

BMJ Best Practice

Leucemia mielogênica crônica

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Última atualização: Oct 30, 2018

Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	4
Fisiopatologia	4
Diagnóstico	6
Caso clínico	6
Abordagem passo a passo do diagnóstico	6
Fatores de risco	7
Anamnese e exame físico	8
Exames diagnóstico	9
Diagnóstico diferencial	10
Critérios de diagnóstico	11
Tratamento	14
Abordagem passo a passo do tratamento	14
Visão geral do tratamento	16
Opções de tratamento	17
Novidades	24
Acompanhamento	25
Recomendações	25
Complicações	26
Prognóstico	28
Diretrizes	30
Diretrizes de diagnóstico	30
Diretrizes de tratamento	30
Recursos online	32
Referências	33
Imagens	38
Aviso legal	39

Resumo

- ◇ Distúrbio clonal maligno de células-tronco hematopoiéticas.
- ◇ Na apresentação, um terço dos pacientes podem ser assintomáticos; quando presentes, os sintomas geralmente incluem mal-estar, febre, perda de peso, desconforto abdominal e sudorese noturna.
- ◇ O achado físico mais comum é a esplenomegalia; quase todos os pacientes têm contagem elevada de leucócitos.
- ◇ A presença do cromossomo Filadélfia e/ou a manifestação molecular do transcrito BCR-ABL confirmam o diagnóstico.
- ◇ O tratamento com um inibidor de tirosina quinase BCR-ABL proporciona remissão no longo prazo sem eventos adversos significativos na maioria dos pacientes.

Definição

A leucemia mielogênica crônica (LMC) é um distúrbio clonal maligno da célula-tronco hematopoiética que resulta em hiperplasia mieloide evidente da medula óssea.[1] A desregulação da hematopoiese surge em decorrência de um gene de fusão BCR-ABL que causa uma expansão anormal das células mieloides na medula óssea e no sangue periférico. A "fase crônica" da doença pode evoluir para uma fase "acelerada" ou "blástica" em 5% a 10% dos pacientes, apesar do tratamento com um inibidor de tirosina quinase; a fase blástica resulta em uma leucemia mieloide aguda ou leucemia linfóide aguda.[2] [3]

Epidemiologia

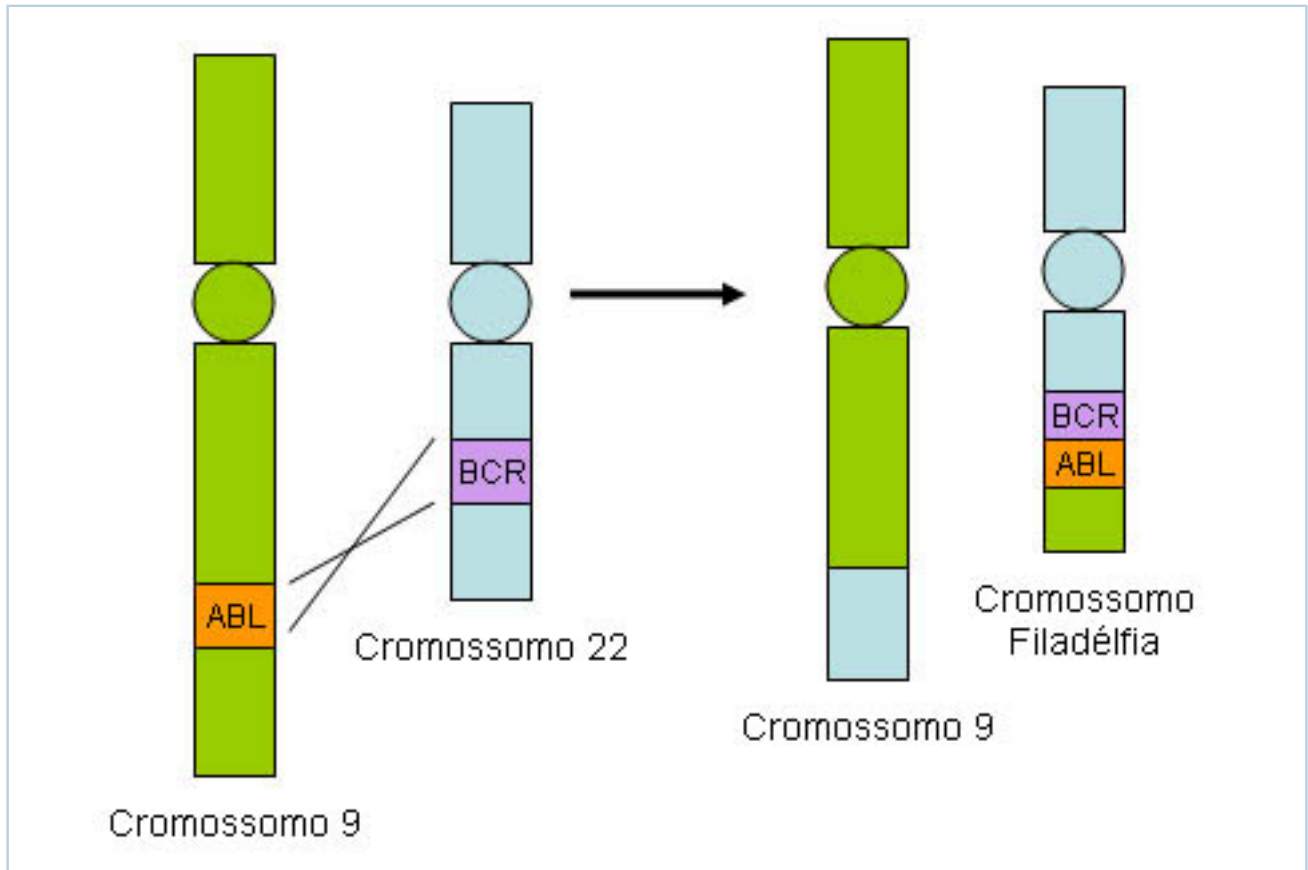
Nos EUA, estima-se que em 2018 haverá 8430 novos casos de LMC e 1090 mortes em decorrência deste câncer.[5] A LMC será responsável por aproximadamente 14% de todos os novos casos de leucemia nos Estados Unidos em 2018.[5] A incidência atinge o pico entre os 65 e 74 anos de idade, mas as pessoas de todas as idades podem ser afetadas, com uma ligeira predominância masculina.[6] A média de idade no momento do diagnóstico é de 65 anos.[6]

Etiologia

O único risco conhecido é a exposição à radiação ionizante. Nenhuma outra toxina ambiental ou característica hereditária foi descoberta até hoje.[7]

Fisiopatologia

A presença de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, resultando em um cromossomo 22 anormal (denominado cromossomo Filadélfia), é patognomônica. O gene BCR do cromossomo 22 se funde com o gene ABL originado da porção distal do cromossomo 9, resultando em um oncogene de fusão BCR-ABL. O produto é geralmente uma proteína BCR-ABL p210 .[8] A BCR-ABL é uma tirosina quinase constitucionalmente ativa que fosforila e altera a atividade de transdução de sinal para as proteínas a jusante. Essa proteína de fusão transforma células-tronco hematopoiéticas normais em células malignas.



Translocação BCR-ABL

Do acervo do Dr. Han Myint e do Dr. Robert Chen; usado com permissão

Caso clínico

Caso clínico #1

Um homem de 54 anos de idade consulta-se com seu médico relatando uma história de 2 meses de febre, mal-estar e perda de peso. Ele também relata epistaxe frequente, plenitude abdominal e saciedade precoce. Na realização do exame físico, verificou-se esplenomegalia.

Caso clínico #2

Um homem de 50 anos de idade consulta-se com seu médico para fazer um check-up. Ele está assintomático no momento da consulta, e o exame físico está normal. Exames de sangue iniciais mostram contagens elevadas de leucócitos e plaquetas.

Outras apresentações

Menos comumente, os pacientes podem apresentar artrite gotosa aguda em decorrência da produção excessiva de ácido úrico resultante da extensa renovação celular, sensibilidade da região esternal em decorrência da expansão da medula óssea, embaçamento da visão ocasionado por hemorragias retinianas resultantes da alta contagem de leucócitos; priapismo ou dor esplênica em decorrência de infarto.[4]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A maioria dos pacientes é assintomática, e o diagnóstico costuma ser feito com base nos achados incidentais do hemograma completo realizado por outros motivos. A maioria dos pacientes é diagnosticada na fase crônica. Quando presentes, os sintomas geralmente incluem mal-estar, febre, perda de peso, desconforto abdominal e sudorese noturna. Esfregaço do sangue periférico, biópsia da medula óssea e estudos citogenéticos confirmam o diagnóstico.

