



LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

Leucemia Mieloide Crônica

*Autoria: Associação Brasileira de Hematologia e
Hemoterapia e Terapia Celular Sociedade Brasileira
de Patologia
Sociedade Brasileira de Pediatria*

Elaboração Final: 20 de julho de 2013

Participantes: de Souza CA, Pagnano KBB, Bendit I,
Conchon M, Freitas CMBM, Coelho AM, Funke
VAM, Bernardo WM

Diagramação: Ana Paula Trevisan

O Projeto Diretrizes, iniciativa da Associação Médica Brasileira, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico.

As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, Responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A Diretriz foi elaborada a partir da elaboração de 19 questões clínicas relevantes e relacionadas ao diagnóstico e tratamento da Leucemia Mieloide Crônica. As questões foram estruturadas por meio do P.I.C.O. (Paciente, Intervenção ou Indicador, Comparação e Outcome), permitindo gerar estratégias de busca (Anexo 1) da evidência nas principais bases primárias de informação científica (Medline/Pubmed, Embase, Lilacs/Scielo, Cochrane Library, Premedline via OVID). Também foi realizada busca manual da evidência e de teses (BDTD e IBICT). A evidência recuperada foi selecionada a partir da avaliação crítica utilizando instrumentos (escores) discriminatórios de acordo com a categoria da questão: diagnóstico (QADAS), terapêutica (JADAD para Ensaio Clínico Randomizado e New Castle Ottawa scale para estudos não randomizados). Após definir os estudos potenciais para sustento das recomendações, estes foram selecionados pela força da evidência e grau de recomendação segundo a classificação de Oxford (disponível em www.cebm.net).

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

A: estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

OBJETIVOS:

Definir parâmetros para o diagnóstico clínico, avaliar a gravidade e normatizar etapas e opções de tratamento, manutenção, monitoramento para pacientes portadores de Leucemia Mieloide Crônica (LMC). As Diretrizes têm como público alvo o especialista hematologista para contribuir com a tomada de decisão no diagnóstico e tratamento da LMC.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 21.

INTRODUÇÃO

O Projeto de “Diretrizes” é uma iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e do Conselho Federal de Medicina, e tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste manuscrito foram elaboradas e são recomendadas pela Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia e Terapia Celular. Porém, deve ser submetida à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

1. QUAIS SÃO OS CRITÉRIOS

DIAGNÓSTICOS PARA LMC?

O diagnóstico de LMC é baseado na contagem sanguínea (leucocitose e frequentemente também trombocitose) e no diferencial (granulócitos imaturos, de metamielócitos a mieloblastos, e basofilia). O diagnóstico depende da demonstração do cromossomo Filadélfia (22q-) resultante da translocação t(9;22) (q34;q11), e /ou o rearranjo do BCR-ABL no sangue periférico ou nas células da

medula óssea. Em alguns casos o cromossomo Filadélfia não pode ser detectado e a confirmação é feita por métodos moleculares. A maior parte dos diagnósticos é feita na fase crônica, e o curso clínico típico tem três fases: fase crônica, fase acelerada e fase blástica. Para definição de fase acelerada é necessária a presença de 1% a 19% blastos no sangue ou na medula óssea, número de basófilos > 20%, trombocitose ou trombocitopenia não relacionada à terapia, e evolução clonal na avaliação citogenética. A fase blástica caracteriza-se por > 20% de blastos ou infiltração blástica extramedular¹⁻³(D).

Recomendação

O diagnóstico de LMC depende da presença do cromossomo Filadélfia e/ou da presença do rearranjo BCR-ABL.

2. HÁ DIFERENÇA NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM LMC COM REARRANJO P210 E13A2(B2A2) E E14A2(B3A2) OU P190 (E1A2)?

O transcrito p190(e1a2) BCR-ABL em pacientes com LMC pode se apresentar em prevalência de 1%, estando associado à reduzida resposta terapêutica aos inibidores tirosinoquinase, com resposta

hematológica completa em 30% dos casos, resposta citogenética completa em 20% (em 3 a 18 meses), e resposta molecular maior em 10% dos casos. Há progressão para outras fases (blástica ou acelerada) em 60% dos pacientes em fase crônica⁴(C).

A resposta de pacientes com LMC recém-diagnosticada ao tratamento com Imatinibe é diferente na presença do transcrito b3a2 (e14a2) em comparação ao b2a2 (e13a2). Em 12 meses de tratamento os pacientes com transcrito b3a2 (e14a2) tem aumento na resposta completa citogenética de 29%, sendo que esta também é mais rápida, e com maior sobrevida livre de doença⁵(B).

Em pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe por seis meses, o número de transcritos b2a2 (e13a2) é mais baixo quando comparado ao número de transcritos b3a2 (e14a2), sugerindo maior sensibilidade do transcrito b2a2 (e13a2) ao Imatinibe, e conseqüente melhor prognóstico⁶(B).

O tratamento de pacientes com LMC em fase crônica com Imatinibe apresenta resultados melhores no transcrito b2a2 (e13a2) BCR-ABL, em comparação com o b3a2 (e14a2), com aumento de

31% na resposta citogenética maior, e número menor de transcritos BCR-ABL⁷(B).

Recomendação

O transcrito p190(e1a2) pode estar associado à resposta terapêutica reduzida, e há controvérsia se há diferença na resposta entre os transcritos p210 e13a2(b2a2) e p210 e14a2(b3a2).

3. AO DIAGNÓSTICO, CROMOSSOMO PHILADELPHIA VARIANTE E A DELEÇÃO DO 9Q TEM IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA?

Em pacientes com LMC e deleção do cromossomo 9q, em tratamento com interferon alfa, não há diferença na sobrevida entre aqueles com e sem deleção. Entretanto, há redução na sobrevida nos pacientes com deleção abrangendo a junção BCR-ABL, quando comparado com aqueles sem deleção. A sobrevida ainda é superior nos pacientes na fase crônica submetidos a transplante de medula que não tem deleção, aumento de 44% (NNT: 2)⁸(B). Existe evidência de que em pacientes com LMC em tratamento com interferon alfa, a presença da deleção do cromossomo 9q34 reduz a sobrevida

livre de doença, a sobrevida global e a resposta citogenética^{9,10}(**B**).

A presença da deleção do cromossomo 9 em pacientes com LMC em tratamento com inibidores tirosinoquinase de primeira (Imatinibe) ou de segunda geração (Nilotinibe ou Dasatinibe), revela que não há diferença na sobrevida global, na sobrevida livre de doença ou na resposta citogenética, entre os pacientes com e sem deleção, em dois anos de seguimento^{11,12}(**B**). Há, no entanto, evidência de que há redução na sobrevida de pacientes com deleção do derivativo cromossomo 9¹³(**B**).

A deleção ABL no cromossomo 9 derivado (15,1%) em pacientes de LMC reduz a sobrevida livre de doença, a deleção BCR reduz a sobrevida global, e a deleção ABL e BCR reduz a sobrevida global e livre de doença¹⁴(**B**). Há evidência de que apenas a deleção ABL reduz o tempo de sobrevida e o tempo da fase crônica¹⁵(**B**).

Translocações variantes do cromossomo Filadélfia em pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe, e seguimento de 5 anos, não

produzem diferenças na sobrevida global, na sobrevida livre de doença, na sobrevida livre de progressão, no índice de resposta hematológica completa, na resposta citogenética ou na resposta molecular, quando comparado com os pacientes sem translocações variantes do cromossomo Filadélfia^{16,17}(B). Outros estudos mostraram que mosaïcismo no cromossomo Filadélfia em pacientes com LMC aumenta a mortalidade em 3,3 anos em 21% (NNH:5) e as variações de translocação reduzem a resposta citogenética^{18,19}(B).

Recomendação

Apesar da controvérsia se a deleção do cromossomo 9q e BCR, e das variações no cromossomo Filadélfia, conferem pior prognóstico, há evidência de redução na sobrevida global e livre de doença, e na resposta terapêutica, frente ao tratamento dos pacientes de LMC, com interferon alfa, ou inibidores tirosinoquinase de primeira e segunda geração. A deleção ABL reduz a sobrevida global e livre de doença desses pacientes. A presença do cromossomo Filadélfia variante e o mosaïcismo, parecem também conferir pior prognóstico à LMC.

4. ANORMALIDADE CITOGENÉTICA ADICIONAL AO CROMOSSOMO FILADÉLFIA (PH) AO DIAGNÓSTICO TEM IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA?

Em pacientes com LMC, sob tratamento com a segunda geração (Dasatinibe ou Nilotinibe) de inibidores tirosinoquinase ou com Imatinibe, a presença de anormalidades cromossômicas adicionais confere menor sobrevida livre de doença e menor sobrevida global em 5 anos²⁰(**B**).

A presença de aberrações cromossômicas adicionais em pacientes com LMC em tratamento com Nilotinibe aumenta a mortalidade pela progressão da doença em 28% (NNH: 4). Além disso, pacientes na fase crônica, com aberrações cromossômicas adicionais tem aumento de mortalidade em 2 anos, de 38% (NNH: 3)²¹(**B**).

As aberrações reduzem o tempo de sobrevida desses pacientes^{22,23}(**B**). Em transplantes de célula tronco no tratamento da LMC, a presença de aberrações cromossômicas adicionais aumenta a mortalidade em 36% (NNH: 3) e reduz a média de sobrevida global²⁴(**B**).

