

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS**

**ESTIMATIVA DO NÚMERO DE AFETADOS E MANEJO DA
LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO ESTADO DO
RIO GRANDE DO SUL, BRASIL**

KÁTIA FASSINA

**Orientadora:
Profa. Dra. Lucia Mariano da Rocha Silla**

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre, 2003

AGRADECIMENTOS

- A UFRGS, ao HCPA, ao Programa de Pós-Graduação em Medicina - Clínica Médica, seu corpo docente e administrativo por seu ensino.
- Às entidades financiadoras Capes e HEMOAMIGOS-HCPA, pelo investimento que fazem na pesquisa.
- Ao pessoal médico e administrativo do Serviço de Hematologia Clínica do HCPA.
- À Secretária do Serviço de Hematologia do HCPA Neusa Layder por seu carinho e paciência.
- Ao meu amigo Marcelo Capra, pela ajuda contínua e por estar sempre disposto a ouvir minhas lamentações.
- A Micheli Capra, pela ajuda na revisão de prontuários.
- Aos Drs. Marco Antônio Winckler, Mário Sérgio Fernandes e Mariza Schaan, pelas palavras de estímulo.

Agradeço não apenas a meus amigos dos dias felizes, mas a todos que sempre ficaram a meu lado nos bons e nos maus tempos.

Kátia

AGRADECIMENTO ESPECIAL

- A Prof^ª. Lúcia Mariano da Rocha Silla, sempre disponível e pronta a dar conselhos sábios.
- A minha família: pai, mãe, Adri e André, Sandra e Felipe, e a vovó Santa.
- Ao mais amado deste mundo, Wilson Kanitz, pelo empurrãozinho contínuo na reta final e ao mais amado do mundo animal, Gui.

*“Nunca sabemos o quanto nossos pais
nos amaram até nos tornarmos pais”*

Henry Ward Beecher

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
INTRODUÇÃO	7
REVISÃO DA LITERATURA	9
1 O sistema hematopoético e a transformação leucêmica	9
2 Citogenética	16
3 Leucemia Mielóide Crônica	17
OBJETIVOS	26
CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	27
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ARTIGO CIENTÍFICO EM INGLÊS.....	36
ARTIGO CIENTÍFICO EM PORTUGUÊS.....	55

LISTA DE ABREVIATURAS

ABL	Gene ABL
APC	Células apresentadoras de antígenos
Ara C	citossina arabinosídeo ou citarabina
BCR	Região de agrupamentos de pontos de quebra (<i>breakpoint cluster region</i>)
BCR/ABL	Fusão dos genes BCR e ABL
CD	Antígeno marcador de superfície (<i>Cluster of differentiation</i>)
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DMR	Doença residual mínima
HLA	Antígenos leucocitários humanos
HSC	Célula tronco hematopoiética (<i>hematopoietic stem cell</i>)
INF α	Interferon alfa
kD	kiloDaltons
LMC	Leucemia mielóide crônica
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
m-BCR	Região secundária de pontos de quebra (<i>Minor breakpoint cluster region</i>)
M-BCR	Região principal de pontos de quebra (<i>Major breakpoint cluster region</i>)
μ -BCR	Região micro de pontos de quebra (<i>Micro breakpoint cluster region</i>)
NK	Células <i>Natural Killer</i>
Ph	Cromossomo Philadelphia
p190	Proteína de peso molecular 190kD
p210	Proteína de peso molecular 210kD
STI571	Mesilato de imatinibe (Glivec®)
TMO	Transplante de medula óssea
PCR	Reação da polimerase em cadeia
TK	Tirosina quinase

LISTA DE FIGURAS

- Fig. 1. Hematopoese.** Células-tronco hematopoiéticas e progenitoras: células-tronco pluripotentes da medula óssea e origem das linhagens celulares. Modificado de Hoffbrand & Pettit (2001). 11
- Fig. 2. Esquema simplificado do cromossomo Philadelphia e da fusão BCR-ABL.** A translocação recíproca t(9;22)(q34;q11) origina o cromossomo Philadelphia. A translocação leva à fusão de uma porção do gene BCR, localizado no cromossomo 22, com o segmento do gene ABL, no cromossomo 9. Modificado de Kalidas et al. (2001). 19
- Fig. 3. Estrutura das proteínas BCR-ABL.** O tamanho das proteínas depende do tamanho da seqüência BCR que é retida. O tamanho da seqüência ABL é sempre o mesmo. TK= Tirosina kinase. Modificado de Sawyers (1999). 19

INTRODUÇÃO

Leucemias são neoplasias de origem hematopoética que, se não tratadas, levam invariavelmente à morte. De acordo com a linhagem e com o momento da diferenciação no qual determinada célula hematopoética sofre transformação neoplásica, as leucemias serão linfóides ou mielóides e agudas ou crônicas, respectivamente. Os avanços no conhecimento de marcadores celulares e de alterações cromossômicas específicas tornaram possível confirmar a impressão de Virchow, em 1845, de que as leucemias eram um grupo heterogêneo de doenças das células brancas. Hoje se sabe que entre os grandes grupos (linfóide ou mielóide, agudo ou crônico) existem inúmeros subtipos, cada qual com a sua história natural e resposta terapêutica características. Em cada 100.000 pessoas, 13 desenvolvem leucemia (qualquer tipo) a cada ano nos Estados Unidos.

No Brasil, as leucemias coletivamente representaram, em 1994, 3,85% dos óbitos por câncer (Instituto Nacional do Câncer, 1997). Em 1997, levantamento da Secretaria da Saúde aferiu 383 óbitos causados por leucemias no Rio Grande do Sul, sem especificar subtipo, sendo 124 destes residentes na região metropolitana (Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul, 1998).

A leucemia mielóide crônica (LMC) é principalmente uma doença de adultos, com uma incidência anual de aproximadamente 1,4:100.000, nos Estados Unidos (Champlin & Golde, 1985; Kantarjian et al., 1988). Há um aumento na frequência com a idade, com pico de incidência em torno dos 53 anos, atingindo mais frequentemente homens que mulheres (3:2) (Report of the Medical Research

Council's,1968; Moloney,1977; Brincker,1982; Baranowsky & Myers,1986; National Cancer Institute,1997). É incomum na infância, sendo responsável por menos de 5% de todas as leucemias nessa faixa etária (Rowe & Lichtman,1984). Possui etiologia desconhecida na maioria dos casos, mas pode ocorrer após exposição à radiação. Outros fatores ambientais não foram documentados (Champlin & Golde,1985).

A LMC constitui uma entidade clínica potencialmente curável, de diagnóstico elaborado, tratamento oneroso e intensivo, sobre a qual não existem dados sistemáticos no estado ou no país. Os dados disponíveis referem-se à mortalidade das leucemias em geral, extraídos dos registros de óbitos, os quais apresentam a importante limitação da qualidade de seu preenchimento, reconhecidamente pobre.

Sendo assim, o levantamento de dados sobre a leucemia mielóide crônica baseado em registros dos centros de referência justifica-se para estimar a prevalência da doença no RS, observar as características destes pacientes e o acesso aos tratamentos disponíveis e implementar um sistema de monitorização contínua e de colaboração entre os centros de referência, visando a qualificação da assistência. Tais dados são também importantes para o planejamento de ações em saúde, uniformização de condutas entre os diferentes serviços (adequadas à realidade local) além de facilitar o acesso a centros regionais com recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, diminuindo o número de encaminhamentos para a capital, o que constitui grande custo social e econômico para as famílias e para o sistema público de saúde.

REVISÃO DA LITERATURA

1 O sistema hematopoético e a transformação leucêmica

O sangue contém diferentes tipos de células. Cada um destes tipos é morfológicamente distinto e apresenta funções biológicas específicas. Apesar das marcadas diferenças morfológicas e funcionais, fortes evidências indicam uma origem comum, a partir da célula precursora hematopoética. Tal célula apresenta a capacidade de auto-renovação, além de originar precursores de todas as séries que, em um processo de amadurecimento, formarão os diferentes tipos de células sangüíneas (Bondurant & Koury, 1999).

O processo de produção, amadurecimento e liberação destas células para exercerem suas funções biológicas no sangue periférico, a partir do precursor hematopoético, denomina-se hematopoese (Emerson, 1991). Tal fenômeno inicia-se na vida intra-uterina por volta da sexta ou oitava semana, no saco vitelino e, no adulto, ocorre principalmente na medula óssea, cavidade existente no interior dos ossos, onde a célula progenitora encontra o microambiente necessário para se desenvolver. A hematopoese é um processo contínuo, dada a sobrevivência curta da maioria dos tipos celulares sangüíneos. Assim, os granulócitos sobrevivem apenas horas, as plaquetas alguns dias e alguns tipos de linfócitos podem sobreviver por meses. Portanto, é necessário um sistema em que, à medida que as células antigas são eliminadas, células novas, funcionantes, venham substituí-las. Tal processo é finamente regulado, de modo que as contagens de cada elemento permaneçam relativamente constantes. Para cada linhagem celular existem

fatores específicos que promovem a produção e amadurecimento de acordo com as necessidades, bem como fatores menos específicos, que atuam nas etapas mais precoces da diferenciação, quando o precursor não está comprometido com uma linhagem determinada. Uma das alternativas aceitas para explicar que o *pool* de células tronco seja mantido durante a vida e ao mesmo tempo haja a geração contínua de células sanguíneas, é a de que células tronco se dividem de maneira assimétrica. Neste contexto, uma das células filhas abandona definitivamente o *pool* quiescente e entra em processo de diferenciação enquanto que a outra retorna imediatamente para o estado quiescente G₀, repondo a célula mãe. A transição desta célula primitiva a células funcionais ocorre através de vários estágios intermediários, caracterizados pela progressiva perda da capacidade de auto-renovação e restrição à determinada linhagem; a cada divisão, a célula progenitora resultante torna-se mais comprometida e restrita a uma linhagem hematopoética específica (Fig. 1).

Existem duas linhagens celulares principais: a **linfóide** e a **mielóide** (Hoffman,1995).

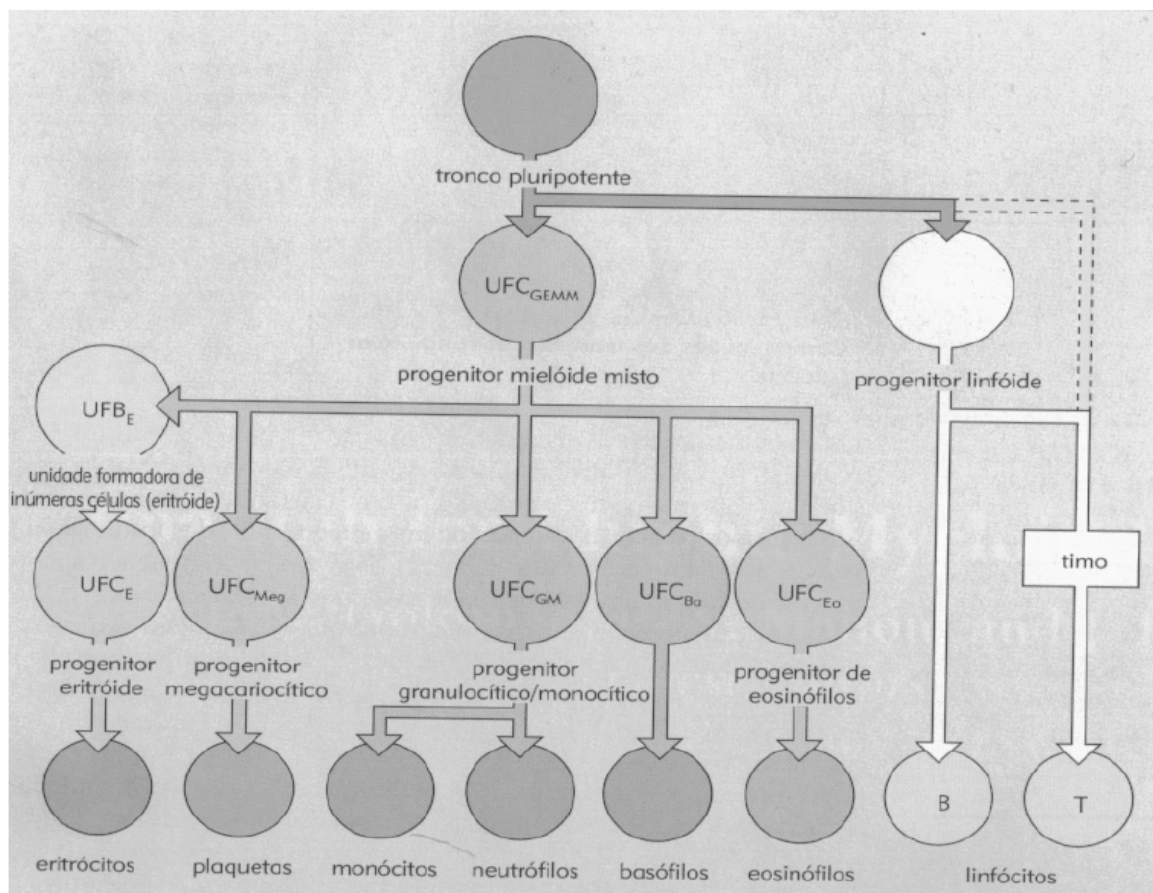


Fig. 1 – Hematopoese. Células-tronco hematopoéticas e progenitoras: células-tronco pluripotentes da medula óssea e origem das linhagens celulares. UFC, unidade formadora de colônias; GEMM, granulócito-eritróide-monócito-megacariócito; E, eritróide; Meg, megacariócito; GM, granulócito-monócito; E, eosinófilo; Ba, basófilo; UFC_E, unidade formadora de inúmeras células. Modificado de Hoffbrand & Pettit (2001).

