

A INCIDÊNCIA DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

Alanny Cristine Dos Santos Pinheiro ¹, Leonardo Guimarães De Andrade¹, Marcelle Rodrigues Machado Raposo¹.

1-Universidade Iguaçu- UNIG

Autor Correspondente:

Leonardo Guimarães De Andrade

E-mail: leonard.gui@hotmail.com

RESUMO

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC), cuja a incidência é um a dois casos para cada 100 mil habitantes por ano, representa de 15% à 20% das diversas leucemias. É uma doença mieloproliferativa crônica, onde a característica é leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia, plaquetas aumentas e a presença do cromossomo Philadelphia (Ph) onde o mesmo é resultado de uma translocação recíproca entre os braços longos dos cromossomos 9q34 e 22q11 dando origem a proteína híbrida BCR-ABL que apresenta uma atividade tirosina quinase. A proteína BCR-ABL é presente em todos os portadores da leucemia mielóide crônica. O neogene transforma a célula hematopoiética normal em células malignas e apresenta uma mieloproliferação contínua que resulta em proliferação celular e inibidores da apoptose. A LMC é um distúrbio progressivo com três fases. O diagnóstico é realizado durante a fase crônica. A fase acelerada é caracterizada pela contagem de leucócitos que respondem à terapia. A crise blástica é caracterizada pela rápida proliferação de células blásticas e pouca resposta à terapia. O transplante de células-tronco hematopoiéticas era a terapia de escolha antes dos inibidores de tirosina quinase que são considerados a primeira linha de tratamento.

Palavras-Chave: Leucemia Mielóide Crônica, Cromossomo Philadelphia, Proteína BCR-ABL, Transplante.

ABSTRATC

Chronic Myeloid Leukemia (CML), whose incidence is one to two cases per 100,000 inhabitants per year, represents 15% to 20% of the various leukemias. It is a chronic myeloproliferative disease characterized by left leukocytosis, splenomegaly, increased platelets and the presence of the Philadelphia (Ph) chromosome where it is the result of a reciprocal translocation between the long arms of chromosomes 9q34 and 22q11 giving rise to A BCR-ABL water protein that exhibits tyrosine kinase activity. BCR-ABL protein is present in all carriers of chronic myeloid leukemia BCR / ABL neogene transforms the normal hematopoietic cell into malignant cells and exhibits a continuous myeloproliferation that results in cell proliferation and inhibitors of apoptosis. CML is a progressive disorder with The diagnosis is usually performed during the chronic phase. The accelerated phase is characterized by counting of leukocytes that are responsive to therapy. The blast crisis phase is characterized by rapid proliferation of blast cells and poor response to therapy. Hematopoietic stem cell transplantation was the therapy of choice prior to tyrosine kinase inhibitors.

Key words: Chronic Myeloid Leukemia, Philadelphia Chromosome, BCR-ABL Protein, Transplant.

1. INTRODUÇÃO

Com base nos estudos do Relatório de Câncer Mundial 2014 da Agência Internacional de Pesquisar sobre o Câncer (Iarc), e da Organização Mundial da Saúde (OMS), é concludente que o câncer é um problema de saúde pública, em especial nos países em desenvolvimento, onde é esperado que, nos próximos anos, a expectativa do câncer nos residentes corresponda a 80% dos mais de 20 milhões de casos novos estimados para 2025 (Agência INTERNACIONAL de Pesquisar sobre o Câncer –Iarc, 2016).

Quando se fala a palavra câncer, faz-se referência a um conjunto de mais de cem tipos de doenças que acometem a população. Diferentemente das doenças infectocontagiosas e das doenças degenerativas em geral, o câncer destaca-se pela formação de um tecido constituído por células autônomas com habilidades e capacidades bem diferentes das que o antecederam. A possibilidade de invasão tecidual e metástase são marcas reconhecidas das neoplasias malignas (JÚNIOR *et al.*, 2014).