A sobrevida livre de doença e a sobrevida global em 5 anos de pacientes com LMC é diferente na presença de alterações citogenéticas adicionais em comparação à ausência das mesmas. A presença das alterações citogenéticas maiores (major route) (duplo cromossomo Ph, +8, iso 17q, +19 redução) na sobrevida livre de doença e na sobrevida global em 5 anos de 40%²⁵(B).

Recomendação

A presença de aberrações cromossômicas adicionais ao diagnóstico (major route) reduz a sobrevida global e livre de doença, aumentando a mortalidade em 36% a 40%.

5. O CRITÉRIO OMS É COMPARÁVEL AOS DEMAIS CRITÉRIOS PARA A CLASSIFICAÇÃO DA FASE DA LMC (FASE CRÔNICA, ACELERADA E CRISE BLÁSTICA)?

A utilização da classificação da OMS de pacientes com LMC pode ter a distribuição das fases crônica, acelerada e blástica, respectivamente em 77,8%, 15,5% e 6,7%²⁶(C). A classificação apropriada

permite se estabelecer uma adequada estimativa de resposta²⁷(D).

No tratamento com Imatinibe de pacientes com LMC, a classificação global dos pacientes, nas fases crônica, acelerada e de crise blástica, pelo método padrão não apresenta diferenças com relação ao critério da OMS. A distribuição dos pacientes segundo a classificação padrão pode ser de 60% na fase crônica, 28% na fase acelerada e 12% na crise blástica. Apesar da ausência de diferença significativa entre as duas classificações, 6% dos pacientes classificados como crônicos foram reclassificados (OMS) em fase acelerada. De maneira semelhante 9% dos pacientes classificados como fase acelerada foram reclassificados (OMS) em crise blástica, e 7% em fase crônica²⁸(B).

A classificação e a definição da fase acelerada da LMC podem ser comparadas entre as classificações MDACC, IBMTR e OMS, com poucas diferenças nos itens blastos e plaquetas, por exemplo, (Tabela 1)²⁹(D):

Característica	MDACC	IBMTR	OMS
Blastos (%)	≥ 15	≥ 10	10 - 19
Plaquetas	< 100	Ausência de resposta	< 100 ou > 1000

IBMTR: International Bone Marrow Transplant Registry; MDACC: M.D. Anderson Cancer Center.
Principais diferenças

Recomendação

A classificação da OMS das fases crônica, acelerada e de crise blástica da LMC tem diferenças irrelevantes frente às classificações do IBMTR e MDACC.

6. É IMPORTANTE DEFINIR O RISCO DO PACIENTE COM LMC PELAS CLASSIFICAÇÕES DE SOKAL E HASFORD?

O escore Sokal pode ser medido por uma calculadora *on line* (www.pharmacoepi.de) e leva em consideração o tamanho do baço em centímetros palpáveis abaixo do RCE, o número de plaquetas, o percentual de blastos e a idade, onde o resultado < 0,8 corresponde a pacientes com LMC de baixo risco, de 0,8 a 1,2 risco intermediário e > 1,2 alto risco. O escore Sokal tem um valor preditivo em

pacientes com LMC tratados com Imatinibe, onde as respostas molecular e citogenética são maiores em pacientes de baixo risco. Pacientes de alto risco que atingem resposta citogenética em 12 meses tem probabilidade de 90% de sobrevida, de risco intermediário probabilidade de 94% e baixo risco de 97%. O escore Hasford considera a idade, o percentual de eosinófilos, basófilos, número de plaquetas, tamanho do baço em centímetros e percentual de blastos, sendo de baixo risco quando o resultado for ≤ 780 , risco intermediário entre 780 e 1480 e alto risco ≥ 1480 . A sobrevida de 5 anos correspondente para cada risco é respectivamente de 76%, 55% e 25%³⁰(A)³¹(D).

O escore Sokal prediz a resposta ao tratamento de pacientes com LMC com Interferon alfa, sendo que o alto, intermediário e baixo risco incluem 48%, 29% e 23% dos casos, e a sobrevida média para o baixo, intermediário e alto risco é de 105, 76 e 45 meses, respectivamente. A sobrevida de 10 anos é de 34%, 28% e 8%³²(B).

Após o tratamento de pacientes com LMC com Imatinibe, o escore Sokal permite avaliar a resposta

terapêutica, que foi de aumento da sobrevida em 5 anos, no baixo risco de 11%, no risco intermediário de 40% e no alto risco de 38%³³(B). Além disso, sabe-se que os pacientes de alto risco tem maior probabilidade de desenvolver as formas acelerada ou de crise blástica, mesmo na terapêutica com Imatinibe³⁴(A). O escore Sokal de alto risco está também inversamente relacionado com a resposta citogenética nesses pacientes³⁵(B), sendo que nos pacientes de alto risco há uma redução de resposta citogenética de 30,4%³⁶(B).

O escore Hasford identifica pacientes de baixo risco, com probabilidade de sobrevida em 9 anos de 41%, de risco intermediário, com probabilidade de 0,16%, e de alto risco, com probabilidade zero em 9 anos. O escore Sokal classifica 23% como alto risco, e o Hasford 9%. Os pacientes que apresentam resposta hematológica completa e estão sob baixo e intermediário risco tem probabilidade de sobrevida de 51% e 23%, respectivamente, e sem resposta hematológica completa a probabilidade é de 26% e 12%, respectivamente. Os pacientes com alto risco que apresentam resposta citogenética apresentam prognóstico semelhante aos de baixo risco³⁷(B).

Entre os vários grupos Hasford, os pacientes de baixo risco apresentam resposta citogenética completa em 57% dos casos, e dentre os pacientes de risco intermediário ou alto, 27% atingem a resposta citogenética completa³⁸(B).

Os escores Hasford e Sokal predizem a resposta hematológica completa, principalmente nos pacientes de baixo risco³⁹(B).

Recomendação

Os escores de Hasford e Sokal são preditores prognósticos de pacientes com LMC.

7. O IMATINIBE É SUPERIOR AOS INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES DE SEGUNDA GERAÇÃO NO TRATAMENTO DA LMC EM FASE CRÔNICA EM PRIMEIRA LINHA?

A comparação entre dasatinibe (100 mg) e Imatinibe (400 mg) no tratamento em primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica, demonstra que o dasatinibe aumenta a resposta hematológica completa em 11% (NNT:9), a resposta citogenética em 11%, e a resposta molecular maior em 18%⁴⁰(B).

O seguimento de dois anos desses pacientes mantém o efeito de benefício superior do Dasatinibe em relação ao Imatinibe⁴¹(**B**).

O tratamento inicial de pacientes em fase crônica de LMC utilizando-se Nilotinibe (300 mg ou 400 mg duas vezes ao dia) em comparação ao Imatinibe (400 mg uma vez ao dia), aumenta a resposta molecular maior em 12 meses em 22% (NNT: 5), aumenta a resposta citogenética em 15% (NNT: 7), e reduz a progressão para as fases acelerada e de crise blástica⁴²(**A**). No seguimento de dois anos o efeito da medicação aumenta para 27% de resposta molecular (NNT:4), a resposta citogenética é 10% superior ao Imatinibe (NNT:10) sendo esta diferença 5% menor que a avaliação de 12 meses. A redução na progressão é mantida⁴³(**A**).

Recomendação

O Dasatinibe e o Nilotinibe produzem maior benefício do que o Imatinibe no tratamento em primeira linha de pacientes com LMC em fase crônica, no que se refere aos parâmetros de resposta molecular, citogenética e hematológica, bem como em relação à progressão da doença.

8. O TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E INÍCIO DO TRATAMENTO COM IMATINIBE TEM IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA?

Em pacientes com LMC, em fase crônica, o tratamento com Imatinibe pode ser iniciado após o diagnóstico (precoce), ou pode ter sido iniciado após 24 meses de tratamento prévio com interferon (tardia), levando a resultados distintos quanto à toxicidade e eficácia. O tratamento precoce reduz o risco de efeitos adversos graus I e II em 52% (NNT: 2) e graus III e IV em 81% (NNT: 1), apesar de aumentar o risco de neutropenia e trombocitopenia em 5% (NNH: 20). Após um ano de seguimento, nos pacientes que não obtiveram resposta citogenética completa, o tratamento precoce produz redução no risco de eventos adversos grau I, de 3% (NNT:33), grau II, de 8% (NNT:12) e graus III e IV, de 7% (NNT:14)⁴⁴(B).

No tratamento precoce há aumento de resposta citogenética completa de 16% (NNT:7), redução no risco de recorrência em 2% (NNT:50) e aumento na sobrevida livre de doença de 15% (NNT:7)⁴⁴(B).

Há ainda redução no risco de eventos adversos não hematológicos com o tratamento precoce, como no ganho de peso (11%), no edema periorbital (12%), no rash cutâneo (9%), na diarreia (11%), nas infecções (19%), mas aumento no risco de hemorragia (5%) e de dor óssea (8%)⁴⁴(**B**).

O tratamento após o diagnóstico (tratamento precoce) de LMC, em fase crônica, com Imatinibe, aumenta a probabilidade de resposta molecular maior em 20% (NNT: 5), e aumenta a probabilidade de manutenção da resposta em 30 meses em 36% (NNT: 3), em comparação com o início do tratamento após um ano de diagnóstico (tratamento tardio). Após um ano de tratamento com Imatinibe a probabilidade de perda ou de não atingir a resposta molecular é 58% menor nos pacientes tratados precocemente (NNT: 2)⁴⁵(**B**).

O tratamento com Imatinibe na dose de 400 mg produziu maiores taxas de resposta citogenética maior e completa quando comparado à associação entre Interferon e Citarabina para pacientes com LMC em fase crônica inicial (87,1 x 34,7%) e maior sobrevida livre de progressão para fase acelerada e crise blástica (96,7% x 91,5%; $p < 0,001$)³⁰(**A**).

