Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Influência do sistema imune no sucesso da descontinuação dos inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica

Influence of the immune system on the successful discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia

Influencia del sistema inmunitario en la interrupción exitosa de los inhibidores de la tirosina quinasa en la leucemia mieloide crónica

Tarcísio Paulo Almeida Filho[1], Bárbara Rebeca Alves Pereira[1], Cinthya Cavalcante de Andrade[1], Acy Telles de Souza Quixadá[2], Suzzy Maria Carvalho Dantas[1], Pedro Aurio Maia Filho[1], Anna Thawanny Gadelha Moura[1], Romélia Pinheiro Gonçalves Lemes[1].

RESUMO

Objetivo: Realizar análise e revisão dos principais artigos disponíveis sobre a influência do sistema imune no sucesso da descontinuação dos inibidores de tirosina quinase na leucemia mieloide crônica. **Revisão bibliográfica:** O conceito recente de remissão livre de tratamento (RLT) surge como um alvo atrativo, permitindo que pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide crônica com respostas moleculares profundas possam descontinuar o tratamento com os inibidores de tirosina quinase (ITQ). O sistema imunológico desempenha um papel fundamental no sucesso da descontinuação dos ITQ. Células natural killers (NK) e células T CD8+ efetoras são essenciais para a vigilância imunológica e controle da doença. Além disso, a presença de células T citotóxicas específicas está associada a uma remissão sustentada. Adicionalmente, o tratamento com ITQ reduz a carga leucêmica, permitindo a reativação das respostas imunes efetivas e a eliminação de células tumorais. **Considerações finais:** Nesse contexto, há uma necessidade de novas abordagens terapêuticas que reforcem a resposta imunológica e explorem combinações de ITQ com agentes imunoestimuladores, visando otimizar a manutenção da remissão e proporcionar uma terapia mais eficaz e que melhore a qualidade de vida.

Palavras-chave: Leucemia mieloide crônica, Sistema imune, Inibidor de tirosina quinase, Suspensão de tratamento.

ABSTRACT

Objective: To analyze and review the main articles available on the influence of the immune system on the success of discontinuing tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia. **Literature review:** The recent concept of treatment-free remission (TFR) emerges as an attractive goal, allowing patients diagnosed with chronic myeloid leukemia who have achieved deep molecular responses to discontinue treatment with tyrosine kinase inhibitors (TKIs). The immune system plays a crucial role in the success of TKI discontinuation. Natural killer (NK) cells and CD8+ effector T cells are essential for immune surveillance and disease control. Additionally, the presence of specific cytotoxic T cells is associated with sustained remission. Furthermore, treatment with TKIs reduces leukemia burden, enabling the reactivation of effective immune responses and

[1] Universidade Federal do Ceará. Fortaleza – CE.
[2] Hospital Universitário Walter Cantídio. Fortaleza – CE.

SUBMETIDO EM: 10/2025 | **ACEITO EM: 11/2025** | **PUBLICADO EM: 1/2026**

the elimination of tumor cells. **Conclusions:** In this context, there is a need for new therapeutic approaches that reinforce the immune response and explore combinations of ITQ with immunostimulatory agents, aiming to optimize the maintenance of remission and provide more effective therapy that improves quality of life.

Keywords: Chronic myeloid leukemia, Immune system, Tyrosine kinase inhibitor, Treatment suspension.

RESUMEN

Objetivo: Realizar un análisis y revisión de los principales artículos disponibles sobre la influencia del sistema inmune en el éxito de la descontinuación de los inhibidores de tirosina quinasa en la leucemia mieloide crónica. **Revisión bibliográfica:** El concepto reciente de remisión libre de tratamiento (RLT) surge como un objetivo atractivo, permitiendo que pacientes diagnosticados con leucemia mieloide crónica y con respuestas moleculares profundas pueden descontinuar el tratamiento con los inhibidores de tirosina quinasa (ITQ). El sistema inmune desempeña un papel fundamental en el éxito de la descontinuación de los ITQ. Las células natural killers (NK) y las células T CD8+ efectoras son esenciales para la vigilancia inmunológica y el control de la enfermedad. Además, la presencia de células T citotóxicas específicas está asociada con una remisión sostenida. Adicionalmente, el tratamiento con ITQ reduce la carga leucémica, permitiendo la reactivación de las respuestas inmunológicas efectivas y la eliminación de las células tumorales. **Consideraciones finales:** En este contexto, existe la necesidad de nuevos enfoques terapéuticos que refuercen la respuesta inmune y exploren combinaciones de ITQ con agentes inmunoestimulantes, con el objetivo de optimizar el mantenimiento de la remisión y brindar una terapia más efectiva que mejore la calidad de vida.

