet (ELN) 2013 recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: is it early for a warning? *Expert review of hematology*. 2016;9(10):919-21. Epub 2016/09/09.
45. Jabbour E, Kantarjian HM, O'Brien S, Shan J, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. Front-line therapy with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with early chronic phase chronic myeloid leukemia: what is the optimal response? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(32):4260-5. Epub 2011/10/13.
46. Marum JE, Branford S. Current developments in molecular monitoring in chronic myeloid leukemia. *Therapeutic advances in hematology*. 2016;7(5):237-51. Epub 2016/10/04.
47. Branford S, Yeung DT, Parker WT, Roberts ND, Purins L, Braley JA, et al. Prognosis for patients with CML and >10% BCR-ABL1 after 3 months of imatinib depends on the rate of BCR-ABL1 decline. *Blood*. 2014;124(4):511-8. Epub 2014/05/27.
48. Eskazan AE, Sadri S, Keskin D, Ayer M, Kantarcioglu B, Demirel N, et al. Outcomes of Chronic Myeloid Leukemia Patients With Early Molecular Response at 3 and 6 Months: A Comparative Analysis of Generic Imatinib and Glivec. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(12):804-11. Epub 2017/08/30.
49. Branford S, Seymour JF, Grigg A, Arthur C, Rudzki Z, Lynch K, et al. BCR-ABL messenger RNA levels continue to decline in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia treated with imatinib for more than 5 years and approximately half of all first-line treated patients have stable undetectable BCR-ABL using strict sensitivity criteria. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(23):7080-5. Epub 2007/12/07.
50. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Jones D, Shan J, Borthakur G, Thomas D, et al. Delayed achievement of cytogenetic and molecular response is associated with increased risk of progression among patients with chronic myeloid leukemia in early chronic phase receiving high-dose or standard-dose imatinib therapy. *Blood*. 2009;113(25):6315-21. Epub 2009/04/17.

51. Jabbour E, Kantarjian H, Ghanem H, O'Brien S, Quintas-Cardama A, Garcia-Manero G, et al. The achievement of a 3-month complete cytogenetic response to second-generation tyrosine kinase inhibitors predicts survival in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib failure. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2013;13(3):302-6. Epub 2013/01/16.
52. Lauseker M, Hanfstein B, Haferlach C, Schnittger S, Pfirrmann M, Fabarius A, et al. Equivalence of BCR-ABL transcript levels with complete cytogenetic remission in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2014;140(11):1965-9. Epub 2014/06/24.
53. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102. Epub 2012/03/27.
54. Cortes J, Talpaz M, O'Brien S, Jones D, Luthra R, Shan J, et al. Molecular responses in patients with chronic myelogenous leukemia in chronic phase treated with imatinib mesylate. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2005;11(9):3425-32. Epub 2005/05/04.
55. Bower H, Bjorkholm M, Dickman PW, Hoglund M, Lambert PC, Andersson TM. Life Expectancy of Patients With Chronic Myeloid Leukemia Approaches the Life Expectancy of the General Population. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(24):2851-7. Epub 2016/06/22.
56. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36. Epub 1999/09/09.
57. Cortes J, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: sequencing of TKI therapies. *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2016;2016(1):164-9. Epub 2016/12/04.
58. Rea D, Nicolini FE, Tulliez M, Guilhot F, Guilhot J, Guerci-Bresler A, et al. Discontinuation of dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia: interim analysis of the STOP 2G-TKI study. *Blood*. 2017;129(7):846-54. Epub 2016/12/10.
59. Laneuville P. When to Stop Tyrosine Kinase Inhibitors for the Treatment of Chronic Myeloid Leukemia. *Current treatment options in oncology*. 2018;19(3):15. Epub 2018/03/10.
60. Jain P, Kantarjian H, Sasaki K, Jabbour E, Dasarathula J, Noguera Gonzalez G, et al. Analysis of 2013 European LeukaemiaNet (ELN) responses in chronic phase CML across four frontline TKI modalities and impact on clinical outcomes. *British journal of haematology*. 2016;173(1):114-26. Epub 2016/02/06.