Os progenitores **mielóides** originam os seguintes tipos celulares:

- Eritrócitos ou hemácias: conhecidos também como glóbulos vermelhos, contêm hemoglobina; são células anucleadas cuja função principal é transporte de oxigênio e nutrientes para todo o organismo.
- Granulócitos:
 - Neutrófilos: são os leucócitos mais abundantes correspondendo a 70–80% do total de granulócitos polimorfonucleares, e têm vida curta (de horas a

dias). São importantes no processo de defesa contra agentes extracelulares, fagocitando antígenos.

- Eosinófilos: constituem 1 a 3% dos leucócitos, são semelhantes morfológica e funcionalmente aos neutrófilos; suas funções principais são mediar processos alérgicos e a defesa inespecífica, ao secretar grânulos que fazem combate a parasitas como os helmintos.
- Basófilos/Mastócitos: constituem menos do 1% dos leucócitos; são encontrados em pequeno número na circulação sanguínea, sendo freqüentemente localizados nos tecidos. Apresentam grandes quantidades de substâncias envolvidas em reações de hipersensibilidade imediata tais como histaminas, serotonina e heparina.
- Monócitos/Macrófagos: Os monócitos são células mononucleares que entram no sangue periférico, migram ao local de ação nos tecidos e sofrem modificação morfológica e metabólica transformando-se em macrófagos, células apresentadoras de antígenos (APC); desempenham várias funções como citotoxicidade, secreção de citocinas, quimiotaxia, fagocitose, e pinocitose.
- Megacariócitos: são grandes células cujo volume citoplasmático chega a ser 16 vezes maior que o de células normais; são deste citoplasma que se originam as plaquetas, que desempenham importante papel na coagulação sanguínea.

Os linfócitos são células capazes de reconhecer e distinguir especificamente diferentes determinantes antagônicos. Encontramos, nos adultos, em torno de um bilhão de linfócitos, o que equivale a 2% do peso corporal. Os progenitores **linfóides** originarão os seguintes tipos celulares:

- Linfócitos B: representam em torno de 5-15% do total de linfócitos circulantes e diferenciam-se em plasmócitos, que produzem imunoglobulinas (anticorpos), participando da imunidade humoral. Seu amadurecimento ocorre na própria medula óssea. Na ausência de estímulo antigênico, os linfócitos B maduros morrem por apoptose.
- Linfócitos T: são células relacionadas com a imunidade celular participando da resposta imune do hospedeiro contra microorganismos de multiplicação intracelular e na produção de citocinas que regulam o sistema imunológico como um todo. As células precursoras $CD34^+CD7^+$ derivadas da célula tronco, migram para o timo, onde se diferenciam em linfócitos T maduros. Podem ser divididos em duas populações: T auxiliares (*helper T*, T_H) $CD4^+$ e T citotóxicos (T_C) $CD8^+$.
- Células *Natural Killer* (NK): Esta é a terceira população de linfócitos (não representada na Figura 1), representando de 15 a 20% dos linfócitos sangüíneos. Sua principal função está na imunidade inata ou inespecífica, já que apresentam a característica de mediar citotoxicidade espontânea, sem sensibilização prévia, contra diversas células alvo tumorais ou infectadas por vírus, poupando células próprias normais e regulando funções do sistema imunológico e hematopoético (Silla et al.,1996).

A **leucemogênese** é o processo patogênico que leva ao desenvolvimento da leucemia, uma neoplasia de proliferação clonal que representa sempre a progênie de uma única célula (Butturini,1990; Raskind,1987). O processo se caracteriza por uma proliferação neoplásica de determinada célula progenitora. A célula torna-se assim insensível a estímulos regulatórios, dando origem a um

clone com capacidade de replicação incontrolável, levando a um acúmulo exagerado de células (Hugles & Goldman,1991; Raí,1991). Esta transformação maligna pode ocorrer em qualquer momento ou em qualquer uma das rotas de diferenciação da célula hematopoética. A leucemogênese está relacionada, em parte, com herança e fatores ambientais específicos e é um processo que requer vários eventos patogênicos. Discute-se muito o momento em que ocorre a transformação da célula normal em célula neoplásica. O modelo mais comumente aceito é aquele que postula que a transformação neoplásica ocorre apenas na célula primordial (*stem cell*) (McCulloch,1983; Raskind e Fialkow,1987).

As **leucemias** são um grupo de neoplasias bastante heterogêneas biologicamente, apesar de apresentarem características clínicas semelhantes entre si. A origem a partir de linhagens celulares diferentes resulta em comportamento biológico específico. Anormalidades citogenéticas específicas estão relacionadas ou mesmo associadas a subtipos definidos de leucemias assim como a seu prognóstico. Com anticorpos monoclonais se reconhecem os marcadores de superfície dos diferentes leucócitos, identificando-se assim a linhagem e o ponto de diferenciação das células leucêmicas, permitindo o diagnóstico e tratamento corretos.

A leucemia será **linfóide** ou **mielóide crônica** quando as células maduras com graus variados de defeitos funcionais se infiltram e se acumulam por todo o organismo; tem um curso lento de progressão até o surgimento da fase avançada, quando interfere no funcionamento dos órgãos e leva o indivíduo à morte. A leucemia será **linfóide** ou **mielóide aguda** quando o evento leucemogênico der origem a uma célula nova (blasto) com uma capacidade limitada de amadurecer

ou mesmo incapaz de diferenciação. Desta forma, a proliferação do clone imaturo não funcional acaba inibindo e/ou substituindo o tecido hematopoético normal e a ausência de efetores imunes, hemácias e plaquetas causa a morte do indivíduo antes que ocorra infiltração expressiva dos demais órgãos.

2 Citogenética das neoplasias

O câncer parece ocorrer devido a mutações somáticas adquiridas, algumas vezes associadas a mutações predisponentes herdadas (Barnett & Eaves, 1996). O estudo das alterações citogenéticas acoplado a técnicas de biologia molecular permitiu que se associassem deleções, translocações e inversões cromossômicas à perda, modificação ou fusão de genes que codificam proteínas regulatórias da divisão celular.

As células malignas de muitos pacientes com neoplasia hematológica apresentam anormalidades cromossômicas adquiridas. Em alguns casos, anormalidades citogenéticas específicas estão relacionadas ou mesmo associadas a subtipos definidos de leucemia. A detecção de uma anormalidade específica é extremamente útil no diagnóstico da leucemia e o seu estudo tem contribuído significativamente para a compreensão de sua patogenia.

3 Leucemia mielóide crônica (LMC)

A LMC é uma doença mieloproliferativa clonal, que resulta na transformação neoplásica das células tronco pluripotenciais e que se caracteriza por uma hiperproliferação da série granulocítica. A capacidade proliferativa da célula progenitora neoplásica não é adequadamente controlada, ocorrendo inicialmente hematopoese excessiva. A célula neoplásica detém a capacidade de diferenciação, e, por isso, há um aumento no número de células no sangue e na medula óssea. A célula neoplásica diferenciada praticamente não apresenta anormalidades morfológicas e funcionais (Larson & Wolff, 1999), apesar de ser genomicamente instável (Kantarjian, 2001).

A LMC é responsável por aproximadamente 20% de todos os casos de leucemia nos países ocidentais, e sua incidência nos Estados Unidos é de aproximadamente 1,4/100.000, com mortalidade anual de 1/100.000 (Barnett & Eaves, 1996; Kantarjian et al., 1988; Lee, 2000). O pico de incidência ocorre entre a quinta e a sexta décadas de vida, com leve predominância em homens (3:2) (Report of the Medical Research Council's, 1968; Maloney, 1977). Os achados clínicos são semelhantes em ambos os sexos, mas há evidências indicando melhor sobrevida em mulheres que em homens (Mazza, 1995). O aumento da incidência da LMC em alguns grupos de indivíduos expostos a quantidades excessivas de radiação ionizante parece ser um fator de maior importância na gênese da LMC (Cronkite, 1987; Doll & Smith, 1968).

É uma doença de etiologia não definida, mas que está associada a uma desordem molecular definida pelo gene BCR/ABL e seus produtos. A LMC foi a

primeira doença humana na qual uma anomalia cromossômica específica foi associada a uma neoplasia: o cromossomo Philadelphia (Ph) (Nowell & Hungerford, 1960; Rowley, 1973; Barnett & Eaves, 1996). Essa alteração genética específica é essencial ao diagnóstico da doença. O cromossomo Ph é observado em 95% dos casos de LMC, em 20–30% de leucemia linfoblástica aguda nos adultos (LLA) e em 2–10% de LLA em crianças. Trata-se de uma translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22, que gera um cromossomo 22 encurtado (22q-, ou cromossomo Ph) e um cromossomo 9 alongado (9q+)(Fig. 2)(Nowell & Hungerford, 1960; Rowley, 1973; Heisterkamp et al., 1983). Foi demonstrado que o ponto de quebra (*breakpoint*) no cromossomo 9 está localizado entre o primeiro e o segundo introns do gene ABL. O BCR, ou região de agrupamento de pontos de quebra (*breakpoint cluster region*), é identificado numa região no cromossomo 22, com uma amplitude de 135 kD que inclui 23 exons. Diferentes proteínas do BCR de várias células humanas podem ser identificadas, com tamanhos de 83 a 190 kD (Collins et al., 1987; Li et al., 1989). O ponto de quebra do cromossomo 22 (22q-) envolve 3 regiões de *clusters*, designados M-BCR (*major breakpoint cluster region*), m-BCR (*minor breakpoint cluster region*) e μ -BCR (*micro breakpoint cluster region*) (Groffen et al., 1984).

O gene c-ABL está localizado perto da extremidade do braço longo do cromossomo 9 homólogo. A fusão molecular que resulta no gene híbrido humano BCR/ABL envolve a mudança da maior parte do proto-oncogene c-ABL do cromossomo 9 para o cromossomo 22. Esta fusão dá origem à formação de dois novos genes quiméricos: o gene BCR/ABL no cromossomo Ph (Fig.2) e o gene ABL/BCR no braço longo do cromossomo 9 (9q+).

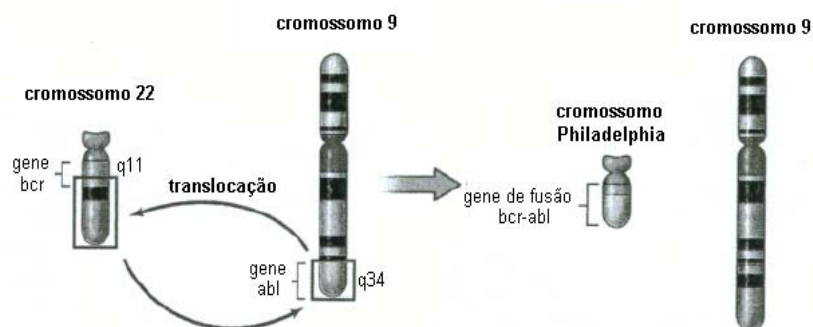


Fig. 2. Esquema simplificado do cromossomo Philadelphia e da fusão BCR-ABL. A translocação recíproca t(9;22)(q34;q11) origina o cromossomo Philadelphia. A translocação leva à fusão de uma porção do gene BCR, localizado no cromossomo 22, com o segmento do gene ABL, no cromossomo 9. Modificado de Kalidas et al. (2001).