Recomendação

O tratamento de pacientes em fase crônica da LMC com Imatinibe deve ser iniciado o mais precocemente possível após o diagnóstico.

9. A AVALIAÇÃO CITOGENÉTICA TEM IMPACTO NO PROGNÓSTICO?

A avaliação da presença de evolução clonal citogenética em pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe traz algumas informações de caráter prognóstico e que dependem da fase da doença. A presença dessa alteração nas fases crônica e acelerada não está associada a resposta citogenética diferente, entretanto reduz a sobrevida desses pacientes. A resposta citogenética após três meses de tratamento é fator prognóstico independente. A ausência da resposta completa ou parcial está associada a menor sobrevida⁴⁶(**B**).

Em pacientes de LMC, em tratamento com Imatinibe, a presença de resposta citogenética aumenta a sobrevida em 4 anos em 23% (NNT:4) e sobrevida livre de doença em 38% (NNT: 3)⁴⁷(**B**).

A duração da resposta citogenética obtida, após 6 anos do tratamento com Imatinibe, pode ser de 77%, sendo que a sobrevida é de 91%, e 44% evoluem para as formas acelerada ou de crise blástica⁴⁸(**B**).

A perda de resposta citogenética esperada no primeiro ano de tratamento com Imatinibe é de 0,6%, sendo reduzida a mortalidade em 2 anos nos pacientes que obtiveram resposta. A mortalidade em 8 anos estimada desses pacientes é de 4,8%⁴⁹(**B**).

Em pacientes com LMC tratados com inibidores tirosino quinase de segunda geração (Dasatinibe ou Nilotinibe), não responsivos ao Imatinibe, a resposta citogenética confere aumento de sobrevida em 20% (NNT:5), e quando associado à resposta hematológica, aumento na sobrevida de 42% (NNT:2)⁵⁰(**B**).

A presença de resposta citogenética mínima ou maior, em pacientes com LMC, fase crônica, frente ao tratamento com Inibidores tirosino quinase de segunda geração, aumenta o número de pacientes sem eventos, aumenta a sobrevida e sobrevida livre de doença, em cerca de 25% (NNT: 4)⁵¹(**B**).

Recomendação

A avaliação citogenética de pacientes em tratamento com Inibidores tirosinoquinase pode prever, por meio da resposta completa ou parcial, associado ou não a outros fatores, o prognóstico desses pacientes.

10. A AVALIAÇÃO MOLECULAR POR MEIO DO PCR QUANTITATIVO EM TEMPO REAL TEM IMPACTO NO PROGNÓSTICO?

Pacientes com LMC em fase crônica, que atingem resposta citogenética ao tratamento com Imatinibe, quase sempre tem uma razão BCR-ABL/ABL abaixo de 2%. Pacientes com razão BCR-ABL/ABL abaixo de 0.0001% são considerados como resposta molecular completa. Para pacientes que perdem a resposta citogenética em 24 meses (2,5%) o valor médio da razão é 0,12%. Dos pacientes com recidiva alguns evoluem para progressão da doença (15,4%) e os valores da BCR-ABL/ABL podem variar de 0,3% a 0,0075%, o que dentro da utilidade do PCR quantitativo na avaliação molecular define extremos de doença

residual positiva ou negativa, mas com uma grande variabilidade na média⁵²(B).

Em pacientes com LMC estudados com PCR quantitativo o índice estimado de resposta molecular maior em 60 meses é de 67,1% e de resposta citogenética de 81,7%. Com relação aos desfechos: sobrevida livre de eventos, incluindo transformação para formas acelerada e crise blástica, morte de qualquer causa, perda de aderência ao tratamento, ou perda da resposta citogenética, há superioridade dos pacientes que atingem resposta molecular maior do que aqueles que não atingem. Pacientes com resposta molecular maior tem melhor sobrevida em relação a pacientes com resposta citogenética completa porém sem atingir resposta molecular maior⁵³(B).

A estimativa obtida com a análise por PCR da resposta molecular em pacientes com LMC tratados com Imatinibe, permite também comparar com as respostas citogenéticas e hematológicas ao longo do tempo. Assim, em 18 meses de seguimento as respostas moleculares, citogenéticas e hematológicas são 79%, 83% e 93%⁵⁴(B).

Progressão citogenética (perda resposta, evolução clonal, aumento de 20% no clone Ph+) pode ocorrer em 13% dos pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe, em 2 anos de seguimento. Na época da progressão, nenhum desses pacientes apresentava resposta molecular maior (redução $\geq 3\log$ no BCR-ABL). Então, há sugestão de que a análise citogenética esteja restrita aos casos que não obtêm ou perdem a resposta molecular mensurada pelo PCR quantitativo em tempo real⁵⁵(B).

Para se avaliar as mudanças nos níveis de transcritos BCR-ABL como marcadores prognósticos, por meio do PCR quantitativo em tempo real, o monitoramento durante 4 anos, pode demonstrar resposta molecular maior (redução de $\geq 3\text{-log}$) e prever maior sobrevida livre de doença. Um acréscimo mínimo de $0,5\text{-log}$ prediz tempo menor de sobrevida livre de recorrência. Perda de resposta molecular (redução $< 2,5\text{-log}$) também define redução na sobrevida livre de doença. Uma resposta molecular completa (PCR não detectável) converge em aumento da sobrevida livre de doença⁵⁶(B).

Recomendação

O prognóstico (sobrevida, recorrência, progressão) de pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe pode ser predito com o uso de PCR quantitativo em tempo real.

11. A CITOGENÉTICA PODE SER SUBSTITUÍDA PELO PCR QUANTITATIVO (QPCR) NO MONITORAMENTO DO PACIENTE COM LMC EM USO DE INIBIDOR DE TIROSINA QUINASE QUE OBTEVE RESPOSTA CITOGENÉTICA COMPLETA?

Há uma correlação entre os níveis de transcritos na medula óssea e no sangue periférico em 3 meses de tratamento e na obtenção da resposta molecular em 6 meses⁵⁷(B).

A comparação entre o PCR quantitativo em tempo real (qPCR), a análise citogenética, e a hibridização (FISH) no monitoramento da resposta ao tratamento com inibidores tirosino quinase em pacientes de LMC demonstra as seguintes correlações e/ou concordâncias: qPCR na medula

óssea e no sangue periférico; citogenética na medula óssea, FISH em sangue periférico e qPCR em sangue periférico⁵⁸(B).

Apesar da correlação entre qPCR e análise citogenética, outros fatores prognósticos podem estar associados às respostas moleculares ou citogenéticas, estimando os desfechos ao longo do tratamento com Inibidores tirosino quinase de pacientes com LMC em fase crônica. Tal fato permite análises multivariadas que estimam o impacto da interação dos fatores prognósticos presentes na prática médica, mas apenas a resposta citogenética, na análise multivariada, em 3 meses é preditora de resposta em 6 meses e de sobrevida livre de doença em 2 anos⁵⁷(B).

A recaída nos pacientes que obtiveram resposta citogenética pode ocorrer em 2,5% dos casos, em 24 meses, e esses pacientes podem experimentar ainda progressão da doença para as fases acelerada e blástica. A correlação entre a análise por PCR e a resposta citogenética pode conter uma variação de valores que dificultem a interpretação, não favorecendo a substituição de métodos⁵⁹(B).

O monitoramento com qPCR a cada 3 meses pode fornecer os dados prognósticos necessários para a tomada de decisão nos pacientes com LMC, reduzindo o número de aspirados de medula óssea. Os motivos pelos quais o monitoramento com PCR é suficiente são: o nível de redução log na razão BCR-ABL/ABL está correlacionado com a resposta citogenética; em 12 meses de seguimento nenhum paciente apresenta progressão na doença sem que haja indicação de risco obtida no PCR quantitativo (qPCR) (aumento no número de 0,5 log ou de 5 vezes o valor anterior da razão BCR-ABL/ABL); e nenhum paciente apresenta progressão citogenética na vigência de resposta molecular⁵⁵(B).

Recomendação

O PCR quantitativo (qPCR) no sangue periférico pode ser utilizado como exame de escolha para monitoramento de pacientes com LMC, em fase crônica, em tratamento com Imatinibe. A análise citogenética é uma opção fundamental de monitoramento, podendo ser utilizada em associação com o PCR, ou podendo estar reservada aos casos onde não há resposta molecular, ou se esta foi perdida.

12. QUAL É O TRATAMENTO DE ESCOLHA PARA PACIENTES COM LMC EM FC COM RESISTÊNCIA AO IMATINIBE 400 MG?

Em pacientes com LMC em fase crônica e resistência ao Imatinibe 400 mg (falta de resposta hematológica completa após 3 meses, ou falta de resposta citogenética após 6 meses, ou falta de resposta citogenética maior após 12 meses de tratamento) o tratamento com Dasatinibe 140 mg, comparado ao aumento de dose de Imatinibe (800 mg), demonstra os seguintes resultados: aumento de resposta hematológica completa em 11% (NNT: 9), aumento de resposta citogenética completa em 23% (NNT: 4) e aumento de resposta molecular maior em 12% (NNT: 8). Além disso, reduz o risco de edema e retenção hídrica em 27% e 15%, respectivamente. Entretanto, aumenta o risco de neutropenia e plaquetopenia em 22% (NNH: 5) e 42% (NNH: 2), respectivamente⁶⁰(B). Esses resultados são mantidos em 18 meses de seguimento, com aumento, ainda, da sobrevida livre de doença⁶¹(B).