História

De 20% a 40% dos pacientes são assintomáticos. Nesses casos, o diagnóstico é feito com base nos achados incidentais da contagem elevada de leucócitos.[1] [10] A incidência atinge o pico entre os 65 e 74 anos de idade, mas pessoas de todas as idades podem ser afetadas, com uma ligeira predominância masculina.[6]

Os pacientes podem se queixar de sintomas sistêmicos como febre, calafrios, mal-estar, perda de peso e sudorese noturna. Eles podem relatar sintomas localizados como desconforto no quadrante superior esquerdo ou sensação de preenchimento. Uma quantidade excessiva de hematomas é comum, sejam eles espontâneos ou oriundos de pequeno trauma.[4] Sintomas incomuns incluem dispneia ao esforço físico, epistaxe, artralgia e sensibilidade esternal.

Exame físico

O achado mais comum ao exame físico é a esplenomegalia (75%).[10] O baço pode ser palpável na margem costal esquerda ou preencher o lado esquerdo do abdome e se estender até a fossa ilíaca

direita. Pode haver uma hepatomegalia com a borda inferior mal-definida e macia.[4] Não é comum, porém pode-se notar palidez das membranas mucosas devido à anemia. Hemorragia retiniana pode estar presente.

Investigações

O hemograma completo é o primeiro teste a ser solicitado.[11] A grande maioria dos pacientes com LMC têm uma elevada contagem leucocitária e metade tem uma contagem leucocitária $> 100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou $100,000/\text{microlitros}$). Cerca de 45% dos pacientes com LMC apresentam anemia e 15%-30% têm trombocitose $> 600 \times 10^9/L$ ($600 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou $600,000/\text{microlitros}$).

O esfregaço de sangue periférico revela que a maioria dos leucócitos são neutrófilos, mas as contagens de basófilos e eosinófilos também estão geralmente elevadas. Todos os pacientes recém-diagnosticados com LMC devem ser submetidos a uma biópsia da medula óssea.[11] Ela confirma a fase da doença e é utilizada para análise cariotípica. Na ausência de um exame molecular, é solicitada a aspiração da medula óssea com análise citogenética nos meses 3, 6 e 12 até que uma remissão citogenética completa seja atingida e, então, depois disso, a cada 12 meses. Na presença de um monitoramento molecular de alta qualidade, a avaliação regular da medula óssea não é exigida, desde que a extensão da remissão molecular seja mantida.

Um perfil metabólico completo é também recomendado:[11] potássio, lactato desidrogenase (LDH) e ácido úrico podem estar elevados devido à extensa renovação celular.

Estudos citogenéticos, hibridização in situ fluorescente (FISH) e análise molecular (reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa, qRT-PCR) da medula óssea são exigidos para confirmação do diagnóstico e determinação do ponto de quebra do BCR-ABL.[12] O monitoramento subsequente da atividade da doença é realizado através da FISH e da qRT-PCR do sangue e/ou medula óssea.[13]

Fatores de risco

Fortes

idade entre 65 e 74 anos

- A incidência atinge o pico entre os 65 e 74 anos de idade.[4] [6] A idade mediana no momento do diagnóstico é de 65 anos.[6]

Fracos

exposição à radiação ionizante

- Pode levar a vários tipos diferentes de câncer. Uma incidência elevada de leucemia (incluindo a leucemia mieloide crônica [LMC]) foi verificada em sobreviventes da bomba atômica no Japão e outros pacientes que receberam radioterapia para diversas doenças (por exemplo, câncer cervical e espondilite anquilosante).[9]

sexo masculino

- Há uma pequena predominância masculina.[6]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Fatores de risco incluem meia-idade, sexo masculino e exposição à radiação ionizante.

esplenomegalia (comum)

- Ocorre em 75%.

dispneia (incomum)

- Pode ocorrer ao esforço físico.

desconforto no quadrante superior esquerdo ou sensação de preenchimento (incomum)

- Sensação de uma massa no quadrante superior esquerdo.[4] Ocorre em <50%.[10]
- Devido à esplenomegalia ou infarto esplênico.

epistaxe (incomum)

- Devido à trombocitopenia ou função plaquetária anormal.

artralgia (incomum)

- Pode ocorrer devido à produção aumentada de ácido úrico resultante da extensa renovação celular.

sensibilidade esternal (incomum)

- Devido à expansão da medula óssea esternal.

Outros fatores de diagnóstico

perda de peso (comum)

- Ocorrência mais provável nas fases acelerada e blástica.

sudorese excessiva (comum)

- Ocorrência mais provável nas fases acelerada e blástica.

febre (incomum)

- Rara na apresentação.[4]
- Ocorrência mais provável nas fases acelerada e blástica.

palidez (incomum)

- Devido à anemia causada pela infiltração de células leucêmicas na medula óssea.

hematomas (incomum)

- Podem ocorrer hematomas espontâneos ou em excesso.

hemorragias retinianas (incomum)

- Podem estar presentes.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> A maioria dos pacientes com LMC tem uma elevada contagem leucocitária e metade tem uma contagem leucocitária $> 100 \times 10^9/L$ ($100 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou $100,000/\text{microlitros}$). Cerca de 45% dos pacientes com LMC apresentam anemia e 15%-30% têm trombocitose $> 600 \times 10^9/L$ ($600 \times 10^3/\text{microlitros}$ ou $600,000/\text{microlitros}$). Contagem de leucócitos persistente ou maior (sem resposta clínica ao tratamento), trombocitose persistente (sem resposta clínica ao tratamento) ou trombocitopenia persistente (sem relação com a terapia) caracterizariam o paciente na fase acelerada de acordo com os critérios da OMS.[14] O hemograma completo é usado para monitoramento subsequente da doença. A resposta hematológica completa à terapia é avaliada pela normalização dos parâmetros do hemograma completo. 	contagem de leucócitos elevada; anemia; contagem plaquetária normal, trombocitose (fases acelerada ou crônica), ou trombocitopenia (fase acelerada ou crise blástica)
perfil metabólico completo <ul style="list-style-type: none"> Talvez não haja anormalidades específicas ou o potássio, lactato desidrogenase (LDH) e ácido úrico podem estar elevados devido à extensa renovação celular. 	os níveis de potássio, lactato desidrogenase (LDH) e ácido úrico podem estar elevados
esfregaço de sangue periférico <ul style="list-style-type: none"> Quase todos os leucócitos são células mieloides maduras ou em maturação. Pode ser usado para o monitoramento subsequente da doença. A contagem absoluta de basófilos $\geq 20\%$ classificaria o paciente na fase acelerada baseado no critério da Organização Mundial da Saúde (OMS).[14] 	células mieloides maduras ou em maturação, basófilos e eosinófilos elevados
biópsia da medula óssea <ul style="list-style-type: none"> Todos os pacientes precisam ser submetidos a uma biópsia da medula óssea para confirmar a fase da doença e realizar a análise cariotípica. Na ausência de um exame molecular, é solicitada a aspiração da medula óssea com análise citogenética nos meses 3, 6 e 12 até que uma remissão citogenética completa seja atingida e, então, depois disso, a cada 12 meses. Na presença de um monitoramento molecular de alta qualidade, a avaliação regular da medula óssea não é exigida, desde que a extensão da remissão molecular seja mantida. 	hiperplasia de granulócitos

Exame	Resultado
citogenética <ul style="list-style-type: none"> Estudos citogenéticos, hibridização in situ fluorescente (FISH) e análise molecular (reação em cadeia da polimerase com transcriptase reversa quantitativa, qRT-PCR) da medula óssea são exigidos para confirmação do diagnóstico e determinação do ponto de quebra do BCR-ABL.[12] Podem ser observadas características citogenéticas adicionais além do t(9;22), mas a sua importância diagnóstica na era do imatinibe não está clara, com a possível exceção da monossomia ou deleção (7q) do cromossomo 7.[15] A evolução de alterações citogenéticas levantaria a possibilidade de progressão da doença e falha terapêutica. 	cromossomo Filadélfia positivo t(9,22)
reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) incluindo análise do ponto de quebra <ul style="list-style-type: none"> O único método quantitativo de avaliação da resposta molecular à terapia. Cerca de 1/10⁵ a 1/10⁶ das células leucêmicas podem ser detectadas por esse método.[1] Realizado inicialmente e, depois disso, a cada 3 a 6 meses. 	deteção da fusão BCR-ABL
hibridização in situ fluorescente (FISH) <ul style="list-style-type: none"> A sonda BCR-ABL fornece um resultado imediato para o t(9,22). Usada apenas para o monitoramento da doença se o teste da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa não estiver disponível. 	t(9,22) positiva