A maioria das doenças malignas, independentemente do tipo, aparece como decorrência de uma série de mutações em uma célula progenitora que acarreta na perda do controle do crescimento, diferenciação e apoptose, procedendo em uma transformação maligna. A lista e sequência de transformações frequentemente identificados em certo tipo de câncer parecem variar muito entre doentes diagnosticados com um mesmo tipo de câncer. Com isso faz com que o diagnóstico e prognóstico fundamentados nas irregularidades genéticas sejam complexas para a maior parte das enfermidades malignas, todavia há restrições para este modelo e uma delas é a Leucemia Mielóide Crônica (LMC) na qual uma única mutação é suficiente para causar a transformação leucêmica total. Um grande número de alterações fisiopatológicas é originada pela leucemia, cujo começo pode acontecer dias ou semanas antes do seu diagnóstico. Dentre as quais, destacam-se a anemia, neutropenia, trombocitopenia, febre, sangramentos, dor osteo articular, fadiga e dispneia (GOLDMAN & AUSIELLO, 2005; LOPES, 2009).

Depois de instalada, a doença progride rapidamente, exigindo que o tratamento seja iniciado logo após o diagnóstico e a classificação da leucemia. Logo nessa situação, a terapêutica tem por objetivo destruir as células leucêmicas para que a medula óssea volte a produzir células normais (INCA, 2016).

A Leucemia Mielóide Crônica é uma enfermidade proliferativa do sistema hematopoiético caracterizado por uma superprodução de células da linhagem granulocítica, especialmente de células da linhagem granulocítica, especialmente neutrófilos e ocasionalmente monócitos, resultando em acentuada esplenomegalia e elevada leucometria (KEATING *et al.*, 2005).

Cerca de 90% dos pacientes diagnosticados com LMC apresentam um “marcador” denominado cromossomo Philadelphia (Ph) na maioria das metáfases celulares da medula óssea (NOWELL, 1960). O cromossomo Ph deriva da translocação entre os respectivos braços longos dos cromossomos 9 e 22, t(9;22) (q34;11). Como decorrência desta translocação molecular, decorre uma fusão originando o gene BCR-ABL que codifica uma proteína constitutivamente ativa, a tirosina quinase BCR-ABL (DRUKER *et al.*, 2007; CORTES *et al.*, 2009).

O neogene BCR/ABL transforma a célula malignas e apresenta uma mieloproliferação continua que resulta em proliferação, alteração da adesão celular progenitora às células estromais e à matriz extracelular, conferindo resistência à apoptose celular independente de agentes indutores (MONTENEGRO *et al.*, 2008).

Sob o ponto de vista epidemiológico, a LMC 15% de todas as leucemias e ocorre entre um a dois casos para cada 100 mil habitantes/ano. A mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos. Nos últimos anos, ocorreu uma diminuição do número pacientes com idade superior a 60 anos, provavelmente porque muitos dos relatos da literatura são estudos clínicos onde ocorre uma exclusão dos pacientes mais idosos (BORTOLHEIRO & CHIATTONE, 2008).

As tirosino quinase tornaram-se um foco importante no desenvolvimento de drogas alvo em Oncologia. A primeira molécula a efetivamente demonstrar o potencial dos inibidores de tirosina quinase (ITK) foi o Mesilato de Imatinibe (MI) que tem como alvo o BCR-ABL e C-KIT, entre outras (FERREIRA & ROCHA, 2010).

O marcador C-KIT (CD117) é um importante sinalizador da parte superficial da célula que é utilizado para identificar determinados tipos de células hematopoiéticas oriunda da medula óssea. (LEONG *et al.*, 2008). O marcador é um receptor tirosino quinase tipo III, que quando ativado forma um dímero. Este dímero possui atividade tirosino quinase intrínseca, uma vez ativo promoverá fosforilação e consequente ativação de moléculas de transdução. O receptor tirosino quinase C-KIT é expresso em células estaminais hematopoiéticas e que origina outras em vários tecidos não-hematopoiéticos. No sistema hematopoiético, C-KIT é essencial para a proliferação, sobrevivência e diferenciação (EDLING & HALLBERG, 2007).