61. Shah NP. Front-Line Treatment Options for Chronic-Phase Chronic Myeloid Leukemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(3):220-4. Epub 2017/12/06.
62. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(9-10):1077-83. Epub 2016/08/26. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(9-10):1077-83. Epub 2016/08/26. Gurion R, Raanani P, Vidal L, Leader A, Gafter-Gvili A. First line treatment with newer tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia associated with deep and durable molecular response - systematic review and meta-analysis. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*. 2016;55(9-10):1077-83. Epub 2016/08/26.
63. Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, Pfirrmann 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. *Leukemia*. 2017;31(11):2398-406. Epub 2017/08/15.
64. Baccarani M, Druker BJ, Branford S, Kim DW, Pane F, Mongay L, et al. Long-term response to imatinib is not affected by the initial dose in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: final update from the Tyrosine Kinase Inhibitor Optimization and Selectivity (TOPS) study. *International journal of hematology*. 2014;99(5):616-24. Epub 2014/03/25.
65. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C, et al. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Journal of the National Cancer Institute*. 2011;103(7):553-61. Epub 2011/03/23.
66. Neelakantan P, Gerrard G, Lucas C, Milojkovic D, May P, Wang L, et al. Combining BCR-ABL1 transcript levels at 3 and 6 months in chronic myeloid leukemia: implications for early intervention strategies. *Blood*. 2013;121(14):2739-42. Epub 2013/02/06.
67. Kantarjian HM, Shah NP, Cortes JE, Baccarani M, Agarwal MB, Undurraga MS, et al. Dasatinib or imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: 2-year follow-up from a randomized phase 3 trial (DASISION). *Blood*. 2012;119(5):1123-9. Epub 2011/12/14.
68. Naqvi K, Jabbour E, Skinner J, Yilmaz M, Ferrajoli A, Bose P, et al. Early results of lower dose dasatinib (50 mg daily) as frontline therapy for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(13):2740-7. Epub 2018/05/04.

69. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *The Lancet Oncology*. 2011;12(9):841-51. Epub 2011/08/23.
70. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, Mauro MJ, Chuah C, Kim DW, et al. Bosutinib Versus Imatinib for Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia: Results From the Randomized BFORE Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(3):231-7. Epub 2017/11/02.
71. Cortes JE, Kim DW, Kantarjian HM, Brümmendorf TH, Dyagil I, Griskevicius L, et al. Bosutinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: results from the BELA trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3486-92. Epub 2012/09/06.
72. Jabbour E. Chronic myeloid leukemia: First-line drug of choice. *American journal of hematology*. 2016;91(1):59-66. Epub 2016/01/16.
73. Huang X, Cortes J, Kantarjian H. Estimations of the increasing prevalence and plateau prevalence of chronic myeloid leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*. 2012;118(12):3123-7. Epub 2012/02/02.
74. Craddock CF. We do still transplant CML, don't we? *Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2018;2018(1):177-84. Epub 2018/12/07.
75. Rousselot P, Huguet F, Rea D, Legros L, Cayuela JM, Maarek O, et al. Imatinib mesylate discontinuation in patients with chronic myelogenous leukemia in complete molecular remission for more than 2 years. *Blood*. 2007;109(1):58-60. Epub 2006/09/16.
76. Mahon FX, Rea D, Guilhot J, Guilhot F, Huguet F, Nicolini F, et al. Discontinuation of imatinib in patients with chronic myeloid leukaemia who have maintained complete molecular remission for at least 2 years: the prospective, multicentre Stop Imatinib (STIM) trial. *The Lancet Oncology*. 2010;11(11):1029-35. Epub 2010/10/23.
77. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2017;35(3):298-305. Epub 2017/01/18.
78. Kantarjian H, O'Brien S, Jabbour E, Garcia-Manero G, Quintas-Cardama A, Shan J, et al. Improved survival in chronic myeloid leukemia since the introduction of imatinib therapy: a single-institution historical experience. *Blood*. 2012;119(9):1981-7. Epub 2012/01/10.
79. Rousselot P, Charbonnier A, Cony-Makhoul P, Agape P, Nicolini FE, Varet B, et al. Loss of major molecular response as a trigger for restarting

- tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with chronic-phase chronic myelogenous leukemia who have stopped imatinib after durable undetectable disease. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014;32(5):424-30. Epub 2013/12/11.
80. Campiotti L, Suter MB, Guasti L, Piazza R, Gambacorti-Passerini C, Grandi AM, et al. Imatinib discontinuation in chronic myeloid leukaemia patients with undetectable BCR-ABL transcript level: A systematic review and a meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2017;77:48-56. Epub 2017/04/04.
  81. Breccia M, Colafigli G, Molica M, Scalzulli E, Diverio D, Latagliata R, et al. Timing and deepness of response to tyrosine kinase inhibitors as a measure of potential treatment discontinuation in chronic myeloid leukemia patients managed in the real-life. *American journal of hematology*. 2017;92(12):E668-E70. Epub 2017/09/30.
  82. Saussele S, Richter J, Hochhaus A, Mahon FX. The concept of treatment-free remission in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2016;30(8):1638-47. Epub 2016/05/03.
  83. Rousselot P. The story of tyrosine kinase inhibitors discontinuation in clinical practice. *Leukemia & lymphoma*. 2018;59(12):2782-91. Epub 2018/06/19.
  84. Ercaliskan A, Eskazan AE. The impact of BCR-ABL1 transcript type on tyrosine kinase inhibitor responses and outcomes in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer*. 2018;124(19):3806-18. Epub 2018/04/26.
  85. Ministério da Saúde Ato Portaria Nº 1219, de 4 de novembro de 2013 [homepage na internet]. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto. [acesso em 09/11/2019]. Disponível em: <https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2014/abril/28/LeucemiaMieloideCronica-Adulto.pdf>
  86. de Campos MG, Arantes Ade M, de Oliveira JS, Chauffaille Mde L. Chronic myeloid leukemia: a disease of youth in Brazil. *Leukemia research*. 2010;34(4):542-4. Epub 2009/10/03.
  87. Silveira CAP. Resposta ao tratamento com mesilato de Imatinibe nos portadores de Leucemia Mielóide Crônica do Hospital de Base do Distrito Federal. 2011. 98 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas). Universidade de Brasília, Brasília, 2011.
  88. Cid DMC, Magalhaes SMM, Quixada ATdS, Honorio RPP, Costa PFTF, Reis SRCd, et al. Chronic myeloid leukemia: an overview of the determinants of effectiveness and therapeutic response in the first decade of treatment with imatinib mesylate in a Brazilian hospital. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2013;35:389-94.
  89. Moraes EL, Osorio-de-Castro CGS, Caetano R. Compras federais de antineoplásicos no Brasil: análise do mesilato de imatinibe, trastuzumabe

- e L-asparaginase, 2004-2013. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*. 2016;26:1357-82.
90. Machado MP, Tomaz JP, Lorand-Metze I, Souza CA, Vigorito AC, Delamain MT, et al. Monitoring of BCR-ABL levels in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib in the chronic phase: the importance of a major molecular response. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2011;33:211-5.
  91. Scerni ACC, Alvares LA, Beltrão AC, Bentes IR, Azevedo TC, Bentes AQ, et al. Influence of late treatment on how chronic myeloid leukemia responds to imatinib. *Clinics*. 2009;64:731-4.
  92. Vieira-Mion AL, Pereira NF, Funke VAM, Pasquini R. Molecular response to imatinib mesylate of Brazilian patients with chronic myeloid leukemia. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2017;39:210-5.
  93. de Almeida MH, Pagnano KB, Vigorito AC, Lorand-Metze I, de Souza CA. Adherence to tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia: a Brazilian single-center cohort. *Acta haematologica*. 2013;130(1):16-22. Epub 2013/02/01.
  94. Pagnano KBB. BCR-ABL1 level monitoring in chronic myeloid leukemia by real time polymerase chain reaction in Brazil - not so real. *Revista brasileira de hematologia e hemoterapia*. 2017;39:197-8.
  95. 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. *Clinical lymphoma, myeloma & leukemia*. 2017;17(11):728-33. Epub 2017/08/22.
  96. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, Gerrard G, Wang L, Szydlo RM, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(3):232-8. Epub 2011/11/10.
  97. Hughes TP, Branford S, White DL, Reynolds J, Koelmeyer R, Seymour JF, et al. Impact of early dose intensity on cytogenetic and molecular responses in chronic-phase CML patients receiving 600 mg/day of imatinib as initial therapy. *Blood*. 2008;112(10):3965-73. Epub 2008/09/05.
  98. Bendit I, Sanabani SS, Conchon M, Serpa M, Novaes MM, Nardinelli L, et al. Evaluation of long-term outcomes, cytogenetic and molecular responses with imatinib mesylate in early and late chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from a single institute. *Acta haematologica*. 2012;128(4):223-32. Epub 2012/08/28.
  99. Hehlmann R, Muller MC, Lauseker M, Hanfstein B, Fabarius A, Schreiber A, et al. Deep molecular response is reached by the majority of patients treated with imatinib, predicts survival, and is achieved more quickly by optimized high-dose imatinib: results from the randomized CML-study IV.

Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2014;32(5):415-23. Epub 2013/12/04.

100. Gambacorti-Passerini C, Aroldi A, Cordani N, Piazza R. Chronic myeloid leukemia: Second-line drugs of choice. American journal of hematology. 2016;91(1):67-75. Epub 2015/11/21.
101. Shah NP, Guilhot F, Cortes JE, Schiffer CA, le Coutre P, Brummendorf TH, et al. Long-term outcome with dasatinib after imatinib failure in chronic-phase chronic myeloid leukemia: follow-up of a phase 3 study. Blood. 2014;123(15):2317-24. Epub 2014/02/27.
102. Giles FJ, le Coutre PD, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, Ottmann OG, et al. Nilotinib in imatinib-resistant or imatinib-intolerant patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase: 48-month follow-up results of a phase II study. Leukemia. 2013;27(1):107-12. Epub 2012/07/06.