Dependendo do sítio onde ocorre o ponto de quebra no gene BCR, a proteína de fusão pode variar em tamanho desde 190 kD até 230 kD (Fig.3). A p190^{BCR/ABL} é o produto do gene híbrido resultante da junção do primeiro exon do BCR com o gene ABL, que translocada para este ponto apresenta a atividade tirosinoquinase grandemente aumentada em relação à p210^{BCR/ABL}, o que está correlacionado com seu maior poder transformante e sua associação com formas agudas de leucemias (Lugo et al.,1990).

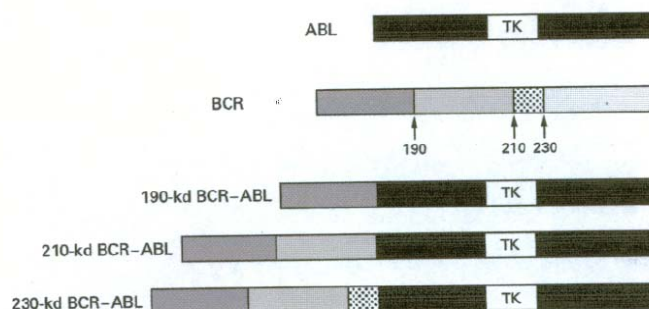


Fig. 3. Estrutura das proteínas BCR-ABL. O tamanho das proteínas depende do tamanho da seqüência BCR que é retida. O tamanho da seqüência ABL é sempre o mesmo. TK= Tirosina kinase. Modificado de Sawyers (1999).

A proteína codificada por este gene quimérico é uma tirosina quinase, proteína que altera os padrões de transdução de sinais induzindo transformação maligna (Melo, 1996). A proteína ABL normal apresenta atividade de tirosina quinase. A expressão em altos níveis do gene não resulta em transformação maligna, mas interrompe o ciclo celular (Sawyers et al., 1994), sugerindo assim um papel regulatório negativo do ABL no crescimento celular.

Foi relatado que cerca de 5% dos pacientes com LMC não apresentavam Ph em suas células leucêmicas. Mais recentemente, com a análise de DNA das células hematopoéticas, pode ser revelada a presença do gene BCR/ABL, apesar da ausência do cromossomo Ph (Barnett & Eaves, 1996). Estes resultados salientam a importância do gene BCR/ABL para a patogênese da LMC e identificam as LMC Ph⁻ BCR/ABL⁺ como variantes incomuns da doença, envolvendo rearranjos gênicos complexos e sem apresentar o Ph típico (Calabrese et al., 1994). Este marcador citogenético e/ou molecular é essencial ao diagnóstico da LMC e é útil para a detecção de doença residual nos pacientes em tratamento (Morgan et al., 1990).

A doença tem um curso bi ou trifásico; a primeira fase, de curso indolente e denominada **fase crônica**, onde mais de 85% dos casos são diagnosticados por testes de rotina, dura em média três anos (Faderl et al., 1999), enquanto a segunda fase, conhecida como **fase acelerada**, dura aproximadamente um ano. A terceira fase, dita **blástica ou aguda**, é definida pela presença de 30% ou mais de blastos no sangue periférico e medula ou a presença de células blásticas extramedulares (Kantarjian et al., 1988; Sawyers, 1999). Embora sejam mais

freqüentemente da serie mielóide, ocasionalmente os blastos podem ter origem linfóide (Barnett & Eaves, 1996; Sandberg, 1993). Esta fase pode levar à morte em 3 a 6 meses. Vinte a 25% dos pacientes falecem de complicações durante a fase acelerada, enquanto outros 20 a 25% desenvolvem a fase blástica sem passar pela acelerada (Kardinal et al., 1976; Kantarjian et al., 1988).

Apesar das técnicas de análise do DNA desenvolvidas para detectar o gene BCR/ABL, existem alguns casos que clinica e histopatologicamente, são compatíveis com LMC, mas onde não é possível demonstrar a translocação. Alguns autores propõem o termo LMC atípica ou LMC Ph negativa. Como esses casos são heterogêneos e podem representar outras doenças mieloproliferativas, é preferível evitar estes termos e utilizar uma definição geral como síndrome mieloproliferativa, tipo inespecífico, até que um diagnóstico mais definitivo possa ser feito (Larson & Wolff, 1999).

As diferentes alternativas de tratamento visam à erradicação do clone maligno. Estão disponíveis os agentes quimioterápicos, o interferon-alfa (IFN- α), o inibidor da tirosina quinase (STI-571) e o transplante de medula óssea alogênico.

*** Agentes quimioterápicos**

São drogas citotóxicas que atuam indiscriminadamente sobre todas as células em divisão. Entre eles temos a hidroxiuréia, capaz de inibir a incorporação da timina dentro do DNA, controlando o nível de células sanguíneas brancas e plaquetas e proporcionando uma qualidade de sobrevivência melhor e com menos efeitos adversos severos; o bussulfan, relacionado com mielosupressão prolongada e, ocasionalmente, fibrose pulmonar; e a citarabina (Ara C) que é um

antimetabólico que inibe a síntese de DNA. Estes eram os únicos agentes terapêuticos disponíveis para o tratamento de LMC até há alguns anos e parecem não alterar a sobrevida nem a progressão inexorável da doença.

*** Interferon-alfa (IFN- α)**

Os interferons são glicoproteínas que inibem a proliferação celular e bloqueiam a transição de algumas células da fase G₀ do ciclo celular para o estado proliferativo. Agem como moduladores da diferenciação celular, podendo reverter o fenótipo maligno de células tumorais *in vitro* (Cornelissen et al., 1988) e diminuindo a tumorigenicidade *in vivo*, através da diminuição da expressão oncogénica. Vários estudos indicam que a LMC é particularmente suscetível à regulação da resposta imune (Cullis et al., 1992; Jiang et al., 1997). Com base nestes estudos e em observações clínicas, o IFN- α tornou-se uma forma de tratamento estabelecido para a LMC na fase crônica, onde demonstrou induzir, sozinho, resposta hematológica completa em 7 a 81% (média de 47,5%) e resposta citogenética em 13 a 32% dos pacientes (Kantarjian et al., 1995; Silver et al., 1999). Há evidências de que existe uma melhora na resposta imune celular durante o tratamento com IFN- α , que se expressa por uma elevação na atividade fagocitária exercida pelos neutrófilos e por um aumento na citotoxicidade NK contra as células da LMC (Pawelec et al., 1995). Tudo indica que o compartimento imune da LMC é fenotípica e funcionalmente competente e pode ser ativado após o tratamento com IFN- α (Castro et al., 2003)

*** Mesilato de imatinibe (STI-571)**

Um derivado da 2-fenil-amino-pirimidina e inibidor seletivo da BCR/ABL tirosina quinase, o STI-571 induz a remissão hematológica e citogenética na LMC (Eaves et al., 1993; Druker et al., 2001; Savage & Antman, 2002). Foi aprovado após fase I e II para doentes em fase blástica e fase crônica resistentes ao IFN- α ou para pacientes intolerantes ao uso do mesmo, e designado como uma atrativa estratégia terapêutica, disponível como tratamento a partir de 1998 (Druker et al., 2001; Ottmann et al., 2002; Talpaz et al., 2002). Atualmente, tem sido indicado como tratamento de primeira linha (O'Brien et al., 2003).

*** Transplante de medula óssea (TMO)**

Denomina-se assim o procedimento terapêutico onde é realizada a infusão venosa de células tronco do tecido hematopoético, com a finalidade de restabelecimento da hematopoese e erradicação da doença residual mínima (DRM). As fontes para obtenção das células são medula óssea, sangue periférico e sangue de cordão umbilical. O tratamento com TMO pode ser **autólogo**, onde não existe doador e são utilizadas células provenientes do próprio paciente; **alogênico**, onde as células são provenientes de um doador da mesma espécie, aparentado ou não (a compatibilidade é importante mas não essencial); ou **singênico** quando o transplante é realizado entre irmãos gêmeos univitelinos. É importante a compatibilidade nos locos A, B e DR do sistema HLA entre o doador e o receptor.

O TMO autólogo, tanto de células tronco da medula óssea quanto de células tronco obtidas do sangue periférico, pode prolongar a sobrevida de pacientes na fase crônica da LMC (Barnett et al., 1989; Barnett et al., 1994).

O TMO alogênico é o único tratamento curativo comprovado até o momento, sobretudo para pacientes jovens, transplantados precocemente no curso de sua doença. É na LMC a maior experiência mundial quanto à efetividade do TMO alogênico. Sabe-se que pacientes com menos de 50 anos de idade podem ter mais de 50% de chances de sobrevida livre de doença após o TMO, se este for realizado durante a fase crônica. Os efeitos adversos do transplante ocorrem predominantemente durante o 1º ano, levando a uma menor sobrevida, quando comparado com outras modalidades de tratamento. No entanto, a sobrevida a longo prazo é muito maior do que com o tratamento com quimioterapia ou IFN- α (Gale, 1994). Assim, o TMO alogênico pode ser considerado a terapia de escolha para pacientes jovens, com doença em fase crônica, desde que tenham doador HLA-compatível (Kantarjian & Talpaz, 1994). Os resultados do TMO na fase blástica são insatisfatórios, com uma sobrevida de menos de 10%. Resultados intermediários, com sobrevida de 25% a 35%, são relatados para pacientes transplantados em fase acelerada ou para aqueles submetidos ao TMO em uma segunda fase crônica. A variabilidade dos resultados do transplante na fase acelerada pode ser explicada pela dificuldade em se definir esta fase (Kantarjian et al., 1988)

Vários parâmetros clínicos influenciam a sobrevida após o TMO alogênico. Idade avançada, mais de um ano após o diagnóstico, terapia prévia com bussulfan e doença em estágio avançado afetam negativamente os resultados (Goldman et

al., 1993; Bacigalupo et al., 1993). O TMO pode ser oferecido somente a um número limitado de pacientes, pois depende da disponibilidade do doador e da idade do receptor (Clift et al.,1993; Grathwohl & Hermans,1996).

OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar as características dos pacientes com leucemia mielóide crônica atendidos em centros de referência no Rio Grande do Sul durante os anos de 1996 a 2000 (cinco anos).

Os objetivos específicos foram os seguintes:

- Analisar idade e sexo dos pacientes com LMC.
- Quantificar o tempo de evolução desde o diagnóstico até o óbito.
- Descrever o número dos pacientes tratados com TMO e os resultados

CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), por estar de acordo, ética e metodologicamente, com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, especialmente a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

Os dados foram obtidos a partir dos prontuários dos pacientes. Os dados publicados não permitem a identificação de pacientes de modo individual. Não foram solicitados exames adicionais aos requeridos pelo médico assistente. Desta forma, foi solicitada e concedida a dispensa do consentimento informado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bacigalupo A, Gualandi F, Van Lint MT et al. Multivariate analysis of risk factors for survival and relapse in chronic granulocytic leukemia following allogeneic marrow transplantation: impact of disease related variables (Sokal score). *Bone Marrow Transplantation* 1993;12:443-448.

Barnett MJ, Eaves CJ, Phillips GL et al. Successful autografting in chronic myeloid leukemia after maintenance of marrow in culture. *Bone Marrow Transplant* 1989;4:345-351.

Barnett MJ, Eaves CJ, Phillips GL et al. Autografting with cultured marrow in chronic myeloid leukemia: results of a pilot study. *Blood* 1994;84:724-732.

Barnett MJ & Eaves C. Chronic myeloid leukemia. In: Henderson E, Lister T, Greaves M. *Leukemia Philadelphia: W B Saunders Company* 6ed. 1996. Cap25: 535-553.

Baranowski A and Myers MH. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. *CA Cancer Journal for Clinicians* 1986;36:26-41.

Bondurant M and Koury M. Origin and development of blood cells. *In: Lee G Foerster J, Lukens J et al. Wintrobe's Clinical Hematology*. 10.ed. Cap 8. Williams & Wilkins. Baltimore, 1999.

Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukaemia. *Scandinavian Journal of Hematology* 1982;29:241-249.

Butturini A, Keating A, Goldman JM et al. Autotransplants in chronic myelogenous leukemia: strategies and results. *Lancet* 1990;335:1255-1258.