O surgimento do inibidor da tirosino quinase Mesilato de Imatinibe, representou um grande progresso, uma vez que provocar altas taxas de resposta citogenética e molecular. Essa medicação foi revolucionária, pois tornou as práticas tidas como modelo antigas. Apesar do transplante de medula óssea (TMO) ser o único tratamento capaz de promover a cura da doença, a sua indicação foi reduzida consideravelmente como terapêutica de primeira linha após o MI. Atualmente, há um consenso universal na utilização do MI como primeira linha (SOUZA & PAGNANO, 2004).

Como o passar do tempo foi notado que alguns portadores da leucemia mieliode crônica eram resistente ao tratamento de escolha então novas moléculas de inibidores da enzima tirosino quinase foram sintetizadas do BCR/ABL e que é indicado para o tratamento de segunda linha para as fases crônicas e aceleradas que são: o Dasatinibe e o Nilotinibe (BRASIL, 2013)

2. DESENVOLVIMENTO

A palavra câncer, tem origem do grego *karkinos* (caranguejo), significa segundo o Michaelis Moderno Dicionário da Língua Portuguesa, neoplasia, um novo tecido que destrói as partes onde se desenvolve, tornando-lhes o lugar e tendendo a se generalizar. Sinônimo de doença devastadora e que traz grande sofrimento (JÚNIOR *et al.*, 2014).

Historicamente, Fósseis de até 8.000 a.C. acometidos por tumores ósseos (osteossarcomas) puderam ser identificados, tanto em animais como em humanos. Ossos com lesões líticas e fraturas patológicas da mesma forma fazem parte de achados da pré-história, o que comprovar que o câncer não é uma doença exclusiva da era atual (JÚNIOR *et al.*, 2014).

Hipócrates, o pai da medicina, que viveu entre 460 e 377 a.C., utilizou pela primeira vez a palavra câncer ao retratar tumorações que pareciam invadir os tecidos vizinhos de modo parecido com patas de um crustáceo. O aspecto de “caranguejo” dos abscessos chamou a sua atenção (BARRACA FF *et al.*, 2000).

Câncer é o nome dado a um conjunto de mais de 100 doenças que têm em comum o crescimento desordenado maligno de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se (metástase) para outras regiões do corpo. Dividindo-se rapidamente, estas células tendem a ser muito agressivas e sem controle, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) (INCA, 2016).

De todos os casos, 80% a 90% dos cânceres estão associados a fatores ambientais. Alguns deles são bem conhecidos: o cigarro pode causar câncer de pulmão, a exposição excessiva ao sol pode causar câncer de pele, e alguns vírus podem causar leucemia. Outros estão em estudo, como alguns componentes dos alimentos que ingerimos, e muitos são ainda completamente desconhecidos (INCA, 2016).

Os fatores de risco ambientais de câncer são denominados cancerígenos ou carcinógenos. Esses fatores atuam alterando a estrutura genética (DNA) das células (INCA, 2016).

No Brasil é a segunda causa de morte por doença, apenas superada pelas enfermidades cardiovasculares (JÚNIOR *et al.*, 2014). A incidência do câncer, é significativa quando confrontada a valores internacionais, também expõe um perfil próprio, diferente do observado em outros países. Constata-se, por exemplo, a existência concomitante de tumores típicos das áreas pouco desenvolvidas, com aqueles de elevada incidência em países desenvolvidos, fruto da coexistência de fatores de risco clássicos e

modernos, aos quais a população brasileira se encontra exposta (PARKIN & MUIR, 1992).

As alterações que originam as doenças oncológicas podem ocorrer em genes especiais chamados de proto-oncogenes, que a princípio são inertes em células normais. Quando ativados, os proto-oncogenes transformam-se em oncogenes que são responsáveis pela neoplasia (SPENCE & JONHSTON, 1996).

Estas células diferentes são, classificadas como cancerosas e no caso das leucêmias como clone leucêmico. Os proto-oncogenes são genes que operam no controle positivo adequando a divisão celular, apoptose e diferenciação celular e que por meio de alterações genéticas podem transformar-se em oncogenes. Eles também são responsáveis por codificar fatores de crescimento, receptores de membrana e proteínas de ligação ao DNA. Já os genes mutados são responsáveis por transformar as células normais em leucêmicas. As células modificadas passam então a agir de forma diferente das normais, multiplicando-se de modo descontrolado e conseqüentemente chegando a outros órgãos do organismo, distante do local de origem, constituindo as metástases (SPENCE & JONHSTON, 1996).