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Reação leucemoide	<ul style="list-style-type: none"> Não há características clínicas específicas que possibilitem a diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> A leucocitose desaparece uma vez tratado o quadro clínico subjacente (por exemplo, infecção).
Leucocitose neutrofílica benigna	<ul style="list-style-type: none"> Não há características clínicas específicas que possibilitem a diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> hibridização in situ fluorescente (FISH): negativa para o gene de fusão BCR-ABL.
Leucemia mieloide crônica (LMC) atípica	<ul style="list-style-type: none"> Não há características clínicas específicas que possibilitem a diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> FISH: negativa para o gene de fusão BCR-ABL.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Leucemia mielomonocítica crônica	<ul style="list-style-type: none"> Não há características clínicas específicas que possibilitem a diferenciação. 	<ul style="list-style-type: none"> Exame da medula óssea: alterações displásicas na linhagem mieloide.[16] Esfregaço de sangue periférico: grande variedade de granulócitos e monócitos imaturos. A FISH pode revelar raramente um rearranjo do gene PDGFR.[16]
Trombocitemia essencial	<ul style="list-style-type: none"> Evolução clínica mais indolente. Pequena probabilidade de transformação em leucemias agudas. 	<ul style="list-style-type: none"> FISH: negativa para BCR-ABL, presença de JAK2, CALR ou mutação MPL.[17] Hemograma completo: contagem plaquetária alta.
Leucemia linfóide aguda Ph+	<ul style="list-style-type: none"> Evolução muito mais rápida da doença. Os pacientes frequentemente apresentam anemia e trombocitopenia. Sintomas B são comuns (por exemplo, febre, sudorese noturna e perda de peso). 	<ul style="list-style-type: none"> Esfregaço de sangue periférico: blastos linfóides. Exame da medula óssea e citometria de fluxo revelam linfoblastos imaturos B de deoxinucleotidil transferase terminal positivos (TdT+). FISH: positiva para fusão do BCR-ABL de 190-kDa.[1]

Critérios de diagnóstico

The 2016 revision to the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[14]

Fase crônica

- Presença do gene de fusão BCR-ABL sem nenhuma característica nas fases acelerada ou blástica.
- A maioria dos casos de leucemia mielogênica na fase crônica pode ser diagnosticada na morfologia do sangue periférico em combinação com a detecção de t(9;22)(q34.1;q11.2) ou BCR-ABL1 por teste genético molecular.

Fase acelerada (se ≥ 1 critérios hematológicos/citogenéticos estiverem presentes ou houver resposta aos critérios de terapia com inibidor de tirosina quinase [TKI])

- Critérios hematológicos/citogenéticos:
 - Blastos 10% a 19% dos leucócitos do sangue periférico ou das células da medula óssea.
 - Basófilos do sangue periférico pelo menos 20%.
 - Trombocitopenia persistente ($<100 \times 10^9/L$ [$100 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $100,000/\text{microlitro}$]) não relacionada à terapia; ou trombocitose persistente ($>1000 \times 10^9/L$ [$1000 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $1,000,000/\text{microlitro}$]) não responsiva à terapia.
 - Esplenomegalia persistente ou maior sem resposta clínica à terapia.

- Contagem leucocitária persistente ou a aumentar ($>10 \times 10^9/L$ [$10 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $10,000/\text{microlitro}$]) não responsiva à terapia.
- Qualquer nova anormalidade cromossômica clonal em células contendo o cromossomo Filadélfia que ocorre durante a terapia.
- Anormalidades cromossômicas clonais adicionais em células que contêm o cromossomo Filadélfia no diagnóstico, incluindo anormalidades na via principal (por exemplo, um segundo cromossomo Filadélfia, trissomia do cromossomo 8, isocromossomo do cromossomo 17q, trissomia do cromossomo 19), cariótipo complexo ou anormalidades no cromossomo 3q26.2.
- Resposta aos critérios da terapia com TKI (provisória):
 - Resistência hematológica ao primeiro TKI (ou falha em alcançar uma resposta hematológica completa com o primeiro TKI [ou seja, contagem leucocitária $<10 \times 10^9/L$ [$10 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $10,000/\text{microlitro}$], contagem plaquetária $<450 \times 10^9/L$ [$450 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $450,000/\text{microlitro}$], ausência de granulócitos imaturos no esfregaço e baço não palpável]) ou
 - Qualquer indicação hematológica, citogenética ou molecular de resistência a dois TKIs sequenciais ou
 - Ocorrência de ≥ 2 mutações em BCR-ABL1 durante a terapia com TKI.

Fase blástica (se ≥ 1 estiver presente)

- Blastos $\geq 20\%$ dos leucócitos do sangue periférico ou das células da medula óssea.
- Proliferação blástica extramedular.
- Grandes focos ou agregados de blastos na biópsia da medula óssea.

Recomendações da European LeukemiaNet para o manejo de leucemia mieloide crônica^[15]

Resposta hematológica completa

- Normalização completa das contagens do sangue periférico, com contagens de leucócitos $<10 \times 10^9/L$ ($10 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $10,000/\text{microlitro}$)
- Contagem plaquetária $<450 \times 10^9/L$ ($450 \times 10^3/\text{microlitro}$ ou $450,000/\text{microlitro}$)
- Nenhuma célula imatura no sangue periférico e $<5\%$ de basófilos
- Nenhum sinal ou sintoma de doença com desaparecimento da esplenomegalia palpável.

Resposta citogenética

- Completo: Ph+ 0%
- Parcial: Ph+ 1% a 35%
- Menor: Ph+ 36% a 65%
- Mínimo: Ph+ 66% a 95%
- Nenhum: Ph+ $>95\%$.

Resposta molecular

- Maior: relação entre o transcrito BCR-ABL e o transcrito ABL por reação em cadeia da polimerase quantitativa em tempo real (qRT-PCR) $\leq 0.1\%$ na escala internacional (SI)
- Completa (4.0): relação BCR-ABL:ABL $\leq 0.01\%$ na escala internacional ou indetectável com $>10,000$ transcritos ABL

- Completa (4.5): relação BCR-ABL:ABL $\leq 0.0032\%$ na escala internacional, ou indetectável com $>32,000$ transcritos ABL
- Leucemia molecularmente indetectável: indetectável com um número determinado de transcritos ABL.

Abordagem passo a passo do tratamento

Os objetivos do tratamento são obter resposta citogenética completa (CCyR), remissão hematológica completa e resposta molecular importante (MMR, major molecular response). O tratamento pode não conseguir alcançar todos esses objetivos, portanto, a obtenção de pelo menos uma CCyR é considerada o principal objetivo. Embora uma MMR seja superior a uma CCyR (ou seja, indica uma melhor resposta de tratamento), não foi demonstrada maior sobrevida com MMR.[18] Não há um consenso claro que os pacientes que alcançarem uma CCyR devem ter a sua terapia alterada.

Pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) devem ser encaminhados a um especialista em hematologia/oncologia para o manejo da doença.[12] [15] O imatinibe, um inibidor de tirosina quinase de primeira geração (TKI) é um tratamento eficaz para a maioria dos pacientes.[19] A progressão da doença para a fase acelerada ou crise blástica, que era frequente antes da disponibilidade do imatinibe, agora é incomum. A progressão da doença em pacientes recebendo imatinibe, se ocorrer, geralmente acontece nos primeiros 2-3 anos após o início da terapia[2] [3]

TKIs de segunda geração (dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe) são alternativas ao imatinibe.