Palabras clave: Leucemia mieloide crónica, Sistema inmunitario, Inhibidor de la tirosina quinasa, Suspensión del tratamiento.

INTRODUÇÃO

O tratamento da leucemia mieloide crônica (LMC) mudou drasticamente desde sua descrição inicial, incluindo o tratamento com compostos com arsênio, radioterapia, agentes citostáticos e Interferon-α. Atualmente, com o advento dos inibidores de tirosina quinase (ITQ), os pacientes podem alcançar respostas moleculares que não eram possíveis com as outras terapias, melhorando as suas taxas de sobrevida (MINCIACCHI VR, et al., 2021).

Considerando a era do ITQ, diferentes qualidades de respostas moleculares foram estabelecidas e a resposta molecular profunda (RMP: relação BCR-ABL/gene controle internacionalmente padronizado [SI] ≤ 0,01% foi associada a um melhor desfecho clínico e, portanto, foi considerada um objetivo atraente para pacientes com LMC tratados com ITQ (INZOLI E, et al., 2022).

O conceito mais recente de remissão livre de tratamento (RLT) tem surgido a partir de dados apresentados em diversos ensaios de interrupção do tratamento com ITQ indicando que alguns pacientes que atingem uma resposta molecular profunda sustentada possuem maior chance de descontinuar o tratamento com sucesso (ZHANG Z, et al., 2023).

Alguns estudos têm apontado a RLT como um alvo atraente para ser alcançado por diversas razões: Como uma parcela considerável dos pacientes com LMC enfrenta eventos adversos relacionados ao uso de ITQ, a descontinuação do tratamento pode oferecer melhorias substanciais na qualidade de vida desses pacientes. O tratamento com ITQ não é recomendado para pacientes que desejam engravidar devido ao risco de embriotoxicidade, dessa maneira a RLT pode representar uma estratégia segura para uma gestação planejada (ABRUZZESE E, et al., 2020). O uso de mesilato de imatinibe pode levar a problemas de crescimento em pacientes pediátricos, portanto, a interrupção do tratamento pode ser uma abordagem vantajosa para essa população (DEEPTHI BODDU et al., 2019). Como aproximadamente 40% dos pacientes com RMP estável conseguem manter a remissão da doença sem tratamento, a suspensão da terapia se torna uma alternativa viável para diminuir os gastos com medicamentos nesses pacientes (HSIEH YC, et al., 2021).

Apesar de proporcionar diversos benefícios, nem todos os pacientes que suspendem o tratamento com inibidores de tirosina quinase conseguem manter a remissão livre de terapia, e muitos acabam apresentando recaída molecular. Embora a maioria dos pacientes recupere a RMP com a reintrodução dos ITQ (ATALLAH E e SCHIFFER CA, 2020), é necessário identificar quais pacientes têm mais chances de alcançar a RLT, além de determinar os fatores que podem ser usados como preditores dessa resposta.

Pesquisas anteriores indicam que diversas características dos pacientes, como idade, escore Sokal, duração do tratamento com ITQ, tempo necessário para alcançar a doença residual mínima indetectável, podem estar relacionadas ao êxito na descontinuação do tratamento (INZOLI E, et al., 2022). Além disso, há evidências de que o sistema imunológico pode desempenhar um papel crucial no controle da doença, sendo, em parte, responsável por manter a remissão molecular dos pacientes mesmo sem a administração de tratamento (REA D, et al., 2017; ILANDER M, et al., 2017; HSIEH YC, et al., 2021). Esta revisão aborda a contribuição do sistema imune para a remissão livre de tratamento, papel dos ITQ na sua modulação e discute as novas abordagens de terapias para beneficiar pacientes com LMC.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Papel do sistema imune no sucesso da descontinuação do tratamento

O sistema imunológico tem sido amplamente estudado em pacientes com LMC, principalmente sobre o papel da imunovigilância para o sucesso na descontinuação do tratamento com ITQ. Foi observado que indivíduos saudáveis podem expandir células T CD8+ específicas para BCR-ABL, mas isso não ocorre em pacientes com LMC, indicando que esses pacientes podem ter um déficit imunológico (RUSAKIEWIC et al., 2009). O tratamento com inibidores da tirosina quinase (ITQ) pode restaurar a função imunológica em pacientes (**Figura 1**), especialmente nos que atingem a RMP, e essa restauração pode ser crucial para o sucesso da suspensão do tratamento (HUGHES A, et al., 2017).