O tratamento desses pacientes (LMC em fase crônica, resistentes ao Imatinibe) com Dasatinibe 100 mg/dia comparado com a dose de 140 mg/dia leva a resposta clínica semelhante em 6 meses e 2 anos de seguimento (resposta hematológica completa, citogenética e sobrevida livre de doença), entretanto reduz o risco de derrame pleural em 9% (NNT: 11), de plaquetopenia em 15% (NNT: 7) e de descontinuidade do tratamento^{62,63}(A).

O índice de resposta de pacientes em fase crônica de LMC ao tratamento com Nilotinibe (400 mg 2x/dia) não é diferente entre os pacientes resistentes ou intolerantes ao Imatinibe (600 mg/dia). A ausência de resposta ao Imatinibe (hematológica ou citogenética) prediz ausência de resposta ao Nilotinibe⁶⁴(B). Os pacientes que obtêm resposta ao Nilotinibe permanecem com 96% a 98% de resposta (hematológica ou citogenética) e sobrevida livre de doença, em 6 meses de seguimento⁶⁵(B). A média para obtenção de resposta hematológica completa é de 2,8 meses e de resposta citogenética completa de 3,2 meses, sendo a sobrevida livre de doença e de sobrevida global estimadas em 24 meses de 64% e 87%,

respectivamente⁶⁶(B). Em pacientes resistentes ao tratamento com Imatinibe ou dasatinibe obtém-se 79% de resposta hematológica completa e 24% de resposta citogenética completa em 12 meses⁶⁷(C).

Em pacientes em fase crônica da LMC, resistentes ao Imatinibe e ao Dasatinibe, o tratamento com bosutinibe (500 mg/dia) produz resposta hematológica e citogenética completas em 62% e 31% dos casos, respectivamente. Já nos pacientes com resistência ao tratamento com Imatinibe e Nilotinibe obtem-se resposta hematológica e citogenética completas em 75% e 35% dos casos. Nos casos de resistência ao Imatinibe e Dasatinibe, as probabilidades de manutenção de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global a partir de 12 meses, são de 27%, 32,4% e 72,9%, respectivamente. Nos pacientes com resistência ao Imatinibe e Nilotinibe, tratados com Bosutinibe, as probabilidades de manutenção de resposta, sobrevida livre de doença e sobrevida global a partir de 12 meses, são de 22,2%, 44,4% e 77,7%, respectivamente⁶⁸(B).

Recomendação

O tratamento de pacientes com LMC em fase crônica, que são resistentes ao Imatinibe na dose de 400 mg, deve ser feito com Dasatinibe 100 mg/dia, ou Nilotinibe (800 mg/dia) ou Bosutinibe (500 mg/dia).

13. HÁ DIFERENÇAS NOS PERFIS DE TOXICIDADE DOS INIBIDORES DE TIROSINOQUINASES DE SEGUNDA GERAÇÃO (DASATINIBE E NILOTINIBE)?

A diferença de efeitos adversos entre o Imatinibe e o Nilotinibe ou Dasatinibe está expressa em número necessário para tratar (NNT) quando essas duas últimas drogas produzem redução no risco do efeito adverso, e em Número necessário para produzir dano (NNH), quando aumentam o risco de um determinado efeito adverso.

A utilização de Nilotinibe (em qualquer dose) como primeira linha de tratamento de pacientes recém diagnosticados de LMC reduz os índices de náusea (NNT:8), diarreia (NNT:7), vômito (NNT:6), espasmo muscular (NNT:6), edema (NNT:11) e

neutropenia (NNT:3), quando comparado com o Imatinibe. Entretanto, estão aumentados os índices de rash (NNH:4), cefaleia (NNH:8), prurido (NNH:8), alopecia (NNH:11), e há aumento das enzimas hepáticas (NNH:2), da bilirrubina total (NNH:2) e da glicose (NNH:5)⁴²(A).

Quando o Nilotinibe é administrado como segunda linha em pacientes com LMC em fase crônica há ainda ocorrência de cardiotoxicidade com aumento de QTc (1% dos casos) e trombocitopenia (29% dos casos)⁶⁵(B).

Na comparação entre Dasatinibe e Imatinibe como tratamento de primeira linha de LMC, os principais efeitos adversos não hematológicos: náusea (NNT:9), miosite (NNT:8) e retenção hídrica (NNT:4) estão reduzidos com o Dasatinibe. Entretanto, há aumento de derrame pleural de 10% (NNH: 10), de trombocitopenia de 9% (NNH: 11) e de cardiotoxicidade (0,4%)⁴⁰(B).

Como segunda linha em pacientes com LMC em fase crônica o Dasatinibe produz aumento nos índices de derrame pleural (NNH: 6), de

neutropenia (NNH:5), de trombocitopenia (NNH:2), de dispneia (NNH:6) e cefaleia (NNH:7)⁶⁰(B).

Recomendação

Com relação à maioria dos efeitos adversos esperados para esta classe de medicação, dasatinibe e Nilotinibe apresentam, com pequenas diferenças de magnitude, comportamento semelhante. Entretanto, o Nilotinibe parece ter componente maior de hepatotoxicidade e o dasatinibe de retenção hídrica (derrame pleural).

14. A ADERÊNCIA AO TRATAMENTO AO IMATINIBE TEM IMPACTO PROGNÓSTICO?

Pacientes com LMC tratados com Imatinibe que apresentam resposta subótima tem menor índice de aderência (não ingerir a medicação) do que os pacientes com resposta ótima. Os pacientes tratados por mais de 12 meses que apresentam resposta citogenética completa também tem um índice de aderência superior àqueles com resposta citogenética parcial. Não há diferença de resposta hematológica entre os pacientes aderentes e não aderentes⁶⁹(B).

Há correlação direta entre a aderência (\leq de 90% ou $>$ 90%) de pacientes com LMC ao tratamento com Imatinibe e a probabilidade de resposta molecular maior em 6 anos (aumento de 66,1% de resposta na aderência $>$ 90%). Quando a aderência é menor de 80% não há resposta molecular. Os pacientes que tem necessidade de aumento da dose de Imatinibe tem redução de 12,8% na aderência⁷⁰(**B**).

No tratamento de LMC com Imatinibe, níveis de aderência \leq 85% aumentam o risco de perda de resposta citogenética completa em 34,9% (NNH:3). Nenhum dos pacientes com aderência \geq 95% perdeu a resposta citogenética. Pacientes com nível de aderência \leq 85%, que nunca obtiveram resposta molecular, possuem a baixa aderência como preditor de perda de resposta citogenética. Aderência \leq 85% reduz a sobrevida livre de doença em 37% (NNH:3). Índices de aderência superiores a 85% conferem prognóstico semelhante a pacientes que tem resposta molecular maior⁷¹(**B**).

A sobrevida de 5 anos livre de doença em pacientes em fase crônica de LMC e aderentes ao

tratamento com Imatinibe é 16,9% superior em comparação aos pacientes não aderentes. A não aderência reduz a possibilidade de resposta citogenética completa em 18% (NNH:6). A grande causa de interrupção no tratamento com Imatinibe (29,6% dos casos) está relacionada com a não aderência. A resposta citogenética completa está correlacionada à aderência ao tratamento, com redução na resposta em pacientes não aderentes em 20%⁷²(B).

Recomendação

Aderência ao tratamento com Imatinibe está diretamente correlacionada à probabilidade de resposta molecular, citogenética e à sobrevida livre de doença.

15. A OBTENÇÃO DE RESPOSTA CITOGENÉTICA PREVIA COM IMATINIBE E *PERFORMANCE STATUS* SÃO FATORES PROGNÓSTICOS PARA RESPOSTA AO INIBIDOR DE SEGUNDA LINHA NO TRATAMENTO DE PACIENTE RESISTENTE AO IMATINIBE?

A melhor resposta citogenética (0% de cromossomo Filadélfia positivo) durante o tratamento com Imatinibe é preditora de resposta ao Dasatinibe ou Nilotinibe, com aumento da resposta citogenética de 21%, quando comparado ao máximo de alcance da porcentagem de cromossomo Filadélfia entre 1% e 94% e de 66,8%, quando comparado a nenhuma resposta citogenética durante o tratamento com Imatinibe, ou seja, Filadélfia $\geq 95\%$ ⁵¹(B).

A resposta a inibidores tirosinoquinase de segunda linha em pacientes de LMC resistentes ao tratamento com Imatinibe tem associação com alguns outros fatores prognósticos. Entre esses estão: 1. Sokal baixo risco: aumento na resposta citogenética de 25,5% e na sobrevida livre de doença de 27,0%; 2. Porcentagem de cromossomo Filadélfia positivo no início do tratamento $< 95\%$: aumento na resposta citogenética de 43,8% e na sobrevida livre de doença de 27,3%; 3. Tempo para falha terapêutica do Imatinibe ≤ 6 meses : aumento na resposta citogenética de 37,2%, aumento na sobrevida de 24,3% e aumento na sobrevida livre de progressão de 13,8%⁵¹(B).

Pode-se prever o prognóstico ao tratamento com inibidores tirosinoquinase de segunda linha (Nilotinibe ou Dasatinibe), de pacientes com LMC resistentes ao Imatinibe, por meio da presença de resposta citogenética prévia (Imatinibe), que permite estimar aumento na sobrevida livre de doença em 3 anos de 37% e na resposta citogenética em 1 ano. A presença de performance status (ECOG) de "0", no início do tratamento com os inibidores de segunda linha, prediz aumento na sobrevida livre de doença em 3 anos de 18%, e na sobrevida global em 3 anos de 32%⁷³(B).