Fase crônica

O tratamento inicial padrão é com imatinibe.[20] O imatinibe é bem tolerado e aproximadamente 87% dos pacientes alcançam a resposta hematológica completa. As taxas de sobrevida global com 8 anos de acompanhamento são cerca de 85% a 90%.[19] Há um risco de 7% de progressão da doença para a fase acelerada ou blástica nos primeiros 5 anos, uma melhora significativa com relação ao período pré-imatinibe.[3] [19]

A resistência à terapia com imatinibe pode se desenvolver devido a mutações na tirosina quinase BCR-ABL, amplificação da BCR-ABL ou por outras razões. Pacientes com doença resistente podem não responder à terapia primária, ter uma resposta de qualidade inferior ou perder a sua resposta inicial. Se disponível, deve ser realizada a análise de mutação para ajudar a guiar o tratamento.[21]

Dasatinibe e nilotinibe (TKIs de segunda geração) podem ser usados para o tratamento inicial (em vez de imatinibe) ou de segunda linha (por exemplo, se o paciente for intolerante ou não responder ao tratamento inicial com imatinibe ou se a resposta ao imatinibe for abaixo do ideal).[12] [15] [22] [23] [24] [25] Bosutinibe é aprovado para o tratamento inicial e àqueles que são intolerantes ou não respondem a outros TKIs; no entanto, muitos especialistas reservam o tratamento com bosutinibe para a última população de pacientes.

Estudos avaliando o uso de TKIs de segunda geração como terapia de primeira linha para LMC em fase crônica mostraram que eles podem induzir respostas citogenéticas completas do imatinibe mais rápidas e podem estar associados com menos transformações para a fase acelerada ou crise blástica.[22] [26] [27] [28] No entanto, não foi demonstrado ainda um benefício na sobrevivência. Atualmente não há consenso sobre se os TKIs de segunda geração são superiores ao imatinibe para terapia de primeira linha de LMC.

O ponatinibe, um TKI de terceira geração, deve ser considerado para pacientes com mutação T315I (que confere resistência aos TKIs de primeira e segunda gerações) e naqueles com LMC sem mutação e que não obtiveram sucesso ou que não são elegíveis para outros TKIs. No entanto, está associado a um risco significativo de eventos vasculares graves, insuficiência cardíaca, pancreatite e hepatotoxicidade (de quase 30% no estudo de fase 2).[29] [30] Foram relatados casos pós-comercialização de síndrome

de encefalopatia posterior reversível (SEPR). O ponatinibe deve ser interrompido imediatamente se a SEPR for confirmada e uma decisão de reiniciar a sua administração deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício. Os pacientes devem ser aconselhados adequadamente sobre os riscos associados com a terapia de ponatinibe.[30]

Transplante alogênico de célula-tronco hematopoiética

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) + quimioterapia de indução de altas doses só é considerado em pacientes suficientemente aptos ao procedimento e que fracassaram na terapia com TKI.[15]

O TCTH alogênico + quimioterapia de alta dose pode ser considerado para pacientes que:

- Não estão em remissão, ou que sofrem recaída hematológica após 3 meses de tratamento com TKIs de primeira e/ou segunda geração
- Não obtiveram uma resposta citogenética em 12 meses, apesar da terapia com mais de um TKI
- Sofreram perda de resposta da doença ou progressão da doença em qualquer momento durante o tratamento com um TKI (não devido à falta de observância do tratamento).

O momento exato para realização do transplante é difícil de definir. Portanto, ele deve ser estudado individualmente para cada caso de falha terapêutica com TKI, seja devido ao desenvolvimento de mutações do BCR-ABL, seja pela evolução clonal da LMC.

A sobrevida em longo prazo e a mortalidade dependem da idade, estado da doença na altura do transplante e tipo de doador. A sobrevida global para aqueles tratados com aloenxertos de alta intensidade é entre 60% e 90% em 3 anos, ao passo que para aqueles tratados com regime de condicionamento de intensidade reduzida, a taxa de sobrevida livre de leucemia varia entre 35% nos pacientes com idade entre 40-49 anos a 16% nos pacientes com >60 anos. A taxa de recaída após o transplante é 5% a 13% para pacientes em fase crônica.[31] [32] O uso de imatinibe antes do transplante não parece ter um efeito negativo nos resultados desse transplante, na enxertia ou efeitos adversos (por exemplo, hepatotoxicidade).[33]

Fase acelerada

O tratamento inicial de primeira escolha é realizado com imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe.[12] [15] [34] A taxa de sobrevivência global de 4 anos é de 53% com o imatinibe neste cenário.[35] o bosutinibe pode ser considerado em pacientes que são elegíveis ou não respondem ao tratamento inicial. O ponatinibe deve ser considerado para pacientes com a mutação T315I e naqueles com LMC sem mutação que fracassaram ou que não são elegíveis para outros TKIs. Deve-se também considerar o TCTH alogênico + altas doses de quimioterapia.[12] [15]

Fase blástica

Use o imatinibe, dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe, isoladamente ou com a quimioterapia de indução, seguido por TCTH alogênico quando um doador for identificado.[12] [15] O ponatinibe deve ser considerado para pacientes com a mutação T315I e naqueles com LMC sem mutação que fracassaram ou que são inadequados para outros TKIs. Se a crise blástica for linfóide, usa-se a quimioterapia de indução para leucemia linfóide aguda (LLA) em altas doses.[15] Usa-se a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda (LMA) para a crise blástica mieloide.[15]

Recidiva após o transplante

Os pacientes devem ser encaminhados a um hematologista/oncologista para uma futura avaliação sobre o uso de interferona, hidroxiureia ou encaminhamento para inclusão em ensaios clínicos.^{[12] [15]}

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo (resumo)		
fase crônica		
■ primeira apresentação	1a	inibidor de tirosina quinase (TKI)
■ não em remissão ou recidivante, ou progressão da doença após terapia com TKI	1a	TCTH alogênico + quimioterapia de indução em altas doses
fase acelerada		
■ primeira apresentação	1a	TKI
■ não em remissão ou recidivante, ou progressão da doença após terapia com TKI	1a	TCTH alogênico + quimioterapia de indução em altas doses
fase blástica		
	1a	TKI + quimioterapia de indução em altas doses seguida por TCTH alogênico
Em curso (resumo)		
recidiva após o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou TCTH alogênico contraindicado		
	1a	considerar o uso de interferona ou hidroxiureia, ou encaminhamento para inclusão em ensaios clínicos

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

fase crônica

■ primeira apresentação

1a

inibidor de tirosina quinase (TKI)

Opções primárias

» **imatinibe**: 400 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo de 600 mg/dia

OU

» **dasatinibe**: 100 mg por via oral uma vez por dia, inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo 140 mg/dia

OU

» **nilotinibe**: recém-diagnosticados: 300 mg por via oral, duas vezes ao dia; pacientes resistentes ou intolerantes à terapia prévia que incluía imatinibe: 400 mg por via oral, duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **bosutinibe**: recém-diagnosticados: 400 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo de 600 mg/dia; com resistência ou intolerância à terapia prévia: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo de 600 mg/dia

Opções terciárias

» **ponatinibe**: 45 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; considerar uma redução da dose em paciente que alcançarem uma resposta citogenética importante

» Pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) devem ser encaminhados a um especialista em hematologia/oncologia para o manejo da doença.^{[12] [15]} Os objetivos do

Agudo

tratamento são obter resposta citogenética completa (CCyR), remissão hematológica completa e resposta molecular importante (MMR, major molecular response). O tratamento pode não alcançar todos esses objetivos; o principal objetivo é obter pelo menos uma CCyR.

» O tratamento inicial padrão é com o TKI de primeira geração imatinibe.[12] [15] Não há evidências claras de que altas doses do imatinibe sejam superiores à dosagem padrão.[36] [37]

» O imatinibe é bem tolerado e aproximadamente 87% dos pacientes alcançam resposta hematológica completa. As taxas de sobrevida global após 8 anos de acompanhamento são cerca de 85% a 90%.[19] Há um risco de 7% de progressão da doença para a fase acelerada ou blástica nos primeiros 5 anos, uma melhora significativa com relação ao período pré-imatinibe.[3] [19]

» A resistência à terapia com imatinibe pode se desenvolver devido a mutações na tirosina quinase BCR-ABL, amplificação da BCR-ABL ou por outras razões. Pacientes com doença resistente podem não responder à terapia primária, ter uma resposta de qualidade inferior ou perder a sua resposta inicial. Se disponível, deve ser realizada a análise de mutação para ajudar a guiar o tratamento.[21]

» Dasatinibe e nilotinibe (TKIs de segunda geração) podem ser usados para o tratamento inicial (em vez de imatinibe) ou de segunda linha (por exemplo, se o paciente for intolerante ou não responder ao tratamento inicial com imatinibe ou se a resposta ao imatinibe for abaixo do ideal).[12] [15] [22] [23] [24] [25] Bosutinibe é aprovado para o tratamento inicial e àqueles que são intolerantes ou não respondem a outros TKIs; no entanto, muitos especialistas reservam o tratamento com bosutinibe para a última população de pacientes.