Pesquisas indicam que células NK (CD3-CD56^{+}) e células T CD8^{+} efetoras desempenham papéis significativos na manutenção da remissão em pacientes que descontinuaram o tratamento. Alguns estudos evidenciaram um aumento de células NK, bem como maior marcação intracelular de moléculas efetoras, tais como IFN-γ, granzimas e perforinas, em pacientes em RLT por pelo menos seis meses (OHYASHIKI K, et al., 2012; MIZOGUCHI I, et al., 2013).

Adicionalmente, um aumento progressivo nas células T CD8+ efetoras (INF-γ^{+}) foi observado nos pacientes que descontinuaram o tratamento com imatinibe, destacando a interação entre células NK e T CD8^{+} como fator importante na manutenção da remissão (OHYASHIKI K, et al., 2012; MIZOGUCHI I, et al., 2013).

Pesquisas complementares destacam a função das células NK na descontinuação do tratamento, mostrando que o número de células NK maduras (CD57^{+}) e citotóxicas (CD16^{+} e CD57^{+}) foram maiores em pacientes que não apresentavam recidiva, indicando uma possível associação da funcionalidade dessas células com maior sobrevida livre de recidiva molecular (REA D, et al., 2017).

As células NK maduras (CD3^{-}CD56^{dim}) desempenham um papel fundamental no controle da doença contribuindo para a eliminação de células cancerígenas e possivelmente estimulando uma resposta imune adaptativa (LOPEZ-VERGÈS S, et al., 2010; NIELSEN CM, et al., 2013; REA D, et al., 2017; ILANDER M, et al., 2017).

Adicionalmente, as células NK possuem capacidade adaptativa e de memória, semelhantes às células T, com marcadores como FcεRγ, PLZF e SYK associados a mudança fenotípica dessas células (LEE J, et al., 2015). No estudo de Ilander M, et al. (2017) foi observado que, após a descontinuação do imatinibe, os pacientes apresentaram maior secreção de citocinas TNF-α/IFN-γ, sugerindo uma associação entre células NK e uma resposta imunológica Th1 das células T CD4^{+}, o que poderia contribuir para a imunidade antitumoral e manutenção da remissão. A hipótese levantada é que um aumento nas células NK maduras pode potencializar a resposta imune adaptativa contra células leucêmicas, contribuindo para a manutenção da remissão após o tratamento (LEE J, et al., 2015; ILANDER M, et al., 2017).

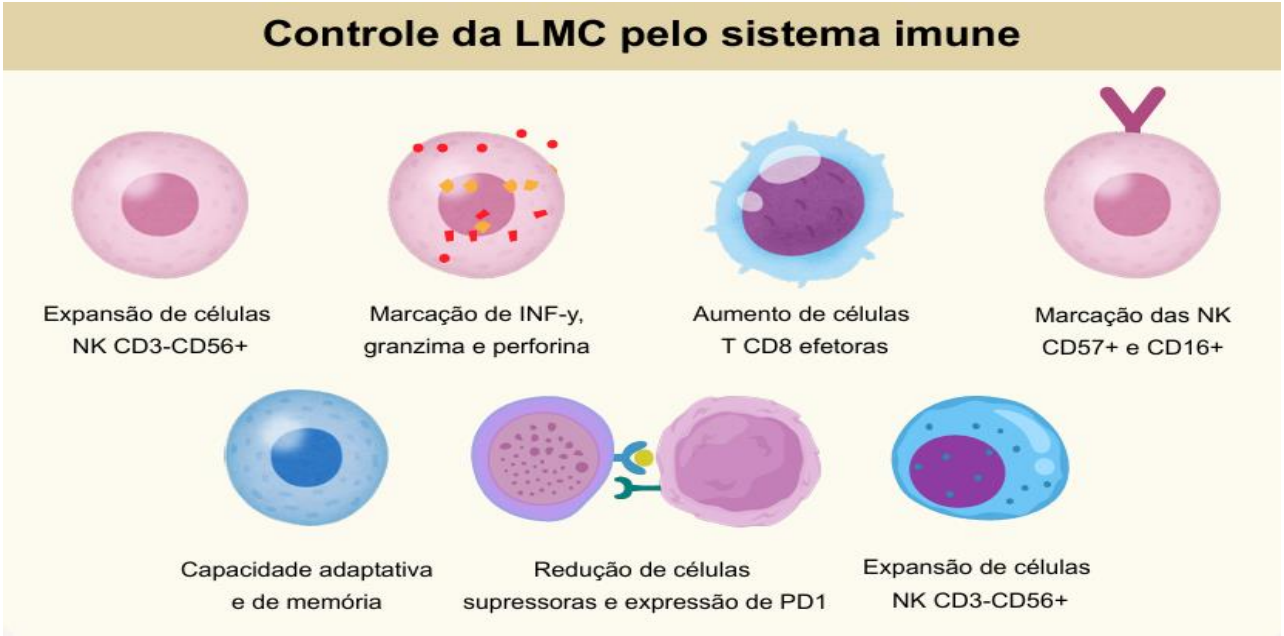
Também pode ser destacado o papel das células T citotóxicas específicas para antígenos de células-tronco leucêmicas (CTL) na manutenção da remissão, observando que pacientes com linfócitos T citotóxicos para KU-MEL9 mantiveram a remissão molecular por mais de 12 meses, sugerindo que essas células desempenham um papel crucial no controle da LMC (MATSUSHITA M, et al., 2015).