Outros fatores prognósticos podem ser associados à resposta ao tratamento com Nilotinibe ou Dasatinibe, como: idade maior de 55 anos com redução na resposta citogenética em 1 ano de 24%, redução na sobrevida livre de doença em 3 anos de 20% e redução na sobrevida global em 3 anos de 6%; metafases Filadélfia positivo $\geq 90\%$ no início do tratamento com inibidor de segunda linha com redução da resposta citogenética de 30% e na sobrevida livre de doença de 21%⁷³(B).

Recomendação

A informação referente à resposta citogenética e ao performance status (ECOG) deve ser considerada, na estimativa prognóstica, ao iniciar o tratamento de segunda linha, com Nilotinibe ou Dasatinibe, de pacientes com LMC resistentes ao tratamento prévio com Imatinibe. Pode-se ainda levar em consideração a idade e a resposta citogenética prévia ao tratamento com TKI de segunda geração.

16. QUANDO É NECESSÁRIO FAZER A ANÁLISE DE MUTAÇÕES DO BCR-ABL EM PACIENTES COM LMC EM USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE?

Em pacientes com LMC em fase acelerada a presença de mutações BCR-ABL está associada a 100% de resistência ao tratamento com Imatinibe, e nos pacientes em fase crônica em 79% dos casos⁷⁴(B).

A presença de mutações BCR-ABL aumenta o risco dos pacientes com LMC evoluírem em 9 meses para as fases acelerada ou blástica em 52% (NNH:2), reduz o tempo livre de progressão da doença e a

sobrevida desses pacientes, principalmente quando são mutações P-loop⁷⁵(**B**).

No seguimento de pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe as mutações BCR-ABL ocorrem em tempos diferentes nos pacientes, e estão correlacionadas as sobrevidas menores. Nos pacientes em fase inicial da doença a presença de mutações está associada a aumento na transformação para fase acelerada (32%) e blástica (16%), e a redução na resposta citogenética completa (24%). Independente da fase da doença, a identificação de mutações reduz a resposta hematológica⁷⁶(**B**).

A identificação de mutações BCR-ABL em pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe prediz, em cerca de 20 meses, perda de resposta citogenética completa e progressão para fases avançadas de doença⁷⁷(**B**).

As respostas hematológicas e citogenéticas são semelhantes nos pacientes em tratamento com Inibidores tirosinaquinase (dasatinibe ou Nilotinibe), no grupo com e sem mutação BCR-ABL. Também a sobrevida livre de doença e a sobrevida

global não são diferentes entre esses dois grupos de pacientes⁷⁸(**B**).

No seguimento de 4 anos de pacientes com LMC em fase crônica, a sobrevida livre de progressão do começo do tratamento com Imatinibe até a progressão da doença para as fases acelerada ou blástica é pior nos pacientes com mutação do que sem mutação. A sobrevida global de pacientes com mutação é de 10 meses e de 51 meses em pacientes sem mutação, mas esta varia de acordo com o tipo de mutação, assim: do tipo P-loop (13 meses), T315I (9 meses) e sem mutação (51 meses)⁷⁹(**B**).

Entre pacientes com doença (LMC) na fase crônica e sob tratamento com Nilotinibe, a sobrevida global de dois anos está reduzida em 38% pela presença de mutações BCR-ABL. Além disso, a presença de mutações está associada a redução na resposta citogenética em 34%²¹(**B**).

Mutações do tipo T315I podem ocorrer mais frequentemente no tratamento com Dasatinibe. A presença de mutações durante o tratamento com Nilotinibe ou Dasatinibe é preditora de pior prognóstico nesses pacientes⁸⁰(**B**).

Recomendação

As mutações BCR-ABL devem ser pesquisadas nos pacientes com LMC resistentes aos inibidores de tirosina quinase (resposta subótima ou falha), independente da fase, pois sua presença prediz o maior risco de resistência e de menor sobrevida.

17. O DIAGNÓSTICO DE MUTAÇÃO ORIENTA A ESCOLHA DO TRATAMENTO EM PACIENTES RESISTENTES AO IMATINIBE?

Em pacientes com LMC resistentes ao Imatinibe a pesquisa de mutações pode auxiliar na escolha do inibidor de segunda geração, Nilotinibe ou Dasatinibe. A avaliação da sensibilidade ao inibidor nos estudos “in vitro” (IC_{50}) define três grupos de sensibilidade (baixa, intermediária e alta concentrações) da mutação ao inibidor: ao Dasatinibe ($IC_{50} \leq 3$ nM, 3-60 nM, e >60 nM) e ao Nilotinibe ($IC_{50} \leq 50$ nM, 50-500 nM, e > 500 nM), entendendo que o pior cenário (resistência) corresponde às altas concentrações⁷⁸(B).

As respostas hematológicas e citogenéticas, em um ano, são significativamente menores nos

pacientes com mutação e na fase crônica de LMC, particularmente nas mutações com IC₅₀ intermediária (25% e 25%, respectivamente) em comparação a IC₅₀ baixa (96% e 54%, respectivamente). Na fase acelerada também há redução na resposta citogenética, sendo nas mutações com IC₅₀ intermediária, de 10%, e com IC₅₀ baixa, de 31%⁷⁸(**B**). Na fase crônica, a sobrevida livre de doença e a sobrevida global são menores nos pacientes com mutação de IC₅₀ alta (0% e 75%, respectivamente), quando comparado com as mutações de IC₅₀ baixa (78% e 100%, respectivamente)⁷⁸(**B**). A mutação T315I está associada à IC₅₀ alta (resistência), não havendo diferença em sua distribuição entre o Dasatinibe e o Nilotinibe⁷⁸(**B**).

Outras mutações específicas associadas a IC₅₀ elevada (resistentes) na fase crônica da LMC tratados com Dasatinibe podem ser: T315I/A, F317L/I/V/C e V299L⁸¹⁻⁸³(**B**), e com o Nilotinibe: T315I, Y253H, E255K/V, e F359V/C⁸²⁻⁸⁴(**B**). A mutação G250E também produz impacto na resistência, comum às duas formas de tratamento⁸³(**B**).

Mutações associadas com resistência ao dasatinibe, como V299L, T315A, e F317I, podem ser sensíveis ao Nilotinibe, enquanto a mutação V299L pode ser resistente ao bosutinibe^{84,85}(**B**).

A resposta completa citogenética subsequente ao tratamento com dasatinibe ou Nilotinibe é inferior nos pacientes com mutação resistente (0%) comparada com pacientes com outras mutações ou sem mutações (41% e 49%, respectivamente). A sobrevida dos pacientes na fase crônica da LMC quando as mutações resistentes são detectadas é de 0% comparado com 51% e 45% em pacientes com outras mutações ou sem mutações⁸⁶(**B**).

Recomendação

A identificação das mutações, sobretudo as resistentes, pode auxiliar na escolha do inibidor de tirosinoquinase, permitindo definir qual opção terapêutica obterá melhor resposta.

18. COMO DEVE SER FEITO O MONITORAMENTO DOS PACIENTES COM LMC EM USO DE INIBIDORES DE TIROSINA QUINASE?

Wang L e colaboradores reportaram que o monitoramento do BCR-ABL, durante o tratamento de pacientes com LMC em fase crônica com Imatinibe, pode ser realizado com PCR em sangue periférico (índice BCR-ABL/ABL), correlacionando-se com o resultado obtido por meio do estudo citogenético usual em medula, permitindo identificar os pacientes responsivos, com resposta parcial e não responsivos, com relação BCR-ABL/gene controle de 0,08%, de 0,08% a 10% e acima de 11%, respectivamente⁸⁷(B).

Num estudo randomizado, 1106 pacientes com LMC foram distribuídos entre interferon e Imatinibe como tratamento inicial. Todos os pacientes que obtiveram remissão citogenética realizaram PCR quantitativo para BCR-ABL. Os resultados foram expressos em termos de redução logarítmica em relação ao nível mediano de transcritos de 30 pacientes recém diagnosticados. Os pacientes que

obtiveram remissão citogenética completa e redução de pelo menos 3 logs no nível de transcritos apresentaram uma sobrevida livre de progressão de 100 % aos 24 meses, comparada com 95% para aqueles com remissão citogenética completa e redução inferior a 3 logs e 85% para pacientes sem resposta citogenética completa⁸⁸(**B**).

Assim, esta forma de monitoração também permite identificar por meio de valores baixos a sobrevida livre de progressão em dois anos^{88,89}(**B**).

Um estudo validou a utilização de uma escala internacional de valores de BCR-ABL que estabelecem 0,1% como redução de 3 logs, utilizando amostras de 38 centros internacionais⁹⁰(**B**).

É possível pelo PCR estratificar os pacientes durante o seguimento de 3 anos, em pacientes cujos índices refletem aumento, estabilização ou redução, até perda, da resposta citogenética⁵²(**B**).

Os níveis plasmáticos de Imatinibe são significativamente mais altos em pacientes com resposta citogenética e resposta molecular, quando

comparado aos pacientes sem resposta. O nível que diferencia com maior acurácia (sensibilidade de 77% e especificidade de 71%) a diferença entre resposta molecular e ausência de resposta é de 1002ng/mL⁹¹(**B**).