» Estudos avaliando o uso de TKIs de segunda geração como terapia de primeira linha para LMC em fase crônica mostraram que eles podem induzir respostas citogenéticas completas do imatinibe mais rápidas e podem estar associados com menos transformações para a fase acelerada ou crise blástica.[22] [26] [27] [28] No entanto, não foi demonstrado ainda um benefício na sobrevivência. Atualmente não há consenso sobre se os TKIs de segunda

Agudo

- não em remissão ou reincidente, ou progressão da doença após terapia com TKI

geração são superiores ao imatinibe para terapia de primeira linha de LMC.

» O ponatinibe, um TKI de terceira geração, deve ser considerado para pacientes com mutação T315I (que confere resistência aos TKIs de primeira e segunda gerações) e naqueles com LMC sem mutação e que não obtiveram sucesso ou que não são elegíveis para outros TKIs. No entanto, está associado a um risco significativo de eventos vasculares graves, insuficiência cardíaca, pancreatite e hepatotoxicidade (de quase 30% no estudo de fase 2).^[29] ^[30] Foram relatados casos pós-comercialização de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR). O ponatinibe deve ser interrompido imediatamente se a SEPR for confirmada e uma decisão de reiniciar a sua administração deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício. Os pacientes devem ser aconselhados adequadamente sobre os riscos associados com a terapia de ponatinibe.^[30]

1a TCTH alogênico + quimioterapia de indução em altas doses

» Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) + quimioterapia de indução em altas doses só é considerado em pacientes suficientemente aptos ao procedimento e que fracassaram com a terapia de inibidor de tirosina quinase (TKI).^[12] ^[15]

» Isso inclui os pacientes que: não estão em remissão, ou que sofreram recaída hematológica, após 3 meses de tratamento com TKIs de primeira e/ou segunda geração; não obtiveram uma resposta citogenética em 12 meses, apesar da terapia com mais de um TKI; experimentam perda de resposta de doença ou progressão da doença em qualquer momento durante o tratamento inicial com um TKI (não devido à falta de adesão terapêutica).

» O momento exato para realização do transplante é difícil de definir. Portanto, ele deve ser estudado individualmente para cada caso de falha terapêutica com TKI, seja devido ao desenvolvimento de mutações do BCR-ABL, seja pela evolução clonal da LMC.

» A sobrevida em longo prazo e a mortalidade dependem da idade, estado da doença na altura do transplante e tipo de doador. A sobrevida global para aqueles tratados com aloenxertos de alta intensidade é entre 60% e 90% em 3 anos, ao passo que para aqueles tratados com regime

Agudo

de condicionamento de intensidade reduzida, a taxa de sobrevida livre de leucemia varia entre 35% nos pacientes com idade entre 40-49 anos a 16% nos pacientes com >60 anos. A taxa de recaída após o transplante é 5% a 13% para pacientes em fase crônica.[31] [32] O uso de imatinibe antes do transplante não parece ter um efeito negativo nos resultados desse transplante, na enxertia ou efeitos adversos (por exemplo, hepatotoxicidade).[33]

» Os pacientes devem ser encaminhados a um centro de transplante para uma avaliação.

fase acelerada

■ primeira apresentação

1a

TKI

Opções primárias

» **imatinibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 800 mg/dia em 2 doses fracionadas

OU

» **dasatinibe**: 140 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 180 mg/dia

OU

» **nilotinibe**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **bosutinibe**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo 600 mg/dia

Opções terciárias

» **ponatinibe**: 45 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; considerar uma redução da dose em paciente que alcançarem uma resposta citogenética importante

» Pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) devem ser encaminhados a um especialista em hematologia/oncologia para o manejo da doença.[12] [15] Os objetivos do tratamento são obter resposta citogenética

Agudo

- não em remissão ou reincidente, ou progressão da doença após terapia com TKI

completa (CCyR), remissão hematológica completa e resposta molecular importante (MMR, major molecular response). O tratamento pode não alcançar todos esses objetivos; o principal objetivo é obter pelo menos uma CCyR.

» Na fase acelerada, o tratamento inicial de primeira escolha é o imatinibe, dasatinibe ou nilotinibe.^{[12] [15] [35] [34]} O bosutinibe pode ser considerado em pacientes que são inadequados ou não respondem ao tratamento inicial.

» O ponatinibe deve ser considerado para pacientes com a mutação T315I e naqueles com LMC sem mutação que fracassaram ou que são inadequados para outros inibidores de tirosina quinase.

1a TCTH alogênico + quimioterapia de indução em altas doses

» O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) e a quimioterapia de indução em altas doses deve ser considerada para os pacientes em fase acelerada/crise blástica que fracassaram com a terapia de inibidor de tirosina quinase (TKI).^{[12] [15]}

» Isso inclui os pacientes que: não estão em remissão, ou que sofreram recaída hematológica, após 3 meses de tratamento com TKIs de primeira e/ou segunda geração; não obtiveram uma resposta citogenética em 12 meses, apesar da terapia com mais de um TKI; experimentam perda de resposta de doença ou progressão da doença em qualquer momento durante o tratamento inicial com um TKI (não devido à falta de adesão terapêutica).

» Os pacientes devem ser encaminhados a um centro de transplante para uma avaliação.

fase blástica

1a TKI + quimioterapia de indução em altas doses seguida por TCTH alogênico

Opções primárias

» **imatinibe**: 600 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 800 mg/dia em 2 doses fracionadas

OU

Agudo

» **dasatinibe**: 140 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos, máximo 180 mg/dia

OU

» **nilotinibe**: 400 mg por via oral duas vezes ao dia

Opções secundárias

» **bosutinibe**: 500 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; a dose pode ser aumentada dependendo da resposta e dos efeitos adversos; máximo 600 mg/dia

Opções terciárias

» **ponatinibe**: 45 mg por via oral uma vez ao dia inicialmente; considerar uma redução da dose em paciente que alcançarem uma resposta citogenética importante

» Pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) devem ser encaminhados a um especialista em hematologia/oncologia para o manejo da doença.^{[12] [15]} Os objetivos do tratamento são obter resposta citogenética completa (CCyR), remissão hematológica completa e resposta molecular importante (MMR, major molecular response). O tratamento pode não alcançar todos esses objetivos; o principal objetivo é obter pelo menos uma CCyR.

» Use imatinibe, dasatinibe, nilotinibe ou bosutinibe, com ou sem quimioterapia de indução, seguido por transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) logo que for identificado um doador.^{[15] [12]}

» O ponatinibe deve ser considerado para pacientes com a mutação T315I e naqueles com LMC sem mutação que fracassaram ou que são inadequados para outros inibidores de tirosina quinase.

» Se a crise blástica for linfoide, usa-se a quimioterapia de indução para leucemia linfoide aguda (LLA) em altas doses.^[15] Usa-se a quimioterapia de indução para leucemia mielogênica aguda (LMA) para a crise blástica mieloide.^[15]

Em curso

Em curso

**recidiva após o transplante
alogênico de células-tronco
hematopoiéticas (TCTH) ou TCTH
alogênico contraindicado**

1a

**considerar o uso de interferona ou
hidroxiureia, ou encaminhamento para
inclusão em ensaios clínicos**

» Os pacientes devem ser encaminhados a um especialista em hematologia/oncologia para uma futura avaliação sobre o uso de interferona, hidroxiureia ou encaminhamento para inclusão em ensaios clínicos.[\[12\]](#) [\[15\]](#)

Novidades

Inibidor de tirosina quinase (TKI) associado a interferona

Há um interesse no uso da terapia combinada de um TKI com a interferona visando aumentar a proporção de pacientes que atingem resposta molecular maior (MMR).[\[38\]](#)

Encerramento do tratamento

No pequeno subconjunto de pacientes com leucemia molecularmente indetectável por pelo menos 2 anos, a terapia com TKIs pode ser descontinuada sem recidiva da doença em 30% a 40% dos pacientes. Esse curso de ação deve ser feito com supervisão médica rigorosa de um especialista e após uma conversa detalhada com o paciente, e o ideal seria dentro dos limites de um ensaio clínico.