Calabrese G, Stuppia L, Guanciali F, et al. Complex translocations of the Ph chromosome and Ph negative CML arise from similar mechanisms, as evidenced by FISH analysis. *Cancer Genet Cytogenet* 1994;78:153-159.

Castro FA, Palma PVB, Morais FR et al. Immunological effects of interferon-alpha on chronic myelogenous leukemia. *Leukemia & Lymphoma* 2003;1-7.

Champlin RE and Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985;65:1039-1047.

Clift RA, Appelbaum FR, Tomas ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1954-1956.

Collins S, Coleman H, Groudine M. Expression of bcr and BCR/ABL fusion transcripts in normal and leukemic cells. *Mol Cell Biol* 1987;7:2870-2876.

Cornelissen JJ, Ploemacher RE, Wognum BW, et al. An *in vitro* model for cytogenetic conversion in CML: interferon-(alpha) preferentially inhibits the outgrowth of malignant stem cells preserved in long-term culture. *J Clin Invest* 1998;102:976-983.

Cronkite EP. Chemical leukemogenesis: Benzene as a model. *Sem Hematol* 1987;24:2.

Cullis JO, Jiang YZ, Schwarzer AP et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in bone marrow transplantation. *Blood* 1992;76:1379-1381.

Doll R & Smith PG. The long-term effects of irradiation in patients treated for metropathia haemorrhagica. *Br J Radiol* 1968;41:362-368.

Druker BJ, Kantarjian HM, Talpaz M et al. A phase I study of Gleevec (imatinibe mesylate) administered concomitantly with cytosine arabinoside (Ara-C) in patients with Philadelphia chromosome positive chronic myeloid leukemia (CML). *Blood* 2001;98:845a (suppl1, abstr).

Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian HM et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with the Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042.

Druker BJ, Talpaz M, Resta D et al. Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2001;344:1031-1037.

Eaves CJ, Barnett MJ, Eaves AC. *In vitro* culture of bone marrow cells for autografting in LMC. *Leukemia* 1993;7s2:126-129.

Emerson SG. The Stem Cell Model of Hematopoiesis. In: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ (eds) *Hematology - Basic Principles and Practice* Churchill Livingstone New York 1991; p 71-81.

Faderl S, Talpaz M, Estrov Z et al. Mechanisms of disease: The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;341:164 -172.

Gale RP, Hehlmann R, Horowitz MM et al. Therapy of chronic phase CML: comparison of hydroxyurea, interferon and HLA-identical sibling transplants. *Blood* 1994;84:538a.

Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993;82:2235-2238.

Grathwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:S7-9.

Groffen J, Stephenson JR, Heisterkamp N, de Klein A, Bartram CR, Grosveld G. Philadelphia chromosomal breakpoints are clustered within a limited region, bcr, on chromosome 22. *Cell* 1984;36:93-99.

Heisterkamp N, Stephenson JR, Groffen J. Localization of the c-abl oncogene adjacent to a translocation breakpoint in CML. *Nature* 1983;306:765-767.

Hoffbrand AV & Pettit JE. Atlas colorido de Hematologia Clínica. Espanha: Grafos SA. 3 ed. 2000.

Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ. *Hematology Basic Principles and Practice*. New York: Churchill Livingstone. 2 ed. 1995.

Hugles T & Goldman J. Chronic lymphocytic Leukemia. In Hoffman R; Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H (eds.). *Hematology - Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone. New York. 1991; p 854-69.

Jiang YZ, Barrett AJ, Goldman JM et al. Association of natural killer cell immune recovery with a graft-versus-leukemia effect independent of graft-versus-host disease following allogeneic bone marrow transplantation. *Annals of Hematology* 1997;14:1-6.

Kalidas M, Kantarjian H, Talpaz M. Chronic Myelogenous Leukemia. *JAMA* 2001; 286:895-8.

Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, *et al*. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988;61:1441-1446.

Kantarjian HM, Smith TL & O'Brien S. Prolonged survival following achievement of cytogenetic response with alpha-interferon therapy in chronic myelogenous leukemia. *Annals of Internal Medicine* 1995;122:254-261.

Kantarjian HM & Talpaz M. Chemotherapy and bone marrow transplantation in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1994;21:8-13.

Kantarjian HM, Talpaz M, Gutterman JU. Chronic myelogenous leukemia: past, present and future. *Hematol Pathol* 1988;2:91-120.

Kardinal CG, Bateman JR, Weinter J. Chronic granulocytic leukemia: a review of 536 cases. *Arch Intern Med* 1976;136:305-313.

Larson RS and Wolff SN. Chronic myeloid leukemia. *In*: Lee G, Foerster J, Lukens J *et al*: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10.ed. Cap 90. Williams & Wilkins. Baltimore, 1999.

Lee SJ. Chronic Myelogenous Leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:993-1009.

Li WJ, Smith LA, Kabat KG, Kloetzer WS, Arlinghaus RB. Differential effects of tumor promoters on P210BCR/ABL expression. *Hematol Pathol* 1989;3(3):113-23.

Lugo TG, Pendergast A-M, Muller AJ, Witte ON. Tyrosine kinase activity and transformation potency of BCR/ABL oncogene products. *Science* 1990; 247: 1079-82.

Maloney WC. Natural history of chronic granulocytic leukemia. *Clin Haematol* 1977;6:41-53.

Mazza JJ. Chronic myelogenous leukemia. *In: Mazza JJ. Manual of Clinical Hematology*. 2. Ed. Little, brown and Company, Boston, 1995.

McCulloch EA. Stem cell in normal and leukemic hemopoiesis. *Blood* 1983;62:1.

Melo JV. The diversity of BCR-ABL fusion proteins and their relationship to leukemia phenotype. *Blood* 1996;88:2375-2384.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. O Problema do Câncer no Brasil. 4.ed. Rio de Janeiro, 1997.

Morgan GJ, Wiedemann LM, Chan LC, Price CM, Kanfer EJ, Galton DA. A case of M-BCR-rearranged, Philadelphia-positive AML that relapsed as chronic phase CML. *Blood* 1990;75:317-318.

National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results (SEER) program. Public use CD-ROM (1973-94) released October 1997. Cancer Statistics Branch: Bethesda, MD, USA.

Nowell PC & Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960;132:1497-99.

O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA. Imatinibe compared with interferon and low-dose Ara-C for newly-diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003;348:994-1004.

Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL. A phase II study of imatinibe in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemia. *Blood* 2002;100:1965-1971.

Pawlec G, da Silva P, Max H et al. Relative roles of natural killer- and T cell-mediated anti-leukemia effects in chronic myelogenous leukemia patients treated with interferon-alpha. *Leukemia & Lymphoma* 1995;18:471-478.

Rai KR, Chronic lymphocytic leukemia. In Hoffman R; Benz E, Shattil S, Furie B, Cohen H (eds.). *Hematology - Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone. New York.1991: 990-1001.

Raskind WH & Fialkow PJ. The use of cell markers in the study of human hematopoetic neoplasia. *Adv Cancer Res* 1987;63:93-98.

Report of the Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic ganulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. *BMJ* 1968;1:201-8.

Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63:1230-4.

Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine flurescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243:290-293.

Sandberg A. Chomosome Changes in Leukemia and Cancer and Their Molecular Limning. In: Kirsch IR. *The Causes and Consequences of Chromosomal Aberrations*. Boca Raton: CRc Press. 1993; Cap 6, p141-63.

Savage DG & Antman, KH. Imatinib mesylate: a new oral targeted therapy. *N Engl J Med* 2002;346:683–693.

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999;340:1330–1340.

Sawyers CL, McLaughlin J, Goga A et al. The nuclear tyrosine kinase c-Abl negatively regulates cell growth. *Cell* 1994;77:121-131.

Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de Saúde - Mortalidade no ano de 1997. V. 23. Porto Alegre, 1998.

Silla LMR, Pincus SM, Locker JD, et al. Generation of activated natural killer (A-NK) cells in patients with chronic myelogenous leukaemia and their role in the *in vitro* disappearance of BCR/abl-positive targets. *Br J Haematol* 1996;93:375-385.

Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R et al. An evidence –based analysis of the effect of bussulphan, hydroxyurea, interferon and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood* 1999;94:1517-1536.

Talpaz M, Silver RT, Druker BJ et al. Imatinib induces durable hematologic and cytogenetic responses in patients with accelerated phase chronic myeloid leukemia: Results of a phase 2 study. *Blood* 2002;99:1928-1937.

Estimated number of individuals with chronic myeloid leukemia and overall survival in Rio Grande do Sul, Brazil

Fassina, K. •; Fogliato, L. *; Fernandes, M.S.[°]; Vilella, L.[§]; Schilling, M.A.[£]; Gross, M.A.[∞]; Leite, M. ¥; Pereira, W. V.[§]; Paskulin, G. ^Σ; Cóser, V. M. [§] Zelmanovicz, A.[€]; Silla, L.M.R.*

• Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brazil.

*Division of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brazil.

[°] Division of Hematology, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brazil.

[§] Division of Hematology, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brazil.

[£] Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brazil.

[∞] Division of Hematology, Hospital de Caridade de Ijuí. Ijuí, RS, Brazil.

¥ Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, RS, Brazil.

[§] Division of Hematology, Bone Marrow Transplantation and Oncology, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brazil.

[€] Division of Oncology Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre, RS, Brazil.

^Σ Laboratório GENEX. Porto Alegre, RS, Brazil.

Correspondence:

Kátia Fassina

Av. Alberto Bins, 392/1303 – Centro – Porto Alegre – RS – Brasil

CEP 90030-130

Telephone: +55 51 32273975

E-mail: katiassina@hotmail.com

Financial support

HEMOAMIGOS – HCPA

CAPES

Acknowledgments

The authors thank Laboratório GENEX for the karyotypes database.

Abstract

Although rare, the advances made in basic and clinical research throughout the last years have thrown a spotlight on CML. Diagnosis and treatment of CML is of high cost. Since there is no systematic data or information about the incidence of CML in Rio Grande do Sul or Brazil, the data obtained from reference centers serve to estimate the number of CML cases in our state to better plan health actions. Between 1996 and 2000, 276 cases were diagnosed. The annual estimate of new cases was approximately of 0,6:100,000 inhabitants, and the median age at diagnosis was 42 years and 4 months (± 16 years and 2 months). The mean overall survival time for the 257 patients was 47,7 months (CI 43,3-52,1). That could be explained by the lack of referral for older patients. Regarding treatment and evolution, of the 257 valuable patients, 56 (21,8%) were submitted to allogeneic BMT with a five-year survival of 75% and 27% for chronic and accelerated/blastic phases, respectively. In conclusion, we found a lower estimated incidence and a lower median age at diagnosis. For the transplanted patients the results were similar to those reported in the literature.

Keywords: Leukemia, chronic myeloid leukemia, epidemiology, bone marrow transplantation.

Introduction

Chronic Myeloid Leukemia (CML) is a clonal proliferative disorder that results from the neoplastic transformation of pluripotential stem cells, and is characterized by increased proliferation of the granulocytic lineage. Typically, 90 to 95 per cent of CML cases present a specific chromosomal abnormality: the Philadelphia chromosome (Ph) (Nowell & Hungerford, 1960; Rowley, 1973; Barnett & Eaves, 1996), which is considered the hallmark of the disease (Bennett et al., 1994). The Ph chromosome was defined in 1973 as a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. This fusion results in a novel chimeric gene, which is expressed as a fusion protein - tyrosine kinase - which alters the patterns of signal transduction and produces malignant transformation (Sawyers, 1999). This gene is pathognomonic in CML and may be revealed by karyotyping, where $t(9;22)$ is observed, or by DNA analysis (PCR – polymerase chain reaction), used for the specific detection of the BCR/ABL gene. This cytogenetic and/or molecular marker is useful and essential for the diagnosis of CML (Barnett & Eaves, 1996).

CML is a potentially curable clinical entity, of elaborated diagnosis, which requires intensive and high-cost therapy, with no systematic data in the state of Rio Grande do Sul (RS) or Brazil. The available data are presented as mortality of leukemia in general. However, data obtained from death records is not reliable due to inadequate or incomplete information.

Even being a rare disease, advances made in basic and clinical research throughout the last 50 years have thrown a spotlight on CML. In laboratory research, CML is ideal for the study of leukemogenesis and related genetic

disorders. As far as bone marrow transplant (BMT) is concerned, CML was until recently the major indication for allogeneic stem cell transplant, being widely reported in the medical literature. Many patients have been cured with BMT, but much has yet to be done for those who have no clinical conditions for BMT or who do not have an HLA compatible donor. Treatment-related morbidity and mortality with allogeneic BMT are high, which indicates the need for further research and the continuous efforts to reduce toxicity and improve disease-free survival resulted in attractive new therapeutic alternatives (Talpaz et al., 1983; Drucker et al., 2001).