A utilização da hibridização in situ por fluorescência (FISH) no monitoramento de pacientes com LMC em tratamento com Imatinibe, possibilita a utilização de sangue periférico para identificar resposta citogenética. O resultado positivo aponta para ausência de resposta citogenética e o resultado negativo para presença. A associação ao PCR permite o monitoramento da resposta molecular. No estudo publicado por Reinhold et al. a resposta citogenética estimada em 5 anos é de 81,7% e molecular de 67,1%⁵³(**B**). Entretanto, a comparação entre os resultados da hibridização em leucócitos de sangue periférico, com a citogenética de medula óssea, pode não estabelecer apropriada correlação na medida de atividade da LMC durante o tratamento com Imatinibe⁹²(**B**).

A existência ou a ocorrência de mutações em pacientes com LMC ao longo do tratamento com

inibidores tirosinoquinase, quando identificadas, permitem estimar o prognóstico e orientar o tratamento. A cromatografia líquida de alta performance (D-HPLC) é um método de identificação de mutações prático e sensível para a monitoração clínica dos pacientes⁹³(**B**).

Por sequenciamento direto pode-se identificar as mutações durante o seguimento desses pacientes tais como: T315T, T315I, F317L, V339L, M351T, E355G, Y253F, F359V, entre outras, as quais estão associadas com diferentes padrões de resposta aos inibidores disponíveis. No seguimento de 3 anos pode-se identificar redução na sobrevida global de 31% nos pacientes com mutação⁷⁴(**B**).

Recomendação

O monitoramento do tratamento dos pacientes com LMC com inibidores tirosinoquinase pode ser realizado por meio de citogenética de medula óssea e PCR quantitativo para o gene BCR-ABL em sangue periférico, permitindo a estimativa prognóstica e a definição das estratégias terapêuticas. A análise mutacional deve ser realizada em pacientes com resposta subótima ou perda de resposta aos inibidores de tirosinoquinase.

Referências

19. QUANDO DEVE SER INDICADO O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA PACIENTES COM LMC?

O Imatinibe pode ser utilizado como tratamento da recaída após transplante alogênico de células tronco hematopoéticas, fato cuja prevalência varia de 40% a 70% em 5 meses. Na fase crônica, as taxas de resposta citogenética, e hematológica obtidas e a sobrevida em 9 meses são de 58%, 84% e 100%, respectivamente^{94,95}(B). O Imatinibe passou a ser utilizado como primeira linha no tratamento da fase crônica da LMC, demonstrando maior sobrevida ao ser utilizado antes do transplante de medula⁹⁶(B).

Sustentado pelo menor custo, pela resistência ao Imatinibe ou estadios avançados da doença (fases acelerada e blástica), algumas séries de casos permanecem sendo relatadas, com resultados comparativos ou em associação ao Imatinibe, demonstrando sobrevida livre de doença, sobrevida global e cardiotoxicidade semelhantes⁹⁷(C). O uso prévio (antes do transplante) de Imatinibe em pacientes com fases avançadas de LMC, produz resposta hematológica de 73%, e citogenética de

40%, e 3 anos após o transplante, 66,7% dos pacientes tem resposta molecular completa⁹⁸(C).

Jiang Q et al comparou prospectivamente pacientes em fase acelerada tratados com Imatinibe (n=87) ou transplante alogênico (n=54). Neste estudo, uma análise multivariada estabeleceu como fatores de risco independentes para sobrevida hemoglobina < 10,0; blastos \leq 5% em sangue periférico e duração de doença menor que 12 meses. Pacientes que apresentavam alto risco (dois fatores de risco ou mais) ou risco intermediário (01 fator de risco), tiveram melhor sobrevida global e melhor sobrevida livre de progressão com transplante alogênico. Não houve diferença para os pacientes de baixo risco⁹⁹(B).

A mortalidade dos pacientes com LMC em tratamento com a associação de Imatinibe e transplante de células tronco hematopoéticas é de 9,7% e a taxa de recorrência é de 5% em um ano de seguimento¹⁰⁰(C).

Apesar do advento de novas opções para a resistência ao Imatinibe, como o Dasatinibe ou o Nilotinibe, séries de casos não comparativas

permanecem sendo realizadas associando os inibidores tirosinoquinase ao transplante¹⁰¹(C).

No grupo pediátrico os dados ainda são limitados, porém os resultados com o Imatinibe são semelhantes aos vistos em adultos. Millot F et al publicaram a experiência em 44 crianças com LMC recém diagnosticada tratadas com este inibidor. Com um seguimento mediano de 31 meses, a sobrevida livre de progressão estimada aos 36 meses foi de 98%. As taxas de RCC e RMM aos 12 meses foram de 61% e de 31% respectivamente. Cerca de 30% das crianças descontinuaram o uso da medicação, principalmente por falta de eficácia. Há efeitos adversos dos inibidores de tirosino quinase no crescimento em crianças e este aspecto deve ser monitorado¹⁰²(B).

Quanto ao transplante, investigadores relataram resultados de um estudo prospectivo envolvendo 200 crianças e adolescentes com LMC submetidas a transplante alogênico de acordo com a disponibilidade de doador. A probabilidade de sobrevida em cinco anos foi de 87+/-11% para transplantes aparentados compatíveis, 52+/-9% para transplantes não aparentados compatíveis e

45+/-16% para transplantes com incompatibilidades. A probabilidade de recaída em 5 anos foi de 20+/-12%¹⁰³(B).

Recomendação

O transplante de medula é opção terapêutica para o tratamento da LMC, devendo ser reservado aos casos resistentes ao tratamento com os inibidores tirosinoquinase, e aos pacientes em fase avançada de doença, após um curso inicial de inibidor de tirosinoquinase.

CONFLITO DE INTERESSE

Bendit I: Recebeu honorários por ministrar aulas referente "Monitorização molecular na Leucemia Mieloide Crônica" patrocinadas pelas empresas Novartis Brasil e BMS do Brasil.

Freitas CMBM: Recebeu honorários por apresentações em palestras patrocinadas pelas empresas Novaetis e BMS do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Baccarani M, Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group. Chronic myelogenous leukemia: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:105-7.
2. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 2009;114:937-51.
3. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia* 2008;22:14-22.
4. Verma D, Kantarjian HM, Jones D, Luthra R, Borthakur G, Verstovsek S, et al. Chronic myeloid leukemia (CML) with P190 BCR-ABL: analysis of characteristics, outcomes, and prognostic significance. *Blood* 2009;114:2232-5.
5. Lucas CM, Harris RJ, Giannoudis A, Davies A, Knight K, Watmough SJ, et al. Chronic myeloid leukemia patients with the e13a2 BCR-ABL fusion transcript have inferior responses to imatinib compared to patients with the e14a2 transcript. *Haematologica* 2009;94:1362-7.
6. de Lemos JA, de Oliveira CM, Scerni AC, Bentes AQ, Beltrão AC, Bentes IR, et al. Differential molecular response of the transcripts B2A2 and B3A2 to imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia. *Genet Mol Res* 2005;4:803-11.
7. Sharma P, Kumar L, Mohanty S, Kochupillai V. Response to Imatinib mesylate in chronic myeloid leukemia patients with variant BCR-ABL fusion transcripts. *Ann Hematol* 2010;89:241-7.

8. Kreil S, Pffirmann M, Haferlach C, Waghorn K, Chase A, Hehlmann R, et al. Heterogeneous prognostic impact of derivative chromosome 9 deletions in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2007; 110:1283-90.
9. Ghaith F, Abdou S, El-Bendary A, Shahin D, Eid M, Megeed WA, et al. Prognostic relevance of 9q34 deletion and the suppressor of cytokine signalling-1 in CML patients. *Int J Lab Hematol* 2010;32:103-12.
10. Cohen N, Rozenfeld-Granot G, Hardan I, Brok-Simoni F, Amariglio N, Rechavi G, et al. Subgroup of patients with Philadelphia-positive chronic myelogenous leukemia characterized by a deletion of 9q proximal to ABL gene: expression profiling, resistance to interferon therapy, and poor prognosis. *Cancer Genet Cytogenet* 2001;128:114-9.
11. Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Shan J, Jabbour E, Abruzzo LV, Verstovsek S, et al. Prognostic impact of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia treated with nilotinib or dasatinib. *Cancer* 2011;117:5085-93.
12. Quintas-Cardama A, Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, Garcia-Manero G, Verstovsek S, et al. Imatinib mesylate therapy may overcome the poor prognostic significance of deletions of derivative chromosome 9 in patients with chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2005;105:2281-6.
13. Huntly BJ, Reid AG, Bench AJ, Campbell LJ, Telford N, Shepherd P, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 occur at the time of the Philadelphia translocation and provide a powerful and independent prognostic indicator in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1732-8.
14. Fourouclas N, Campbell PJ, Bench AJ, Swanton S, Baxter EJ, Huntly BJ, et al. Size matters: the prognostic implications of large and small deletions of the derivative 9 chromosome in chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2006;91:952-5.