Omacetaxina

A omacetaxina é um alcaloide esterificado com atividade clínica na leucemia mieloide crônica. É aprovada em alguns países para pacientes adultos com fase crônica ou fase acelerada de leucemia mieloide crônica com resistência e/ou intolerância a dois ou mais TKIs. Respostas hematológicas são vistas em aproximadamente 80% dos pacientes, incluindo aqueles com mutações T315I, observando-se respostas citogenéticas em apenas 10% a 20% dos pacientes.[\[39\]](#)

Recomendações

Monitoramento

O comparecimento à consulta clínica é exigido em caráter semanal ou quinzenal imediatamente após o diagnóstico e, então, a cada dois meses no primeiro ano. Hemogramas completos semanais são necessários após o início do tratamento, e o monitoramento da reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa (qRT-PCR) é exigido a cada 3 meses. Biópsias da medula óssea deverão ser realizadas na apresentação e, na ausência de um monitoramento molecular efetivo, em 3, 6 e 12 meses até que a remissão citogenética completa (RCC) seja atingida e, então, a cada 12 meses. Quando um monitoramento molecular efetivo estiver disponível e o paciente atingir uma resposta ideal, a realização de biópsias da medula óssea não será mais necessária.

Uma vez atingida a remissão citogenética completa, com base em resultados da qRT-PCR (redução de 3 log), as consultas de acompanhamento podem ser espaçadas para cada 3 meses com o monitoramento laboratorial adequado. Se os níveis do BCR-ABL aumentarem, um monitoramento mais frequente do sangue e da medula óssea será exigido para acompanhar a progressão da doença.[\[15\]](#) [\[45\]](#)

A quantificação de transcritos BCR-ABL tem sido utilizada na previsão da sobrevida livre de progressão. Contudo, variações nos métodos utilizados para quantificar o BCR-ABL dificultam a comparação dos resultados entre os laboratórios. Um programa internacional está sendo desenvolvido para adequar os resultados relatados de acordo com uma escala internacional.[\[46\]](#)

Os pontos de referência a seguir podem ser usados para definir uma resposta insatisfatória, ou "aviso", do inibidor de tirosina quinase (TKI) de primeira linha no manejo da leucemia mieloide crônica (LMC) na fase crônica:[\[15\]](#)

- Aos 3 meses: falha em atingir BCR-ABL:ABL <10% ou metáfases Ph+ de 36% a 95% na medula óssea
- Aos 6 meses: falha em atingir BCR-ABL:ABL <1% ou metáfases Ph+ de 1% a 35% na medula óssea
- Aos 12 meses: falha em atingir BCR-ABL:ABL <0.1%
- A qualquer momento: monossomia do cromossomo 7 ou deleção (7q).

Nesses casos, os pacientes devem ser monitorados mais rigorosamente. Um TKI de segunda linha deve ser considerado após a realização de exames adequados, como níveis de imatinibe séricos e estudos das mutações BCR-ABL.

Os pontos de referência a seguir podem ser usados para definir uma falha terapêutica ao TKI de primeira linha no manejo da LMC na fase crônica:[\[15\]](#)

- Aos 3 meses: falha em atingir remissão hematológica completa ou metáfases Ph+ >95% na medula óssea
- Aos 6 meses: falha em atingir BCR-ABL:ABL <10% ou metáfases Ph+ de >35% na medula óssea
- Aos 12 meses: falha em atingir BCR-ABL:ABL <1% ou metáfases Ph+ >1%
- A qualquer momento: perda da resposta molecular maior, resposta citogenética completa ou resposta hematológica completa; desenvolvimento de mutações BCR-ABL ou evolução clonal de células Ph+.

Diretrizes baseadas em conceitos parecidos estão disponíveis para o monitoramento de pacientes que iniciaram terapia de segunda linha após falha na terapia de primeira linha.[\[15\]](#)

Instruções ao paciente

Pacientes devem ser alertados sobre (e monitorados quanto aos) efeitos adversos do imatinibe, tais como câibras musculares, edema periférico, erupção cutânea, diarreia, ou, raramente, insuficiência cardíaca.

Pacientes em tratamento com dasatinibe também devem ser observados quanto ao desenvolvimento de derrames pleurais ou hipertensão arterial pulmonar.

Os pacientes tratados com nilotinibe devem ser observados com relação à evidência de arritmias e aconselhados a administrar o medicamento sem alimentos ou evitar produtos à base de toranja e medicamentos que prolonguem o intervalo QT e inibidores CYP3A4 fortes. A monitoração por eletrocardiograma antes do tratamento e uma semana depois do início do tratamento é recomendada.

Os pacientes devem comunicar seus hematologistas/oncologistas se apresentarem qualquer um dos sintomas.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
pancitopenia	curto prazo	alta
<p>Uma complicação da crise blástica.</p> <p>Os pacientes desenvolvem pancitopenia devido à expansão clonal leucêmica intensa na medula óssea.</p> <p>O paciente pode receber transfusão de eritrócitos e plaquetas.</p> <p>A quimioterapia e o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas constituem o único tratamento efetivo para obtenção de remissão.</p> <p>Se a remissão não puder ser atingida, o óbito é iminente.</p>		
derrame pleural relacionado ao dasatinibe	curto prazo	média
<p>Os derrames pleurais bilaterais podem complicar o tratamento com dasatinibe em aproximadamente 20% dos pacientes sendo que o mecanismo é desconhecido.</p> <p>Os pacientes podem apresentar piora da dispneia.</p> <p>Deve-se ponderar a interrupção da dose, o uso concomitante de diuréticos, a corticoterapia de curta duração ou a mudança para um inibidor de tirosina quinase alternativo.^[43]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
hipertensão arterial pulmonar relacionada ao dasatinibe	longo prazo	baixa
<p>O dasatinibe está associado a um aumento do risco de hipertensão arterial pulmonar em 0.5% a 3% dos pacientes.</p> <p>Os pacientes podem apresentar piora da dispneia na ausência de derrame pleural ou qualquer outra causa de dispneia.</p> <p>Deve-se ponderar a interrupção da dose ou mudança para um inibidor de tirosina quinase alternativo.</p> <p>O paciente deve ser encaminhado a um cardiologista ou outro especialista em hipertensão pulmonar para avaliação e tratamento.[44]</p>		
toxicidade cardiovascular e hepatotoxicidade relacionadas a ponatinibe	variável	alta
<p>Ponatinibe está associado à oclusão arterial, ao tromboembolismo venoso, à insuficiência cardíaca e à hepatotoxicidade.</p> <p>O tratamento deve ser interrompido se houver toxicidade ou hepatotoxicidade cardiovascular; a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.</p>		
mielossupressão relacionada ao inibidor de tirosina quinase (TKI)	variável	média
<p>Mielossupressão grau 3 ou 4 pode ocorrer. Os pacientes apresentam anemia, neutropenia ou trombocitopenia.</p> <p>O tratamento é realizado com o fator de crescimento adequado ou com a retirada do TKI até que a toxicidade evolua para um grau 2 ou melhor. A terapia é reiniciada e a dose é baixada em 30%.[40] [National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria: blood/bone marrow]</p>		
Cãibras musculares relacionadas ao TKI	variável	média
<p>Pode ser feita uma suplementação com cálcio e eletrólitos.[40]</p>		
Erupção cutânea relacionada ao TKI	variável	média
<p>Podem ser usados corticosteroides tópicos ou sistêmicos para tratar a erupção cutânea, e a dosagem do inibidor de tirosina quinase é reduzida.[40]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
Prolongamento de QT relacionado ao TKI	variável	média
<p>O inibidor de tirosina quinase é descontinuado até que o prolongamento do intervalo QT seja resolvido.^[40]</p> <p>Desequilíbrios eletrolíticos são corrigidos quando presentes.</p> <p>Pacientes tratados com nilotinibe devem ser observados quanto a evidência de arritmia e aconselhados para tomarem medicação sem comida e para evitar produtos derivados de toranjas. O nilotinibe apresenta uma advertência quanto a prolongação do QT e morte súbita. Deve ser evitado na presença de síndrome do QT longo. Os pacientes devem evitar medicamentos que prolongam o intervalo QT e inibidores CYP3A4 fortes. A monitoração por eletrocardiograma antes do tratamento e uma semana depois do início do tratamento é recomendada.</p>		
síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) relacionada ao ponatinibe	variável	baixa
<p>Foram relatados casos de SEPR pós-comercialização. ^[30]</p> <p>Os sinais e sintomas apresentados desse distúrbio neurológico podem incluir convulsões, cefaleia, rebaixamento do nível de consciência, funcionamento mental alterado, perda da visão e outros distúrbios visuais e neurológicos.</p> <p>O tratamento deve ser interrompido se houver confirmação da SEPR; a decisão do reinício deve ser orientada por uma avaliação de risco-benefício.</p>		

Prognóstico

Fase crônica

Preditores de uma alta taxa de resposta citogenética em pacientes com leucemia mieloide crônica (LMC) Ph + na fase crônica tratados com mesilato de imatinibe incluem:^[40]

- Ausência de blastos no sangue periférico
- Hemoglobina (Hb) >120g/L (12 g/dL)
- Menos de 5% de blastos na medula óssea.