O Instituto Nacional de Câncer (Inca) publicou uma tabela com as estimativas de novos casos para o ano de 2016.

TABELA 1: Estimativas para o ano de 2016 das taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.

Tabela 1: Estimativa dos Casos Novos*

Localização Primária da Neoplasia Maligna	Homens				Mulheres			
	Estados		Capitais		Estados		Capitais	
	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta	Casos	Taxa Bruta
Próstata	61.200	61,82	14.480	64,93	-	-	-	-
Mama Feminina	-	-	-	-	57.960	56,20	18.970	79,37
Colo do Útero	-	-	-	-	16.340	15,85	4.520	19,07
Traqueia, Brônquio e Pulmão	17.330	17,49	4.430	20,59	10.890	10,54	3.230	13,49

Cólon e Reto	16.660	16,84	5.580	25,80	17.620	17,10	6.230	25,95
Estômago	12.920	13,04	3.140	14,54	7.600	7,37	2.180	9,07
Cavidade Oral	11.140	11,27	2.810	12,95	4.350	4,21	1.230	5,04
Laringe	6.360	6,43	1.590	7,50	990	0,94	320	0,97
Bexiga	7.200	7,26	2.110	9,79	2.470	2,39	830	3,21
Esôfago	7.950	8,04	1.450	6,75	2.860	2,76	610	2,27
Ovário	-	-	-	-	6.150	5,95	2.150	8,92
Linfoma de Hodgkin	1.460	1,46	460	1,74	1.010	0,93	400	1,33
Linfoma não Hodgkin	5.210	5,27	1.560	7,15	5.030	4,88	1.670	7,02
Glândula Tireoide	1.090	1,08	350	1,27	5.870	5,70	1.800	7,46
Sistema Nervoso Central	5.440	5,50	1.290	5,86	4.830	4,68	1.260	5,20
Leucemias	5.540	5,63	1.370	6,38	4.530	4,38	1.180	4,88
Corpo do Útero	-	-	-	-	6.950	6,74	2.530	10,47
Pele Melanoma	3.000	3,03	840	3,86	2.670	2,59	740	2,96
Outras Localizações	51.850	52,38	11.940	55,45	47.840	46,36	11.850	49,33
Subtotal	214.350	216,48	53.400	245,63	205.960	199,57	61.700	257,55
Pele não Melanoma	80.850	81,66	17.340	80,90	94.910	91,98	21.750	91,65
Todas as Neoplasias	295.200	298,13	70.740	326,51	300.870	291,54	83.450	348,99

*Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: Ministério da Saúde- Inca 2016

3. METODOLOGIA

Para a elaboração da presente revisão bibliográfica as seguintes etapas foram percorridas: introdução e objetivos, estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão de artigos, definição das informações a serem extraídas dos artigos selecionados, fundamentação teórica e por fim as considerações finais do trabalho denotado.

As informações foram retiradas de bases de dados bibliográficos, pesquisados no site do Ministério da Saúde, nos bancos de dados Medline/PubMed, Scielo, Scirus, e Science Direct e Portaria Nº 1.219, de 4 de novembro de 2013/MS.