According to the latest U.S. statistical data on cancer, CML accounts for 14% of all leukemias. The annual incidence amounts to 1.6 cases per 100,000 people (Champlin & Golde, 1985; Kantarjian et al., 1988; Lee, 2000), and for each case of CML there are approximately two cases of acute myeloid leukemia, three cases of multiple myeloma, 12 cases of non-Hodgkin's lymphoma and 37 cases of lung cancer (Greenlee et al., 2000).

The incidence of CML increases with age, and it is often diagnosed in the fifth and sixth decades of life, being more prevalent among men than among women (3:2) (Report of the Medical Research Council's, 1968; Maloney, 1977; Brincker, 1982; Baranowsky & Myers, 1986; National Cancer Institute, 1997). It seldom affects children, accounting for less than 5% of all leukemias in this age group (Rowe & Lichtman, 1984).

In Brazil, diagnosis of leukemia (acute or chronic) represented 3.85% of cancer-related deaths in 1994 (INCA 1997). In 1997, a survey carried out by the Department of Health of Rio Grande do Sul attributed 383 deaths to leukemias,

without specifying their subtypes, among which 124 occurred in patients who lived in the metropolitan region of Porto Alegre (SSMA1998).

Since there is no systematic data or information about the incidence of CML in Brazil, data obtained from reference centers serve to estimate the number of CML cases in our state and to observe the characteristics of the disease in order to implement a continuous monitoring and collaborative system among referral centers for qualification of the care provided. These data are important to plan health actions, standardize practices among different services (according to the local reality), and provide easy access of smaller centers to costly diagnostic and therapeutic resources, available in some regional centers.

Methods

We used the data available from the State Department of Health records, collected between 1996 and 2000, data from treatment centers as well as the database for the diagnosis of the disease (karyotyping). In this way, we managed to include all patients with a genetically confirmed diagnosis registered and treated for CML at referral centers in the state of RS between January 1st, 1996 and December 31, 2000, i.e. during a five-year period. Patients from other Brazilian states who sought care in the state of RS were excluded from the study, as well as patients diagnosed with CML but which presence of the Ph chromosome had not been identified. At the time of the analysis, the method for detection of the BCR/ABL gene by PCR/molecular analysis was not available. To define the population of the state of RS throughout these years, we utilized the 1991 Instituto

Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)'s estimative for the population of Rio Grande do Sul on July 1st, 1998 (median time period). The study was approved by the local research ethics committees, represented by the Brazilian Research Ethics Committee (CONEP), following the ethical and methodological guidelines for research with human subjects. As the data were obtained from the patients' medical records, the signature of an informed consent form was not necessary.

Based on the results of the karyotyping of bone marrow cells, we reviewed all medical records for confirmation of the disease and data collection. The referral centers are shown in table 1. When medical records were incomplete or the information was not reliable, patients or their families were contacted by telephone. In 19 cases (8.8%), we could not retrieve data on patients' evolution. The month of diagnosis was initially considered for the study of each patient, whereas the final period is the same for all of them.

Statistical analysis

The results were analyzed by SPSS statistical software, version 11.0, and expressed as descriptive statistics, Kaplan-Meier survival curve and log-rank test for difference in survival.

Results

CML was diagnosed in 276 patients in Rio Grande do Sul between January 1st, 1996 and December 31, 2000. On July 1st 1998, the estimated population of Rio Grande do Sul was 10,000,033 inhabitants (IBGE). Therefore, the estimated number of individuals with CML was of approximately 2.76 cases per 100,000 inhabitants. The annual estimate of new cases of CML was approximately of 0.6:100,000 inhabitants. The mean age at diagnosis was 42 years and 4 months (± 16 years and 2 months). The mode for age at diagnosis was 44 years and 1 month and the median, 42 years and 3 months (range from 7,2 to 81,4 years). One hundred fifty seven patients (56.9%) were male and 119 (43.1%) were female (2,6:2). To analyze survival, we consider the 257 cases where we could carry out the evolution. The estimated five-year overall survival from diagnosis was 34% (Figure 1), with mean survival time of 47,7 months (CI 43,3-52,1). Among the 56 (21,8%) patients who were submitted to allogeneic BMT, 39 (69,6%) were in chronic phase, 16 (28,6%) in accelerated phase and only 1 (1,8%) in blastic phase. The five years estimated overall survival for patients submitted to BMT was 45%. To those transplanted in chronic phase, survival was 75%. To those in accelerated and blastic phase, survival was 27% ($p = 0.003$) (Figure 2).

Regarding age, patients who had been transplanted in chronic phase, 5 (12,8%) were between 20 and 29 years, 18 (46,1%) between 30 and 39 and 16 (41,1%) over 40 years. Survival rates to transplanted subjects, regarding ages listed above, were 100%, 75% and 63,6%, respectively (Figure 3).

Discussion

The annual estimate of new cases of CML in RS was approximately of 0.6:100,000 inhabitants, which is lower than the number reported in the literature (annual incidence of approximately 1:100,000) (Champlin & Golde, 1985; Kantarjian et al., 1988; Lee, 2000). As the prevalence of chronic diseases increases with age, and as these diseases tend to have a longer clinical course as age advances, the prevalence is often high even if the incidence is stable.

The mean age at diagnosis was 42 years and 4 months (± 16 years and 2 months). This is different from those reported in the literature, where diagnosis is established around the fifth and sixth decades of life (Report of the Medical Research Council's, 1968; Maloney, 1977; Brincker, 1982; Baranowsky & Myers, 1986; National Cancer Institute, 1997). It could be that older patients are not been referred for cytogenetic diagnosis. Our estimated five-year overall survival was 34%, with median of 47,7 months (CI 43,3-52,1). Various clinical parameters influence the likelihood of long-term survival after allogeneic BMT. Increasing patient age, increasing interval from diagnosis, prior bussulphan therapy and more advanced stage of disease negatively affect outcome (Goldman et al, 1993; Bacigalupo et al., 1993). Among patients who underwent allogeneic BMT, the overall survival was higher for those transplanted in chronic phase of the disease. These data are similar to those reported in the literature, as the patients who undergo BMT during the chronic phase of the disease have a higher survival than those transplanted in advanced phase or blast crisis (Thomas et al., 1986; Horowitz et al., 1996; Clift & Anasetti, 1997; Souza et al., 2003). Transplant

complications affect survival predominantly during the first year, leading to an inferior early survival when compared to conventional therapy. Thereafter, survival is superior to that of hydroxyurea or alpha interferon therapy, considering the presence of a plateau on the transplant survival curve which is absent with other therapies (Gale, 1994). It should also be noted that disease-free survival is vastly superior at all time points for patients receiving allogeneic BMT. Considering this outcome, allogeneic BMT could be considered the therapy of choice for younger patients with chronic phase disease if a genotypic related donor is available (Kantarjian & Talpaz, 1994). Allogeneic BMT performed in blast phase is unsatisfactory, with survival of less than 10%. Intermediate results with survival of 25 to 35%, are reported for patients transplanted in accelerated phase or for those who enter a second chronic phase and then undergo transplantation (Kantarjian et al., 1988).

Considering that in our state only two centers perform allogeneic BMT (HCPA – Porto Alegre and HUSM – Santa Maria), the fact that 21,4% of the affected individuals underwent BMT seems to indicate that most of the eligible patients were probably transplanted. If all CML cases in the state were actually included our results are comparable to those described in the literature, thus indicating that the sample reflects the reality or that all samples are biased. Descriptive epidemiological studies aim at providing quantitative information about the distribution of an event in the population (Pereira, 1995; Medronho, 2003). The better a database is, in terms of population it includes and its quality, the more accurate the description will be. When the information is not as desired, inaccurate or incomplete, we may conduct studies to obtain the necessary data. There is a

substantial difference between the chances of survival of patients who participate in clinical trials at specialized centers for cancer treatment and those obtained from population-based registries. Although the former are usually higher, the chances of survival of the population reflects more accurately the health actions routinely taken for a given population, such as preventive measures, tracking methods aimed at earlier diagnosis, efficiency of treatment, and post-treatment follow-up. Therefore, we should improve the initial data registration and also consider a prospective cohort study.

References

Bacigalupo A, Gualandi F, Van Lint MT et al. Multivariate analysis of risk factors for survival and relapse in chronic granulocytic leukemia following allogeneic marrow transplantation: impact of disease related variables (Sokal score). *Bone Marrow Transplantation* 1993;12:443-448.

Barnett MJ & Eaves C. Chronic myeloid leukemia. In: Henderson E, Lister T, Greaves M. *Leukemia Philadelphia: W B Saunders Company* 6ed. 1996. Cap25: 535-53.

Baranowski A and Myers MH. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. *CA Cancer Journal for Clinicians* 1986; 36:26-41.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1984; 87:746-54.

Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukaemia. *Scand J Hematol* 1982; 29:241-249.

Champlin RE and Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985;65:1039-47.

Clift RA, Anasetti C. Allografting for chronic myeloid leukemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:319-36.

Clift RA, Appelbaum FR, Tomas ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1994; 82: 1954-1956.

Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042.

Gale RP, Hehlmann R, Horowitz MM et al. Therapy of chronic phase CML: comparison of hydroxyurea, interferon and HLA-identical sibling transplants. *Blood* 1994;84:538a.

Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993;82:2235-2238.

Grathwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:S7-9.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. *Cancer Statistics*. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2000;50:7-33.

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;17:Suppl3:S5-S6.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), 1991. Censo Demográfico. Available from <http://www.sidra.ibge.gov.br>

Kantarjian HM & Talpaz M. Chemotherapy and bone marrow transplantation in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1994;21:8-13.

Kantarjian HM, Talpaz M, Gutterman JU. Chronic myelogenous leukemia: past, present and future. *Hematol Pathol* 1988;2:91-120.

Lee SJ. Chronic Myelogenous Leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:993-1009.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. O Problema do Câncer no Brasil. 4.ed. Rio de Janeiro, 1997.

Medronho, RA (Ed.) *Epidemiologia*. 1 ed. Atheneu: São Paulo, 2003.

Moloney WC. Natural history of chronic granulocytic leukemia. *Clin Haematol* 1977;6:41-53.

National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results (SEER) program. Public use DC-ROM (1973-94) released October 1997. Cancer Statistics Branch: Bethesda, MD, USA.

Nowell PC & Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497-99.

Pereira, MG. *Epidemiologia – teoria e prática*. 1 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1995.

Report of the Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. *BMJ* 1968;1:201-8.

Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63:1230-4.

Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330–40.

Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de Saúde - Mortalidade no ano de 1997. V. 23. Porto Alegre, 1998.

Souza CA, Ruiz MA, Vigorito AC et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) – EBMT Risk Score (RS) evaluation for 1084 CML patients transplanted in Brazil. *Journal of Hematology*, 2003. In press.

Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM et al. Leukocyte interferon-induced myeloid cytoreduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:689-92.

Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986;104:155-63.