Pacientes com imatinibe que atingem uma resposta molecular maior (MMR) com 18 meses apresentam respostas prolongadas à terapia, com uma sobrevida livre de eventos em 7 anos de aproximadamente 95%.^[41]

Estudos fase 3 de inibidores de tirosina quinase (TKIs) de segunda geração, como o dasatinibe e o nilotinibe, usados como terapia de primeira linha mostram que aproximadamente 80% atingem resposta citogenética completa e 45% resposta molecular maior em 12 meses. As MMRs aumentaram para 70% em pacientes tratados com nilotinibe em 24 meses, contra 45% daqueles tratados com imatinibe.^[34] A sobrevida global em 24 meses foi >97% para pacientes tratados com imatinibe ou nilotinibe.

A taxa de declínio do transcrito BCR-ABL (reação em cadeia da polimerase via transcriptase reversa quantitativa [qRT-PCR]) durante a terapia tem implicações prognósticas (pacientes em que os níveis de transcritos BCR-ABL tinham caído pelo menos 3 log tinham um risco significativamente mais baixo de progressão da doença).[3] [41]

Fase acelerada

Este subtipo de LMC tem um prognóstico pior que a LMC na fase crônica. Um estudo fase 2 de tratamento em fase acelerada com dasatinibe revelou que 65% dos pacientes com doença resistente a imatinibe e 63% dos pacientes com doença intolerante ao imatinibe mostraram uma resposta hematológica maior em 8 meses (acompanhamento mínimo de 8 meses). Setenta e seis por cento de todos os pacientes no grupo de estudo permaneceram livres de progressão da doença.[42]

Pacientes refratários ao imatinibe ou dasatinibe submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

A sobrevida global varia de 50% a 70% após 3 anos com doadores compatíveis, podendo ser menor dependendo da idade e estado de remissão do receptor do transplante.

Crise blástica

O prognóstico para pacientes com crise blástica mieloide e/ou linfóide é desfavorável. Em um estudo fase 2, o dasatinibe induziu uma resposta hematológica maior em 34% dos pacientes com crise blástica mieloide e em 31% dos pacientes com crise blástica linfóide. Respostas citogenéticas importantes foram atingidas em 31% dos pacientes com crise blástica mieloide e em 50% dos pacientes com crise blástica linfóide. Aos 8 meses, a doença não havia progredido em 88% dos pacientes com crise blástica mieloide responsivos e em 46% dos pacientes com crise blástica linfóide.[18]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Chronic myeloid leukaemia

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Suspected cancer: recognition and referral

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Internacional

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Publicado por: World Health Organization

Última publicação em:
2016

América do Norte

Chronic myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia

Publicado por: Association for Molecular Pathology

Última publicação em:
2009

Diretrizes de tratamento

Europa

Chronic myeloid leukaemia

Publicado por: European Society for Medical Oncology

Última publicação em:
2017

Europa

Haematological cancers: improving outcomes

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Dasatinib, nilotinib and imatinib for untreated chronic myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

Dasatinib, nilotinib and high-dose imatinib for treating imatinib-resistant or intolerant chronic myeloid leukaemia

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2016

European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia

Publicado por: European LeukemiaNet

Última publicação em:
2013

América do Norte

Chronic myeloid leukemia

Publicado por: National Comprehensive Cancer Network

Última publicação em:
2018

Recursos online

1. [National Cancer Institute: Cancer Therapy Evaluation Program. Common toxicity criteria: blood/bone marrow \(external link\)](#)
-

Artigos principais

- Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2408-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. Version 1.2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 4):iv41-51. [Texto completo](#)
- Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013 Aug 8;122(6):872-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Talpaz M, Shah N, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Clift RA, Anasetti C. Allografting for chronic myeloid leukemia. *Baillieres Clin Haematol*. 1997 Jun;10(2):319-36. [Resumo](#)
- Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2007 Feb 15;109(4):1782-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med*. 2002 Feb 28;346(9):645-52 [published correction appears in *N Engl J Med*. 2002;346:1923]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Sawyers C. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29;340(17):1330-40. [Resumo](#)
2. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009 Jun;23(6):1054-61. [Resumo](#)
3. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2006 Dec 7;355(23):2408-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
4. Goldman J. ABC of clinical haematology: chronic myeloid leukaemia. *BMJ*. 1997;314:657-60 [published erratum appears in: *BMJ*. 1997 Mar 1;314(7081):657-60]. [Texto completo](#) [Resumo](#)

5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin. 2018 Jan;68(1):7-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer stat facts: leukemia - chronic myeloid leukemia (CML). 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
7. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, et al. The biology of chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 1999 Jul 15;341(3):164-72. [Resumo](#)
8. Jones D, Kamel-Reid S, Bahler D, et al. Laboratory practice guidelines for detecting and reporting BCR-ABL drug resistance mutations in chronic myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia: a report of the Association for Molecular Pathology. J Mol Diagn. 2009 Jan;11(1):4-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Moloney WC. Radiogenic leukemia revisited. Blood. 1987 Oct;70(4):905-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
10. Savage DG, Szydlo RM, Goldman JM. Clinical features at diagnosis in 430 patients with chronic myeloid leukemia seen at a referral center over a 16-year period. Br J Haematol. 1997 Jan;96(1):111-6. [Resumo](#)
11. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology: chronic myeloid leukemia. Version 1.2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
12. Hochhaus A, Saussele S, Rosti G, et al. Chronic myeloid leukemia: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2017;28(suppl 4):iv41-51. [Texto completo](#)
13. Cross NC, Feng L, Chase A, et al. Competitive polymerase chain reaction to estimate the number of BCR-ABL transcripts of chronic myeloid leukemia patients after bone marrow transplantation. Blood. 1993 Sep 15;82(6):1929-36. [Texto completo](#) [Resumo](#)
14. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. Blood. 2016 May 19;127(20):2391-405. [Texto completo](#) [Resumo](#)
15. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. Blood. 2013 Aug 8;122(6):872-84. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. The chronic myeloid leukemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukemias. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukemia Group. Br J Haematol. 1994 Aug;87(4):746-54. [Resumo](#)
17. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. Blood. 2007 Aug 15;110(4):1092-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)

18. Cortes JE, Talpaz M, Giles F, et al. Prognostic significance of cytogenetic clonal evolution in patients with chronic myelogenous leukemia on imatinib mesylate therapy. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3794-800. [Texto completo](#) [Resumo](#)
19. Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow-up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. (ASH Annual Meeting Abstract). 2009;114:1126.
20. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2003 Mar 13;348(11):994-1004. [Texto completo](#) [Resumo](#)
21. 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 Dec 24;114(27):5426-35. [Texto completo](#) [Resumo](#)
22. Kantarjian H, Giles F, Wunderle L, et al. Nilotinib in imatinib-resistant CML and Philadelphia chromosome-positive ALL. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2542-51. [Texto completo](#) [Resumo](#)
23. Shah NP, Kantarjian HM, Kim DW, 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 Jul 1;26(19):3204-12. [Texto completo](#) [Resumo](#)
24. Talpaz M, Shah N, Kantarjian H, et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2006 Jun 15;354(24):2531-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
25. Cortes JE, Kantarjian HM, Brummendorf TH, et al. Safety and efficacy of bosutinib (SKI-606) in chronic phase Philadelphia chromosome-positive CML patients with resistance or intolerance to imatinib. *Blood*. 2011 Oct 27;118(17):4567-76. [Texto completo](#) [Resumo](#)
26. Saglio G, Kim DW, Issaragrisil S, et al. Nilotinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2010 Jun 17;362(24):2251-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Larson RA, Hochhaus A, Hughes TP, et al. Nilotinib vs imatinib in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myeloid leukemia in chronic phase: ENESTnd 3-year follow-up. *Leukemia*. 2012 Oct;26(10):2197-203. [Resumo](#)
28. Cortes JE, Gambacorti-Passerini C, Deininger MW, et al. Bosutinib versus imatinib for newly diagnosed chronic myeloid leukemia: results From the randomized BFORE trial. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 20;36(3):231-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
29. Cortes JE, Kim DW, Pinilla-Ibarz J, et al. A phase 2 trial of ponatinib in Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N Engl J Med*. 2005 May 15;103(10):2099-108. [Texto completo](#) [Resumo](#)
30. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency. Ponatinib (Iclusig®): reports of posterior reversible encephalopathy syndrome. 11 October 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)