Trabalhos foram selecionados e os critérios de inclusão dos artigos definidos, inicialmente, para a presente revisão bibliográfica foram: artigos publicados em português e línguas estrangeiras com os resumos disponíveis nas bases de dados selecionadas, no período compreendido entre 1986 – 2017; artigos publicados onde a metodologia adotada permitisse obter evidências fortes que retratassem procedimentos, tratamentos, intervenções ou diretrizes, na Evolução da Leucemia Mielóide Crônica frente à terapia com Inibidores de Tirosina quinase.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A procura pelo tratamento individualizado e com o menor risco de efeitos indesejáveis ou colaterais sempre foi uma meta dos médicos e farmacêuticos. Com isso têm sido pesquisadas novas formulações farmacêuticas com o intuito de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade dos medicamentos, como é o caso dos inibidores de tirosina quinase em relação a neoplasia. Entretanto os estudos dirigidos com abordagem genética de doentes foram poucos explorados. A descrição da sequência completa do genoma humano trouxe perspectivas de aplicações potenciais das informações do genoma, transcriptoma e proteoma para o estudo de novas moléculas terapêuticas e da possibilidade, em um futuro breve, de uso da medicação individualizada. Atualmente tem-se estudados novos inibidores da tirosina quinase do BCR-ABL, para que combatam a mutação de genes como o T315I, tais estudos são para descobrir inibidores de terceira linha e com isso poderemos até achar a cura da leucemia. Mas para que isso aconteça é necessário bastante estudos minuciosos para que não ocorra nenhuma sequela em indivíduos que venham a tomar esses inibidores de terceira linha para tal enfermidade. Proponhamos sim achar a cura por completa dessas mutações de genes que são resistentes as medicações atuais, isto é, aos inibidores de tirosina quinase de primeira e segunda linha. Para que isso tudo ocorra em um futuro próximo, precisamos aprofundar mais as nossas pesquisas e estudos nos inibidores de tirosina quinase, sendo esses inibidores que podem ser a chave da cura para a leucemia.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AGÊNCIA INTERNACIONAL de Pesquisa sobre o Câncer- IARC-2010.

BARACA FF *et al.* **Cancerologia atual: um enfoque multidisciplinar**. São Paulo: Roca, 2000. P3-10

DRUKER, B. J.; *et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med**. 355(23):2408-17, 2006. Comment in: **N Engl J Med**. 356 (17):1780; author reply 1780, 2007.

EDLING, C. E.; HALLBERG, B. "c-Kit--a hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase". *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 39 (11): 1995–8, 2007.

FERREIRA, C. G.; ROCHA, J. C. **Oncologia molecular**. ed. 2. Editora Atheneu, São Paulo, 2010.

GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de Farmacologia. A base fisiopatológica da farmacoterapia**. Guanabara Koogan, 3ª edição, 2009.

HÉZIO JADIR FERNANDES JÚNIOR, GELSON BATOCCHIO E MARIA DO SOCORRO NÓBREGA LESSA- **Dissecando e desmitificando o câncer: câncer-uma visão multiprofissional**, 2ª edição, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (Brasil). **Estimativa 2010**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2016.

KEATING, M. J; KANTARJIAN, H. **LEUCEMIAS CRÔNICAS**. IN: GOLDMAN, L.; AUSIELLO, D. (Org.). *Cecil: tratado de medicina interna*. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005. P.1331-1336.

LEONG, K. G.; WANG, B. E.; JOHNSON, L.; GAO, W. Q. "Geração de próstata a partir de uma única célula-tronco adulta" *Nature* 456 (7223): 804-8. Outubro, 2008.

PARKIN, D. M.; MUIR, C. S. **Cancer incidence in five continents. Comparability and quality of data**. *IARC Sci Publ.* 120:45-173, 1992.

PORTARIA Nº 1.219, DE 4 DE NOVEMBRO DE 2013, Ministério da Saúde.

SOUZA, C. A.; PAGNANO, K. **Os desafios no tratamento da leucemia mielóide crônica na era do mesilato de imatinibe.** Rev. Bras. Hematol. Hemoter, v. 26, n. 4, p. 282-284, 2004.

SPENCE, R. A. J.; JONHSTON, P. G. Em Oncology; Jonhston, P. G. ed; Oxford University Press: Oxford, Chabner, B. A.; Longo, D. L. **Em Cancer chemotherapy and biotherapy**; 2a. ed., Lippincott-Raven: Filadélfia, , 2001.

TERESA CRISTINA BORTOLHEIRO, CARLOS S. CHIATTONE. **Leucemia mielóide crônica : historia natural e classificação**, 2008.

VANDERLEIA DA S. MONTENEGRO, VERA MARIA VALPORTO O. DOS SANTOS, MELISSA VEITH. **Análise citogenítica na leucemia mielóide crônica**, 2008.