Table 1 – Reference centers in State of Rio Grande do Sul, Brazil

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre

Hospital São Lucas da PUCRS - Porto Alegre

Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre

Complexo Hospitalar Santa Casa – Porto Alegre

Hospital Universitário de Santa Maria – Santa Maria

Hospital de Caridade de Ijuí – Ijuí

Hospital Regina – Novo Hamburgo

Hospital Saúde – Caxias do Sul

Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo

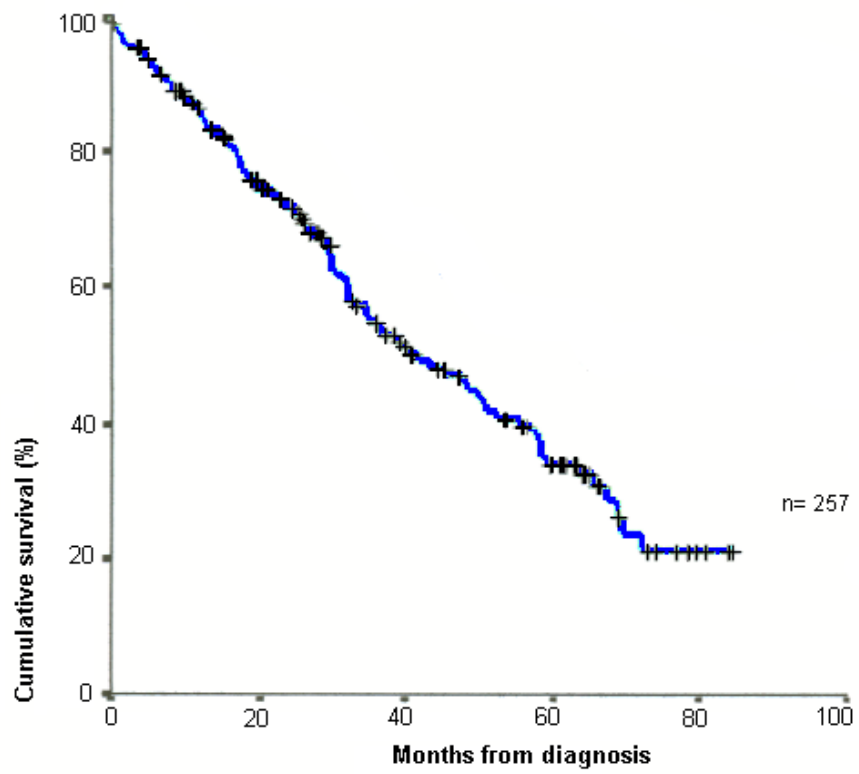


Figure 1 – Overall survival for 257 patients diagnosed with CML between 1996 and 2000, in Rio Grande do Sul, Brazil.

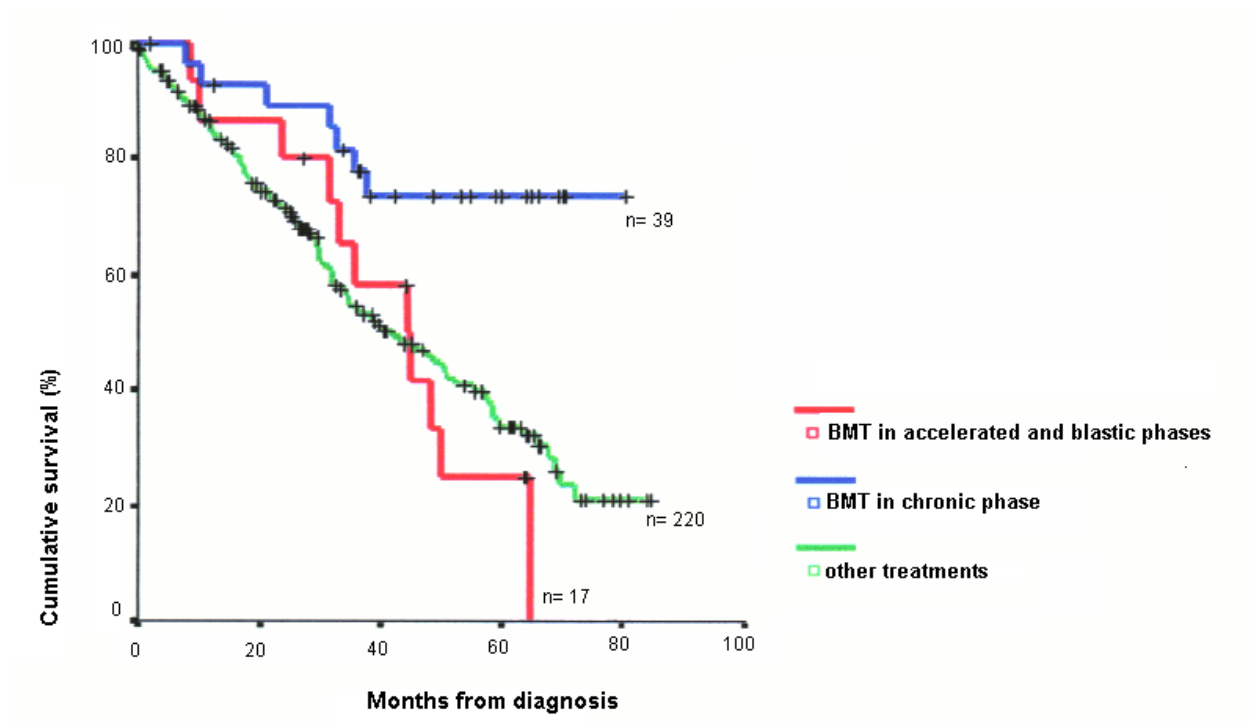


Figure 2 – Survival curves comparing patients submitted to allogeneic BMT in chronic phase and accelerated/blastic phases versus those who underwent other treatments.

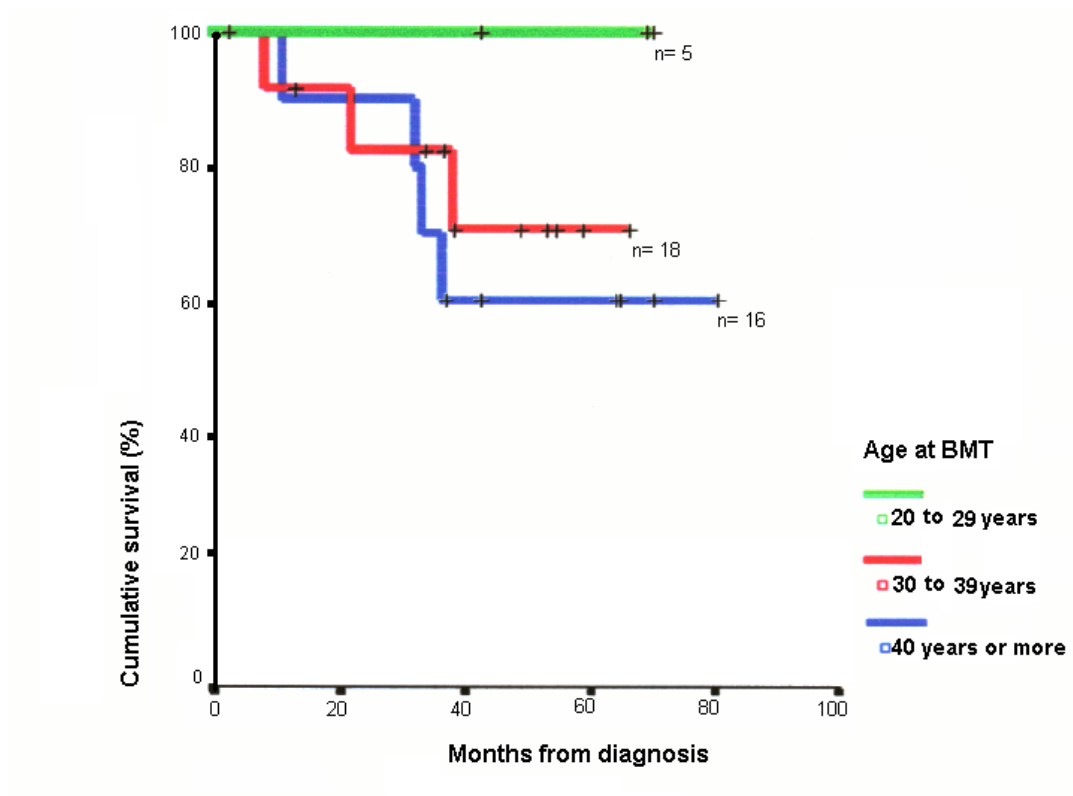


Figure 3 – Survival curves comparing patients submitted to allogeneic BMT in chronic phase, regarding to age at the time of transplant.

Estimativa do número de afetados e manejo da Leucemia Mielóide Crônica no Estado do Rio Grande do Sul, Brasil

Nomes e instituições dos autores: Fassina, K.[•]; Fogliato, L.^{*}, Fernandes, M.S.[°]; Vilella, L.[§]; Schilling, M.A.[£]; Gross, M.A.[∞].; Leite, M.[¥]; Pereira, W. V.[§]; Paskulin, G.^Σ; Cóser, V. M.[§] Zelmanovicz, A.[€]; Silla, L.M.R.^{*}

• Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

*Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

° Serviço de Hematologia, Hospital São Lucas, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, RS, Brasil.

§ Serviço de Hematologia, Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS, Brazil.

£ Universidade de Passo Fundo. Passo Fundo, RS, Brasil.

∞ Serviço de Hematologia, Hospital de Caridade de Ijuí. Ijuí, RS, Brasil.

¥ Universidade de Caxias do Sul. Caxias do Sul, RS, Brasil.

§ Serviço de Hematologia, Transplante de Medula Óssea e Oncologia, Hospital Universitário de Santa Maria, Universidade Federal de Santa Maria. Santa Maria, RS, Brasil.

€ Serviço de Oncologia do Hospital Santa Rita, Complexo Hospitalar Santa Casa. Porto Alegre, RS, Brasil.

^Σ Laboratório GENEX. Porto Alegre, RS, Brasil.

Endereço

Kátia Fassina

Av. Alberto Bins, 392/1303 – Centro – Porto Alegre – RS – Brasil

CEP 90030-130

Telefone: (51) 32273975

Endereço eletrônico: katiassina@hotmail.com

Suporte financeiro

HEMOAMIGOS – HCPA e CAPES.

Agradecimentos

Os autores agradecem ao Laboratório GENEX.

Resumo

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença rara. No entanto, os avanços nas pesquisas básica e clínica nos últimos anos, colocaram a LMC em evidência sendo hoje uma neoplasia maligna potencialmente curável. O diagnóstico e tratamento desta doença são, no entanto, extremamente caros. Não havendo dados sistemáticos nem registros de incidência da LMC no Rio Grande do Sul ou no Brasil, o levantamento de dados baseado em registros dos centros de referência se justifica também para planejar ações em saúde. Entre 1996 e 2000, 276 casos foram diagnosticados. A estimativa de casos novos anuais foi de aproximadamente 0,6:100.000 habitantes, e a idade média no momento do diagnóstico foi 42 anos e 4 meses (± 16 anos e 2 meses). Quanto ao tratamento e evolução destes pacientes, dos 257 avaliados, 56 (21,8%) foram submetidos ao transplante alogênico de medula óssea, com taxa de sobrevida em 5 anos de 75% e 27% para as fases crônica e acelerada/blástica, respectivamente. O tempo médio de sobrevida para os 257 pacientes foi de 47,7 meses (IC 43,3 - 52,1). Comparando ao relatado na literatura, encontramos um menor número anual de novos casos e também uma média de idade no diagnóstico mais baixa. Isto poderia ser explicado pela menor referência de idosos a serviços terciários de saúde. Para os pacientes transplantados, os resultados foram semelhantes aos relatados na literatura.

Palavras-chave: Leucemia, Leucemia Mielóide Crônica, Epidemiologia, Transplante de Medula Óssea

Introdução

A Leucemia Mielóide Crônica (LMC) é uma doença mieloproliferativa clonal, que resulta na transformação neoplásica da célula tronco pluripotente e que se caracteriza por uma proliferação da série granulocítica. Caracteristicamente, 90 a 95% dos casos de LMC se acompanham do cromossomo Philadelphia (Ph) (Nowell & Hungerford, 1960; Rowley, 1973; Barnett & Eaves, 1996) considerado, portanto, a marca citogenética desta leucemia (Bennett et al., 1994). A translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 dá origem ao gene híbrido (BCR/abl) cuja proteína quimérica é uma tirosino quinase que induz a transformação maligna (Sawyers, 1999). Internacionalmente, o diagnóstico da LMC é, portanto, firmado quando se detecta o cromossomo Ph e, menos freqüentemente, o gene BCR/abl pela reação da polimerase em cadeia (PCR). Este pode estar presente nos poucos casos de LMC em que a citogenética não detecta o cromossomo Ph.

A LMC é uma entidade clínica potencialmente curável, de diagnóstico elaborado, tratamento oneroso e intensivo, sobre a qual não existem dados sistemáticos no Estado do Rio Grande do Sul (RS) ou no Brasil. Os dados disponíveis referem-se à mortalidade das leucemias em geral, extraídos dos registros de óbitos, os quais apresentam a importante limitação da qualidade de seu preenchimento, reconhecidamente pobre.

Mesmo tratando-se de uma doença rara, os avanços nas pesquisas básica e clínica nos últimos anos colocaram a LMC em evidência. Sob a perspectiva da pesquisa laboratorial, a LMC é uma doença-modelo ideal para estudos da

leucemogênese e alterações genéticas relacionadas. Quanto aos aspectos terapêuticos, a LMC é a principal indicação para o transplante alogênico de medula óssea (TMO) representando a maior experiência mundial nesta modalidade terapêutica. Muitos pacientes têm sido curados com o TMO, mas ainda há muito a ser feito já que a maioria não tem doador HLA compatível. A morbidade e a mortalidade associadas TMO alogênico são elevadas, o que indica a necessidade de mais pesquisas e contínuos esforços visando a redução da toxicidade e melhora da sobrevida, levando ao surgimento de alternativas terapêuticas promissoras atualmente em teste (Talpaz et al., 1983; Drucker et al., 2001).