15. Vaz de Campos MG, Montesano FT, Rodrigues MM, Chauffaille M de L. Clinical implications of der(9q) deletions detected through dual-fusion fluorescence in situ hybridization in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;178:49-56.
16. Marzocchi G, Castagnetti F, Luatti S, Baldazzi C, Stacchini M, Gugliotta G, et al. Variant Philadelphia translocations: molecular-cytogenetic characterization and prognostic influence on frontline imatinib therapy, a GIMEMA Working Party on CML analysis. *Blood* 2011;117:6793-800.
17. Castagnetti F, Testoni N, Luatti S, Marzocchi G, Mancini M, Kerim S, et al. Deletions of the derivative chromosome 9 do not influence the response and the outcome of chronic myeloid leukemia in early chronic phase treated with imatinib mesylate: GIMEMA CML Working Party analysis. *J Clin Oncol* 2010;28:2748-54.
18. Landstrom AP, Knudson RA, Dewald GW, Ketterling RP, Tefferi A. Philadelphia chromosome mosaicism at diagnosis in chronic myeloid leukemia: clinical correlates and effect on imatinib mesylate treatment outcome. *Leuk Lymphoma* 2007;48:2137-40.
19. Gorusu M, Benn P, Li Z, Fang M. On the genesis and prognosis of variant translocations in chronic myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2007;173:97-106.
20. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Bártai A, Fekete S, et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol* 2012; 127:34-42.
21. Kim TD, Türkmen S, Schwarz M, Koca G, Nogai H, Bommer C, et al. Impact of additional chromosomal aberrations and BCR-ABL kinase domain mutations on the

- response to nilotinib in Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia. *Hematologica* 2010;95:582-8.
22. Haus O, Noworolska A, Laskowski M, Kuliszkievicz-Janus M, Kozłowska J, Harłozinska-Szmyrka A, et al. Prognostic Significance of Secondary Cytogenetic Changes and Nonspecific Cross-reacting Antigen (NCA) in Patients with Ph-Positive Chronic Myeloid Leukemia. *Exp Mol Pathol* 1990;52:235-42.
 23. Hsiao HH, Liu YC, Tsai HJ, Hsu JF, Yang WC, Chang CS, et al. Additional chromosome abnormalities in chronic myeloid leukemia. *Kaohsiung J Med Sci* 2011;27:49-54.
 24. Vranová V, Katina S, Kirschnerová G, Mistrík M, Lakota J, Horáková J, et al. A significance of additional chromosomal aberrations and other variables on post transplantation outcome of patients with CML. *Neoplasma* 2005;52:381-7.
 25. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, Müller MC, Hanfstein B, Haferlach C, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011;118:6760-8.
 26. Ahmed R, Naqi N, Hussain I, Khattak BK, Nadeem M, Iqbal J. Presentating phases of chronic myeloid leukaemia. *J Coll Physicians Surg Pak* 2009;19:469-72.
 27. Cortes J, Kantarjian H. Advanced-phase chronic myeloid leukemia. *Semin Hematol* 2003;40:79-86.
 28. Cortes JE, Talpaz M, O'Brien S, Faderl S, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, et al. Staging of chronic myeloid leukemia in the imatinib era: an evaluation of the World Health Organization proposal. *Cancer* 2006;106:1306-15.
 29. Cortes J. Natural history and staging of chronic myelogenous leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18:569-84.

30. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.
31. Aguayo A, Couban S. State-of-the-art in the management of chronic myelogenous leukemia in the era of the tyrosine kinase inhibitors: evolutionary trends in diagnosis, monitoring and treatment. *Leuk Lymphoma* 2009; 50 Suppl 2:1-8.
32. Bonifazi F, De Vivo A, Rosti G, Tiribelli M, Russo D, Trabacchi E, et al. Testing Sokal's and the new prognostic score for chronic myeloid leukaemia treated with alpha-interferon. Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:587-95.
33. Corm S, Roche L, Micol JB, Coiteux V, Bossard N, Nicolini FE, et al. Changes in the dynamics of the excess mortality rate in chronic phase-chronic myeloid leukemia over 1990-2007: a population study. *Blood* 2011;118:4331-7.
34. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006;355:2408-17.
35. Deenik W, Janssen JJ, van der Holt B, Verhoef GE, Smit WM, Kersten MJ, et al. Efficacy of escalated imatinib combined with cytarabine in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:914-21.
36. Forrest DL, Trainor S, Brinkman RR, Barnett MJ, Hogge DE, Nevill TJ, et al. Cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia are correlated with Sokal risk scores and duration of therapy but not trough imatinib plasma levels. *Leuk Res* 2009;33:271-5.

37. Hasford J, Pfirrmann M, Hehlmann R, Baccarani M, Guilhot F, Mahon FX, et al. Prognosis and prognostic factors for patients with chronic myeloid leukemia: nontransplant therapy. *Semin Hematol* 2003;40:4-12.
38. Lee JP, Birnstein E, Masiello D, Yang D, Yang AS. Gender and ethnic differences in chronic myelogenous leukemia prognosis and treatment response: a single-institution retrospective study. *J Hematol Oncol* 2009;2:30.
39. Rajappa S, Varadpande L, Paul T, Jacob R, Digumarti R. Imatinib mesylate in early chronic phase chronic myeloid leukemia: Experience from a developing country. *Leuk Lymphoma* 2008;49:554-8.
40. Kantarjian H, Shah NP, Hochhaus A, Cortes J, Shah S, Ayala M, et al. Dasatinib versus imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010;362:2260-70.
41. 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;119:1123-9.
42. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, le Coutre P, Etienne G, Lobo C, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2010 17;362:2251-9.
43. Kantarjian HM, Hochhaus A, Saglio G, De Souza C, Flinn IW, Stenke L, et al. Nilotinib versus imatinib for the treatment of patients with newly diagnosed chronic phase, Philadelphia chromosome-positive, chronic myeloid leukaemia: 24-month minimum follow-up of the phase 3 randomised ENESTnd trial. *Lancet Oncol* 2011;12:841-51.
44. Breccia M, Stefanizzi C, Cannella L, Latagliata R, Frustaci AM, Carmosino I, et al. Differences in hematological and non-hematological toxicity during treatment with imatinib

- in patients with early and late chronic phase chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2008;49:2328-32.
45. Scerni AC, 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 (Sao Paulo)* 2009;64:731-4.
 46. 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;101:3794-800.
 47. Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Luthra R, Giles F, Verstovsek S, et al. Long-term survival benefit and improved complete cytogenetic and molecular response rates with imatinib mesylate in Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha. *Blood* 2004;104:1979-88.
 48. Palandri F, Iacobucci I, Martinelli G, Amabile M, Poerio A, Testoni N, et al. Party on CML. Long-term outcome of complete cytogenetic responders after imatinib 400 mg in late chronic phase, philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: the GIMEMA Working Party on CML. *J Clin Oncol* 2008;26:106-11.
 49. 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. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:553-61.
 50. Fava C, Kantarjian HM, Jabbour E, O'Brien S, Jain N, Rios MB, et al. Failure to achieve a complete hematologic response at the time of a major cytogenetic response with second-generation tyrosine kinase inhibitors is associated with a poor prognosis among patients with chronic myeloid leukemia in accelerated or blast phase. *Blood* 2009;113:5058-63.

51. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, Holyoake TL, Shepherd P, Drummond MW, et al. Early prediction of success or failure of treatment with second-generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010;95:224-31.
52. Marin D, Kaeda J, Szydlo R, Saunders S, Fleming A, Howard J, et al. Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukaemia and prognostic factors for cytogenetic relapse. *Leukemia* 2005;19:507-12.
53. Furukawa T, Narita M, Koike T, Takai K, Nagai K, Kobayashi M, et al. Clinical value of assessing the response to imatinib monitored by interphase FISH and RQ-PCR for BCR-ABL in peripheral blood for long-term survival of chronic phase CML patients: results of the Niigata CML-multi-institutional co-operative clinical study. *Int J Hematol* 2011;93:336-43.
54. Cortes JE, Kantarjian HM, Goldberg SL, Powell BL, Giles FJ, Wetzler M, et al. High-dose imatinib in newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia: high rates of rapid cytogenetic and molecular responses. *J Clin Oncol.* 2009;27:4754-9.
55. Ross DM, Branford S, Moore S, Hughes TP. Limited clinical value of regular bone marrow cytogenetic analysis in imatinib-treated chronic phase CML patients monitored by RQ-PCR for BCR-ABL. *Leukemia* 2006;20:664-70.
56. Press RD, Galderisi C, Yang R, Rempfer C, Willis SG, Mauro MJ, et al. A half-log increase in BCR-ABL RNA predicts a higher risk of relapse in patients with chronic myeloid leukemia with an imatinib-induced complete cytogenetic response. *Clin Cancer Res* 2007;13:6136-43
57. Lange T, Bumm T, Otto S, Al-Ali HK, Kovacs I, Krug D, et al. Quantitative reverse transcription polymerase chain

- reaction should not replace conventional cytogenetics for monitoring patients with chronic myeloid leukemia during early phase of imatinib therapy. *Haematologica* 2004;89:49-57.
58. Lima L, Bernal-Mizrachi L, Saxe D, Mann KP, Tighiouart M, Arellano M, et al. Peripheral blood monitoring of chronic myeloid leukemia during treatment with imatinib, second-line agents, and beyond. *Cancer* 2011;117:1245-52.
 59. Marin D, Kaeda J, Szydlo R, Saunders S, Fleming A, Howard J, et al. Monitoring patients in complete cytogenetic remission after treatment of CML in chronic phase with imatinib: patterns of residual leukaemia and prognostic factors for cytogenetic relapse. *Leukemia* 2005;19:507-12.
 60. Kantarjian H, Pasquini R, Hamerschlak N, Rousselot P, Holowiecki J, Jootar S, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of first-line imatinib: a randomized phase 2 trial. *Blood* 2007;109:5143-50.
 61. Kantarjian H, Pasquini R, Lévy V, Jootar S, Holowiecki J, Hamerschlak N, et al. Dasatinib or high-dose imatinib for chronic-phase chronic myeloid leukemia resistant to imatinib at a dose of 400 to 600 milligrams daily: two-year follow-up of a randomized phase 2 study (START-R). *Cancer* 2009;115:4136-47.
 62. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, Réa D, Dorlhiac-Llacer PE, Milone JH, et al. Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinib-resistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2008;26:3204-12.
 63. Shah NP, Kim DW, Kantarjian H, Rousselot P, Llacer PE, Enrico A, et al. Potent, transient inhibition of BCR-ABL with dasatinib 100 mg daily achieves rapid and durable