31. Horowitz MM, Rowlings PA, Passweg JR. Allogeneic bone marrow transplantation for CML: a report from the International Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplant. 1996 May;17 Suppl 3:S5-6. [Resumo](#)
32. Clift RA, Anasetti C. Allografting for chronic myeloid leukemia. Baillieres Clin Haematol. 1997 Jun;10(2):319-36. [Resumo](#)
33. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. Blood. 2007 Feb 15;109(4):1782-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
34. Kantarjian H, Cortes J, Kim DW, et al. Phase 3 study of dasatinib 140 mg once daily versus 70 mg twice daily in patients with chronic myeloid leukemia in accelerated phase resistant or intolerant to imatinib: 15-month median follow-up. Blood. 2009 Jun 18;113(25):6322-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
35. Kantarjian H, Talpaz M, O'Brien S, et al. Survival benefit with imatinib mesylate therapy in patients with accelerated phase chronic myelogenous leukemia - comparison with historic experience. Cancer. 2005 May 15;103(10):2099-108. [Resumo](#)
36. Cortes JE, Baccarani M, Guilhot F, et al. Phase III, randomized, open-label study of daily imatinib mesylate 400 mg versus 800 mg in patients with newly diagnosed, previously untreated chronic myeloid leukemia in chronic phase using molecular end points: tyrosine kinase inhibitor optimization and selectivity study. J Clin Oncol. 2010 Jan 20;28(3):424-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
37. Baccarani M, Rosti G, Castagnetti F, et al. Comparison of imatinib 400 mg and 800 mg daily in the front-line treatment of high-risk, Philadelphia-positive chronic myeloid leukemia: a European LeukemiaNet Study. Blood. 2009 May 7;113(19):4497-504. [Texto completo](#) [Resumo](#)
38. Preudhomme C, Guilhot J, Nicolini FE, et al. Imatinib plus peginterferon alfa-2a in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med. 2010 Dec 23;363(26):2511-21. [Texto completo](#) [Resumo](#)
39. Cortes J, Lipton JH, Rea D, et al. Phase 2 study of subcutaneous omacetaxine mepesuccinate after TKI failure in patients with chronic-phase CML with T315I mutation. Blood. 2012 Sep 27;120(13):2573-80. [Texto completo](#) [Resumo](#)
40. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. N Engl J Med. 2002 Feb 28;346(9):645-52 [published correction appears in N Engl J Med. 2002;346:1923]. [Texto completo](#) [Resumo](#)
41. Hughes TP, Hochhaus A, Branford S, et al. Long-term prognostic significance of early molecular response to imatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: an analysis from the International Randomized Study of Interferon and ST1571 (IRIS). Blood. 2010 Nov 11;116(19):3758-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
42. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. Blood. 2007 May 15;109(10):4143-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)

43. Brixey AG, Light RW. Pleural effusions due to dasatinib. *Curr Opin Pulm Med*. 2010 Jul;16(4):351-6. [Resumo](#)
44. Moslehi JJ, Deininger M. Tyrosine kinase inhibitor-associated cardiovascular toxicity in chronic myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4210-8. [Resumo](#)
45. Jabbour E, Cortes JE, Kantarjian HM. Suboptimal response to or failure of imatinib treatment for chronic myeloid leukemia: what is the optimal strategy? *Mayo Clin Proc*. 2009 Feb;84(2):161-9. [Resumo](#)
46. Müller MC, Cross NC, Erben P, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009 Nov;23(11):1957-63. [Resumo](#)

Imagens

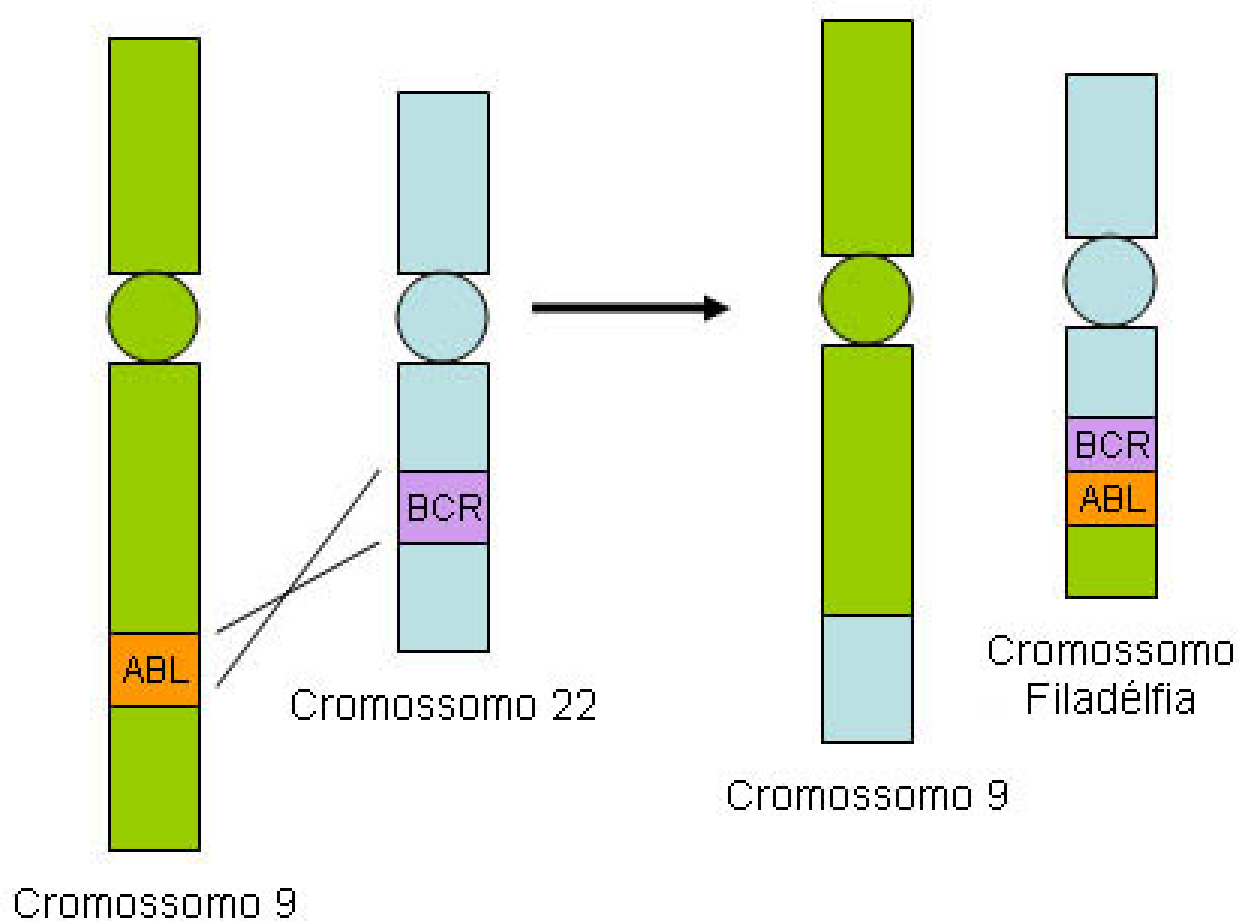


Figura 1: Translocação BCR-ABL

Do acervo do Dr. Han Myint e do Dr. Robert Chen; usado com permissão

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,00
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 30, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Tim Somervaille, PhD, FRCP, FRCPath

Honorary Consultant in Haematology

The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK

DIVULGAÇÕES: TS has received travel support and speaker expenses from Novartis, and has served as a consultant to Novartis for development of drugs for indications other than CML.

// Reconhecimentos:

Dr Tim Somervaille would like to gratefully acknowledge Dr Han Myint and Dr Robert Chen, the previous contributors to this monograph. HM sits on the advisory board of Novartis and Bristol-Myers Squibb, and also does speaking engagements on their behalf. RC declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Rebecca Connor, MD

Chief Fellow

Section of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Wake Forest University Baptist Medical Center, Winston-Salem, NC

DIVULGAÇÕES: RC declares that she has no competing interests.

Richard E. Clark, MA, MD, FRCP, FRCPath

Professor of Haematology

Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK

DIVULGAÇÕES: None disclosed.