De acordo com as últimas estatísticas norte-americanas, a LMC constitui 14% de todas as leucemias. A incidência anual é de 1,6 casos por 100.000 pessoas (Champlin & Golde, 1985; Kantarjian et al., 1988; Lee, 2000) e para cada caso de LMC há aproximadamente dois casos de leucemia mielóide aguda, três casos de mieloma múltiplo, 12 casos de linfoma não Hodgkin e 37 casos de câncer de pulmão. (Greenlee et al 2000).

A incidência de LMC aumenta com a idade, e a idade média de diagnóstico gira em torno da quinta e sexta décadas de vida, atingindo mais frequentemente homens que mulheres (3:2) (Report of the Medical Research Council's, 1968; Moloney, 1977; Brincker, 1982; Baranowsky & Myers, 1986; National Cancer Institute, 1997). É incomum na infância, sendo responsável por menos de 5% de todas as leucemias nessa faixa etária (Rowe & Lichtman, 1984).

No Brasil, as leucemias coletivamente representaram, em 1994, 3,85% dos óbitos por câncer (INCA, 1997). Em 1997, levantamento da Secretaria da Saúde

do Rio Grande do Sul aferiu 383 óbitos causados por leucemias no estado, sem especificar subtipo, sendo 124 destes residentes na região metropolitana de Porto Alegre (SSMA, 1998).

Não havendo dados sistemáticos nem registros de incidência, o levantamento de dados sobre a LMC baseado em registros dos centros de referência no estado do RS se justifica para estimar o número de casos diagnosticados, observar as características destes pacientes e implementar um sistema de monitorização contínua e de colaboração entre os centros de referência visando à qualificação da assistência. Tais dados são importantes para o planejamento de ações em saúde, uniformização de condutas entre os diferentes serviços (adequadas à realidade local) além de facilitar o acesso a centros regionais com recursos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, diminuindo o número de encaminhamentos para a capital, o que constitui grande custo social e econômico para as famílias e para o sistema público de saúde.

Material e método

Foram consultados os registros da Secretaria da Saúde do RS, todos os centros de tratamento existentes e os laboratórios de referência para o diagnóstico citogenético. Desta maneira, conseguimos abranger os casos diagnosticados como LMC no RS. Foram incluídos todos os pacientes registrados e atendidos como tendo LMC Ph⁺, nos Centros de Referência do Estado do Rio Grande do Sul entre 1º de janeiro de 1996 e 31 de dezembro de 2000, totalizando um período de cinco anos. Foram excluídos pacientes de outros estados do Brasil que

procuraram atendimento no RS e pacientes com diagnóstico de LMC, mas que não tinham a presença do cromossomo Ph, pelo método de cariotipagem. No período analisado, os métodos de detecção do gene BCR/ABL por PCR/análise molecular não estavam disponíveis. Para definir a população do RS nestes anos, utilizamos a estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), 1991, para 1º de julho de 1998, período mediano do tempo analisado.

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética e Pesquisa em Saúde das instituições envolvidas, na forma da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), por estar de acordo, ética e metodologicamente, com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos, especialmente a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Sendo os dados obtidos a partir dos prontuários dos pacientes, foi solicitada e concedida a dispensa do consentimento informado.

A partir dos dados de cariotipagem de medula óssea foi feita revisão dos prontuários para confirmação da doença e coleta de dados. Os centros de referência participantes do estudo estão listados na Tabela 1. Quando o prontuário estava incompleto ou com registros duvidosos, foi feito contato telefônico com o paciente ou sua família. Em 19 casos (8,8%), não conseguimos resgatar dados referentes à evolução. O início do estudo de cada paciente foi caracterizado pelo mês do diagnóstico, enquanto o tempo final foi o mesmo para todos.

Análise estatística

Os resultados foram analisados pelo pacote estatístico SPSS versão 11.0, e expressos mediante estatísticas descritivas e curva de sobrevida de Kaplan-Meier.

Resultados

Foram encontrados 276 pacientes com diagnóstico de LMC no Rio Grande do Sul no período de 1º de janeiro de 1996 a 31 de dezembro de 2000. Em 1º de julho de 1998, a população estimada no Rio Grande do Sul foi de 10.000.033 habitantes (IBGE, 1991). Sendo assim, a estimativa de pessoas com diagnóstico de LMC foi de aproximadamente 2,76 casos por 100.000 habitantes. A estimativa de casos novos anuais foi de aproximadamente 0,6:100.000 habitantes. A idade média no diagnóstico foi 42 anos e 4 meses (± 16 anos e 2 meses). A moda para idade no diagnóstico foi de 44 anos e 1 mês e a mediana, 42 anos e 3 meses (variando de 7,2 a 81,4 anos). Cento e cinquenta e sete (56,9%) pacientes eram do sexo masculino e 119 (43,1%) eram do sexo feminino (2,6:1). Para análise de sobrevida, utilizamos os 257 casos onde pudemos acompanhar a evolução. A sobrevida global em 5 anos foi de 34% (Figura 1), com tempo médio de 47,7 meses (IC 43,3 – 52,1). Nos 56 (21,8%) pacientes que foram submetidos ao TMO alogênico de medula óssea, 39 (69,6%) estavam em fase crônica, 16 (28,6%) em fase acelerada e 1 (1,8%) em fase blástica. A sobrevida global dos 56 pacientes transplantados foi de 45%. Para aqueles transplantados em fase crônica, a

sobrevida foi de 75%. Nos transplantados nas fases acelerada e blástica, a taxa de sobrevida foi de 27% ($p=0,003$) (Figura 2).

Quanto à idade dos pacientes transplantados em fase crônica, 5 (12,8%) tinham entre 20 e 29 anos, 18 (46,1%) entre 30 e 39 anos e 16 (41,1%) com mais de 40 anos. As taxas de sobrevida para os pacientes transplantados, conforme as faixas etárias descritas acima, foram de 100%, 75% e 63,6%, respectivamente (Figura 3).

Discussão

O número estimado de casos novos anuais de LMC no RS foi de 0,6:100.000 habitantes, o que é menor que o número relatado na literatura (incidência anual de aproximadamente 1:100.000) (Champlin & Golde, 1985; Kantarjian et al., 1988; Lee, 2000). Nossa estimativa não reflete uma incidência propriamente dita, pois na região de Pelotas, Rio Grande e cidades circunvizinhas, não houve nenhum caso de LMC nos anos estudados. Para determinar a origem geográfica de cada paciente, utilizamos a naturalidade e não a procedência, pois é consenso que este último dado é pouco confiável, quando provém de registros do Sistema Único de Saúde. O motivo para não haver casos naquela região pode ter uma explicação: ou o diagnóstico não está sendo feito adequadamente, ou realmente não existem casos de LMC na referida região (o que é pouco provável).

Como as doenças crônicas aumentam sua frequência com a idade e tendem a ter um curso clínico mais prolongado, eleva-se a prevalência dessas doenças, mesmo que a incidência se mantenha estável.

A idade média no diagnóstico foi de 42 anos e 4 meses e é um pouco inferior ao relatado (5ª e 6ª décadas de vida) (Report of the Medical Research Council's, 1968; Moloney, 1977; Brincker, 1982; Baranowsky & Myers, 1986; National Cancer Institute, 1997). Isto poderia ser explicado pela menor submissão dos pacientes idosos ao exame de cariotipagem. Nossa sobrevida global foi de 34%, com média de 47,7 meses. Nos pacientes submetidos ao TMO alogênico, a sobrevida foi maior para aqueles que foram transplantados em fase crônica, diferentemente de quando o transplante foi realizado nas fases acelerada ou blástica. Esses dados são semelhantes aos relatados na literatura, pois os pacientes submetidos ao transplante enquanto a doença está em fase crônica têm uma taxa de sobrevida mais alta (Thomas et al., 1986; Horowitz et al., 1996; Clift & Anasetti, 1997; Souza et al., 2003). Os efeitos adversos do transplante ocorrem predominantemente durante o 1º ano, levando a uma menor sobrevida, quando comparado com outras modalidades de tratamento. No entanto, a sobrevida a longo prazo é muito maior do que com o tratamento com quimioterapia ou IFN- α (Gale, 1994). Assim, o TMO alogênico pode ser considerado a terapia de escolha para pacientes jovens, com doença em fase crônica, desde que tenham doador HLA-compatível (Kantarjian & Talpaz, 1994). Os resultados do TMO na fase blástica são insatisfatórios, com uma sobrevida de menos de 10%. Resultados intermediários, com sobrevida de 25% a 35%, são relatados para pacientes transplantados em fase acelerada ou para aqueles submetidos ao TMO em uma segunda fase crônica. A variabilidade dos resultados do transplante na fase acelerada pode ser explicada pela dificuldade em se definir esta fase (Kantarjian et al., 1988).

Quanto à idade dos pacientes transplantados em fase crônica, a queda nas taxas de sobrevida de acordo com a faixa etária dos transplantados, reflete também a literatura. Vários parâmetros clínicos influenciam a sobrevida após o TMO alogênico. Idade avançada, mais de um ano após o diagnóstico, terapia prévia com bussulfan e doença em estágio avançado afetam negativamente os resultados (Goldman et al., 1993; Bacigalupo et al., 1993). O TMO pode ser oferecido somente a um número limitado de pacientes, pois depende da disponibilidade do doador e da idade do receptor (Clift et al., 1994; Grathwohl & Hermans, 1996).

Considerando que no RS apenas dois centros realizam o TMO alogênico (HCPA – Porto Alegre e HUSM – Santa Maria) e que apenas 30% dos pacientes elegíveis apresentam doadores HLA-compatíveis, o fato de termos transplantado 21,4% dos pacientes indica um bom acesso ao atendimento terciário de saúde. Supondo que todos os casos de LMC nos referidos anos foram analisados, nossos resultados são, em sua maioria, comparáveis aos relatados na literatura, o que indica que a amostra reflete a realidade, ou todas as amostras possuem viés. As investigações epidemiológicas, de cunho descritivo, têm o objetivo de informar sobre a distribuição de um evento na população, em termos quantitativos (Pereira, 1995; Medronho, 2003). Quanto melhor a base de dados, em termos de abrangência da população e qualidade do seu conteúdo, mais precisos serão os quadros descritivos. Quando as informações inexistem na forma desejada, ou são julgadas imprecisas ou incompletas, podemos realizar investigações com o objetivo de obter os dados necessários. Existe uma diferença substancial entre as probabilidades de sobrevida observadas em pacientes participantes de ensaios

clínicos terapêuticos em centros oncológicos especializados e as assinaladas em registros de base populacional. Embora as primeiras sejam geralmente maiores, admite-se que as probabilidades de sobrevida de base populacional reflitam mais acuradamente as ações de saúde rotineiramente adotadas numa determinada população, tais como: medidas de prevenção, métodos de rastreamento visando ao diagnóstico mais precoce, eficácia do tratamento e até mesmo o seguimento pós-tratamento. Para isso, devemos buscar o aprimoramento no registro inicial de dados e a possibilidade de estudo de uma coorte prospectiva.

Referências Bibliográficas

Bacigalupo A, Gualandi F, Van Lint MT et al. Multivariate analysis of risk factors for survival and relapse in chronic granulocytic leukemia following allogeneic marrow transplantation: impact of disease related variables (Sokal score). *Bone Marrow Transplantation* 1993;12:443-448.

Barnett MJ & Eaves C. Chronic myeloid leukemia. In: Henderson E, Lister T, Greaves M. *Leukemia Philadelphia: W B Saunders Company* 6ed. 1996. Cap25: 535-53.

Baranowski A and Myers MH. Cancer incidence and survival in patients 65 years of age and older. *CA Cancer Journal for Clinicians* 1986; 36:26-41.

Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al. The chronic myeloid leukaemias: guidelines for distinguishing chronic granulocytic, atypical chronic myeloid, and chronic myelomonocytic leukaemia. Proposals by the French-American-British Cooperative Leukaemia Group. *Br J Haematol* 1984; 87:746-54.