- cytogenetic responses and high transformation-free survival rates in chronic phase chronic myeloid leukemia patients with resistance, suboptimal response or intolerance to imatinib. *Haematologica* 2010;95:232-40.
64. Koren-Michowitz M, le Coutre P, Duyster J, Scheid C, Panayiotidis P, Prejzner W, et al. Activity and tolerability of nilotinib: a retrospective multicenter analysis of chronic myeloid leukemia patients who are imatinib resistant or intolerant. *Cancer* 2010;116:4564-72.
 65. Kantarjian HM, Giles F, Gattermann N, Bhalla K, Alimena G, Palandri F, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is effective in patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in chronic phase following imatinib resistance and intolerance. *Blood* 2007;110:3540-6.
 66. Kantarjian HM, Giles FJ, Bhalla KN, Pinilla-Ibarz J, Larson RA, Gattermann N, et al. Nilotinib is effective in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib resistance or intolerance: 24-month follow-up results. *Blood* 2011;117:1141-5.
 67. Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, Kim DW, Bhatia R, Bosly A, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia* 2010;24:1299-301.
 68. Khoury HJ, Cortes JE, Kantarjian HM, Gambacorti-Passerini C, Baccarani M, Kim DW, et al. Bosutinib is active in chronic phase chronic myeloid leukemia after imatinib and dasatinib and/or nilotinib therapy failure. *Blood* 2012;119:3403-12.
 69. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachée P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood* 2009;113:5401-11.

70. 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. *J Clin Oncol* 2010;28:2381-8.
71. Ibrahim AR, Eliasson L, Apperley JF, Milojkovic D, Bua M, Szydlo R, et al. Poor adherence is the main reason for loss of CCyR and imatinib failure for chronic myeloid leukemia patients on long-term therapy. *Blood* 2011;117:3733-6.
72. Ganesan P, Sagar TG, Dubashi B, Rajendranath R, Kannan K, Cyriac S, et al. Nonadherence to imatinib adversely affects event free survival in chronic phase chronic myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2011;86:471-4.
73. Jabbour E, Kantarjian H, O'Brien S, Shan J, Garcia-Manero G, Wierda W, et al. Predictive factors for outcome and response in patients treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia in chronic phase after imatinib failure. *Blood* 2011;117:1822-7.
74. Branford S, Rudzki Z, Walsh S, Parkinson I, Grigg A, Szer J, et al. Detection of BCR-ABL mutations in patients with CML treated with imatinib is virtually always accompanied by clinical resistance, and mutations in the ATP phosphate-binding loop (P-loop) are associated with a poor prognosis. *Blood* 2003;102:276-83.
75. Soverini S, Martinelli G, Rosti G, Bassi S, Amabile M, Poerio A, et al. ABL mutations in late chronic phase chronic myeloid leukemia patients with up-front cytogenetic resistance to imatinib are associated with a greater likelihood of progression to blast crisis and shorter survival: a study by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2005;23:4100-9.
76. Jabbour E, Kantarjian H, Jones D, Talpaz M, Bekele N, O'Brien S, et al. Frequency and clinical significance of

- BCR-ABL mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with imatinib mesylate. *Leukemia* 2006;20:1767-73.
77. Khorashad JS, de Lavallade H, Apperley JF, Milojkovic D, Reid AG, Bua M, et al. Finding of kinase domain mutations in patients with chronic phase chronic myeloid leukemia responding to imatinib may identify those at high risk of disease progression. *J Clin Oncol* 2008;26:4806-13.
 78. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, O'Brien S, Tam C, Koller C, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood* 2009;114:2037-43.
 79. Ono T, Miyawaki S, Kimura F, Kanamori H, Ohtake S, Kitamura K, et al. BCR-ABL1 mutations in patients with imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemia by use of the PCR-Invader assay. *Leuk Res* 2011;35:598-603.
 80. Meggyesi N, Kozma A, Halm G, Nahajevszky S, Bártai A, Fekete S, et al. Additional chromosome abnormalities, BCR-ABL tyrosine kinase domain mutations and clinical outcome in Hungarian tyrosine kinase inhibitor-resistant chronic myelogenous leukemia patients. *Acta Haematol* 2012;127:34-42.
 81. Müller MC, Cortes JE, Kim DW, Druker BJ, Erben P, Pasquini R, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009;114:4944-53.
 82. O'Hare T, Eide CA, Deininger MWN. Bcr-Abl kinase domain mutations, drug resistance, and the road to a cure for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;110:2242-9.

83. Redaelli S, Piazza R, Rostagno R, Magistrini V, Perini P, Marega M, et al. Activity of bosutinib, dasatinib, and nilotinib against 18 imatinib-resistant BCR/ABL mutants. *J Clin Oncol* 2009;27:469-71.
84. Hughes T, Saglio G, Branford S, Soverini S, Kim DW, Müller MC, et al. Impact of baseline BCR-ABL mutations on response to nilotinib in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase. *J Clin Oncol* 2009;27:4204-10.
85. Branford S, Melo JV, Hughes TP. Selecting optimal second-line tyrosine kinase inhibitor therapy for chronic myeloid leukemia patients after imatinib failure: does the BCR-ABL mutation status really matter? *Blood* 2009;114:5426-35.
86. Parker WT, Lawrence RM, Ho M, Irwin DL, Scott HS, Hughes TP, et al. Sensitive detection of BCR-ABL1 mutations in patients with chronic myeloid leukemia after imatinib resistance is predictive of outcome during subsequent therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:4250-9.
87. Wang L, Pearson K, Pillitteri L, Ferguson JE, Clark RE. Serial monitoring of BCR-ABL by peripheral blood real-time polymerase chain reaction predicts the marrow cytogenetic response to imatinib mesylate in chronic myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2002;118:771-7.
88. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, Rudzki Z, Hochhaus A, Hensley ML, et al. Frequency of Major Molecular Responses to Imatinib or Interferon Alfa plus Cytarabine in Newly Diagnosed Chronic Myeloid Leukemia *N Engl J Med* 2003;349:1423-32.
89. Lange T, Bumm T, Otto S, Al-Ali HK, Kovacs I, Krug D, et al. Quantitative reverse transcription polymerase chain reaction should not replace conventional cytogenetics for monitoring patients with chronic myeloid leukemia during early phase of imatinib therapy. *Haematologica* 2004;89:49-57.

90. Branford S, Fletcher L, Cross NC, Müller MC, Hochhaus A, Kim DW, et al. Desirable performance characteristics for BCR-ABL measurement on an international reporting scale to allow consistent interpretation of individual patient response and comparison of response rates between clinical trials. *Blood* 2008;112:3330-8.
91. Picard S, Titier K, Etienne G, Teilhet E, Ducint D, Bernard MA, et al. Trough imatinib plasma levels are associated with both cytogenetic and molecular responses to standard-dose imatinib in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007;109:3496-9.
92. Reinhold U, Hennig E, Leiblein S, Niederwieser D, Deininger MW. FISH for BCR-ABL on interphases of peripheral blood neutrophils but not of unselected white cells correlates with bone marrow cytogenetics in CML patients treated with imatinib. *Leukemia* 2003;17:1925-9.
93. Mascarenhas CC, Cunha AF, Miranda EC, Zulli R, Silveira RA, Costa FF, et al. New mutations detected by denaturing high performance liquid chromatography during screening of exon 6 bcr-abl mutations in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *Leuk Lymphoma* 2009;50:1148-54.
94. Olavarria E, Ottmann OG, Deininger M, Clark RE, Bandini G, Byrne J, et al. Response to imatinib in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Leukemia* 2003;17:1707-12.
95. Crawley C, Szydlo R, Lalancette M, Bacigalupo A, Lange A, Brune M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005;106:2969-76.
96. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, Giralt SA, Szer J, Arora M, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of

- hematopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008;112:3500-7.
97. Burke MJ, Trotz B, Luo X, Weisdorf DJ, Baker KS, Wagner JE, et al. Imatinib use either pre- or post-allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-HCT) does not increase cardiac toxicity in chronic myelogenous leukemia patients. *Bone Marrow Transplant* 2009;44:169-74.
 98. Luo Y, Zhao Y, Tan Y, Shi J, Han X, Zheng Y, et al. Imatinib combined with myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced phases of chronic myeloid leukemia. *Leuk Res* 2011;35:1307-11.
 99. Jiang Q, Xu L, Liu D, Liu K, Chen S, Jiang B, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood*. 2011;117(11):3032-3040.
 100. Boehm A, Walcherberger B, Sperr WR, Wöhrer S, Dieckmann K, Rosenmayr A, et al. Improved outcome in patients with chronic myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years: a single-center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:133-40.
 101. Breccia M, Palandri F, Iori AP, Colaci E, Latagliata R, Castagnetti F, et al. Second-generation tyrosine kinase inhibitors before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia resistant to imatinib. *Leuk Res* 2010;34:143-7.
 102. Millot F, Baruchel A, Guilhot J, Petit A, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Imatinib is effective in children with previously untreated chronic myelogenous leukemia in early chronic phase: results of the French national phase IV trial. *J Clin Oncol*. 2011;29:2827-32.

103. Suttorp M, Claviez A, Bader P, Peters C, Gadner H, Ebell W, et al. Allogeneic stem cell transplantation for pediatric and adolescent patients with CML: results from the prospective trial CML-paed I. *Klin Padiatr* 2009;221:351-7.