Brincker H. Population-based age- and sex-specific incidence rates in the 4 main types of leukaemia. *Scand J Hematol* 1982; 29:241-249.

Champlin RE and Golde DW. Chronic myelogenous leukemia: recent advances. *Blood* 1985;65:1039-47.

Clift RA, Anasetti C. Allografting for chronic myeloid leukemia. *Baillieres Clin Haematol* 1997;10:319-36.

Clift RA, Appelbaum FR, Tomas ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1994; 82: 1954-1956.

Druker BJ, Sawyers CL, Kantarjian H et al. Activity of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase in the blast crisis of chronic myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia with Philadelphia chromosome. *N Engl J Med* 2001;344:1038-1042.

Gale RP, Hehlmann R, Horowitz MM et al. Therapy of chronic phase CML: comparison of hydroxyurea, interferon and HLA-identical sibling transplants. *Blood* 1994;84:538a.

Goldman JM, Szydlo R, Horowitz MM et al. Choice of pretransplant treatment and timing of transplants for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. *Blood* 1993;82:2235-2238.

Grathwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:S7-9.

Greenlee RT, Murray T, Bolden S et al. Cancer Statistics. *CA Cancer Journal for Clinicians* 2000;50:7-33.

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;17:Suppl3:S5-S6.

IBGE (Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística),1991. Censo Demográfico. Available from <http://www.sidra.ibge.gov.br>

Kantarjian HM & Talpaz M. Chemotherapy and bone marrow transplantation in the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1994;21:8-13.

Kantarjian HM, Talpaz M, Gutterman JU. Chronic myelogenous leukemia: past, present and future. *Hematol Pathol* 1988;2:91-120.

Lee SJ. Chronic Myelogenous Leukaemia. *Br J Haematol* 2000;111:993-1009.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. O Problema do Câncer no Brasil. 4.ed. Rio de Janeiro, 1997.

Medronho, RA (Ed.) *Epidemiologia*. 1 ed. Atheneu: São Paulo, 2003.

Moloney WC. Natural history of chronic granulocytic leukemia. *Clin Haematol* 1977;6:41-53.

National Cancer Institute. Surveillance, epidemiology and end results (SEER) program. Public use DC-ROM (1973-94) released October 1997. Cancer Statistics Branch: Bethesda, MD, USA.

Nowell PC & Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497-99.

Pereira, MG. *Epidemiologia – teoria e prática*. 1 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 1995.

Report of the Medical Research Council's Working Party for Therapeutic Trials in Leukaemia. Chronic granulocytic leukaemia: comparison of radiotherapy and busulphan therapy. *BMJ* 1968;1:201-8.

Rowe JM, Lichtman MA. Hyperleukocytosis and leukostasis: common features of childhood chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1984;63:1230-4.

Rowley JD. A new consistent chromosomal abnormality in chronic myelogenous leukaemia identified by quinacrine fluorescence and Giemsa staining. *Nature* 1973; 243: 290-3.

Sawyers CL. Chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 340: 1330–40.

Secretaria da Saúde e do Meio Ambiente do Rio Grande do Sul. Núcleo de Informações em Saúde. Estatísticas de Saúde - Mortalidade no ano de 1997. V. 23. Porto Alegre, 1998.

Souza CA, Ruiz MA, Vigorito AC et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (AHSCT) – EBMT Risk Score (RS) evaluation for 1084 CML patients transplanted in Brazil. *Journal of Hematology*, 2003. In press.

Talpaz M, McCredie KB, Mavligit GM et al. Leukocyte interferon-induced myeloid cyto-reduction in chronic myelogenous leukemia. *Blood* 1983;62:689-92.

Thomas ED, Clift RA, Fefer A, et al. Marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Ann Intern Med* 1986;104:155-63.

Tabela 1 – Centros de Referência no Estado do Rio Grande do Sul

Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Porto Alegre

Hospital São Lucas da PUCRS - Porto Alegre

Hospital Nossa Senhora da Conceição – Porto Alegre

Complexo Hospitalar Santa Casa – Porto Alegre

Hospital Universitário de Santa Maria – Santa Maria

Hospital de Caridade de Ijuí – Ijuí

Hospital Regina – Novo Hamburgo

Hospital Saúde – Caxias do Sul

Hospital São Vicente de Paulo – Passo Fundo

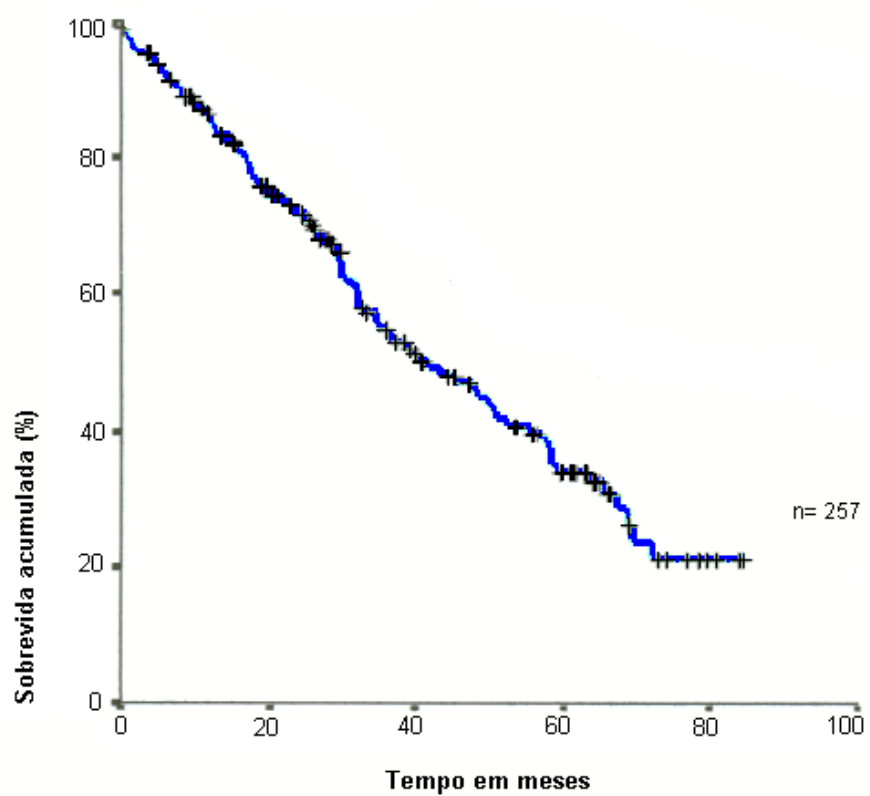


Figura 1 –Sobrevivida global dos 257 pacientes diagnosticados com LMC nos anos de 1996 a 2000, no Rio Grande do Sul, Brasil.

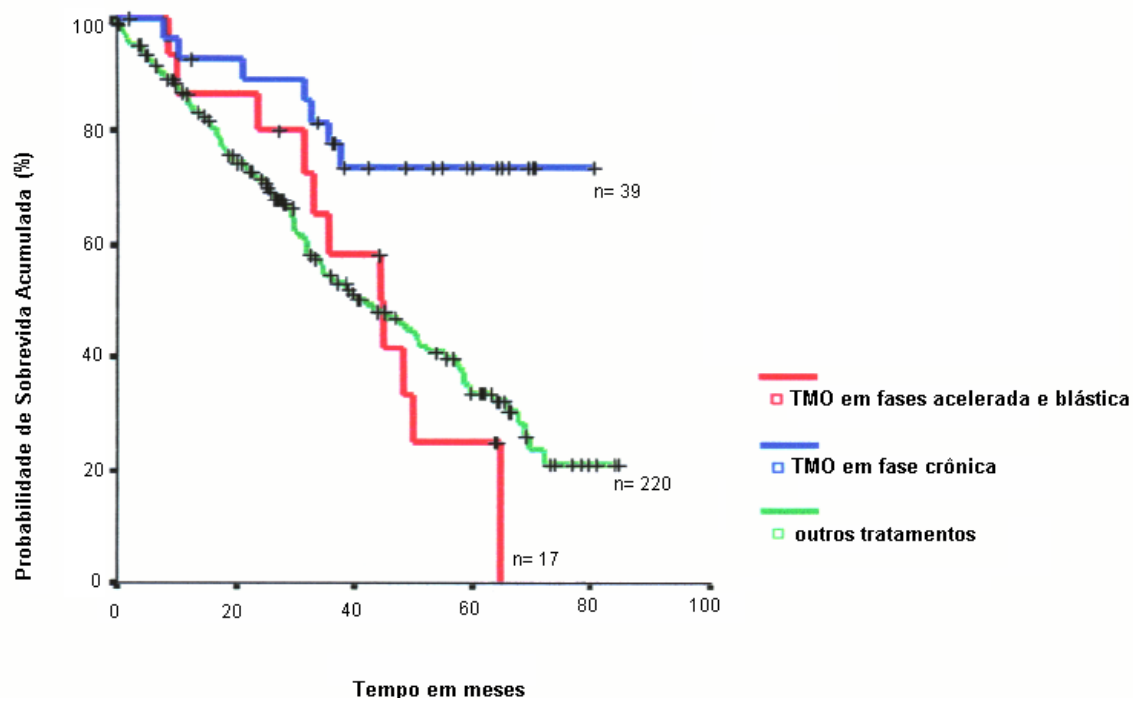


Figura 2 – Curva de sobrevida comparando pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico em fase crônica ou fase acelerada/blástica com aqueles não submetidos ao transplante.

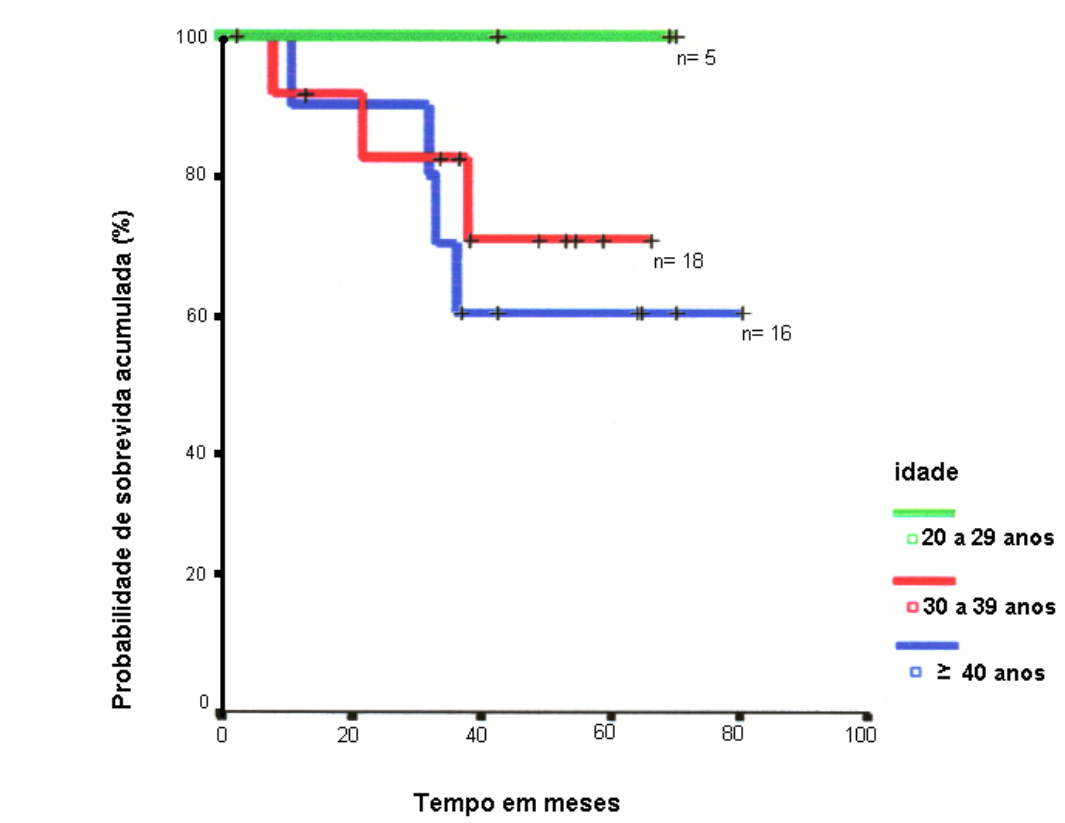


Figura 3 – Curva de sobrevivência comparando pacientes submetidos ao transplante de medula óssea alogênico em fase crônica, quanto à idade no transplante.