Em estágios iniciais da doença Ademais, alguns autores propõem que a elevada carga leucêmica ativa processos imunossupressores, como o aumento de células supressoras mieloides derivadas, que inibem a ação das células NK e limitam a resposta dos linfócitos T citotóxicos por meio da via PD-1/PD-L1. No tratamento com ITQ, a redução da carga leucêmica possibilita a reativação das respostas imunes efetoras, principalmente quando a carga leucêmica reduz significativamente (mais de 4 logs ou indetectável) (AHMAD SM, et al., 2014; HUGHES A, et al, 2017).

Ademais, há evidências de que a profundidade da resposta molecular está diretamente relacionada à manutenção de uma resposta sustentada ao tratamento. Nesse contexto, a ação do interferon-alfa (IFN-α) sobre o sistema imunológico pode contribuir para a eliminação das células-tronco leucêmicas. Estudos indicam que o uso prévio de IFN-α foi mais frequente entre pacientes que não apresentaram recorrência molecular após a suspensão do imatinibe, o que reforça o papel do IFN-α no controle dessas células leucêmicas resistentes (BURCHERT A, et al., 2010; TAKAHASHI N, et al., 2011).

Em resumo, a interação entre células NK, T citotóxicas e intervenções terapêuticas, como o IFN-α, parece ser essencial para a manutenção da remissão na LMC, e o entendimento desses mecanismos pode abrir caminho para futuras terapias celulares (**Figura 1**).

Figura 1 - Ilustração esquemática dos mecanismos de modulação imunológica no sucesso da descontinuação do tratamento com ITQ na leucemia mieloide crônica.



Nota: Elaborado pelo Canva. **Fonte:** Filho TPA, et al., 2026.

Modulação do sistema imune pelo tratamento com inibidores de tirosina quinase

Os inibidores de tirosina quinase (ITQ), como o imatinibe, nilotinibe e dasatinibe representam a base do tratamento da LMC devido à sua eficácia na inibição seletiva da atividade da oncoproteína BCR-ABL. Embora o principal alvo terapêutico desses agentes seja a BCR-ABL, alguns ITQs apresentam perfis de inibição mais amplos, podendo afetar outras quinases envolvidas em processos celulares variados, inclusive na sinalização de células do sistema imune (SCHADE AE, et al., 2008; WEICHSEL R, et al., 2008).

Essa interação *off-target* dos ITQs tem implicações imunomoduladoras relevantes, que vêm sendo cada vez mais estudadas e compreendidas. Alguns estudos têm mostrado que os ITQ são capazes de ativar células T, promover a expansão de células natural killers (NK), induzir apoptose de células T reguladoras (Treg), além

de interferir na função de células dendríticas e linfócitos B de memória (**Figura 2**). Esses efeitos sugerem que os ITQ, além do seu efeito antitumoral direto, também contribuem para a modulação da resposta imune dos pacientes com LMC (SCHADE AE, et al., 2008; WEICHSEL R, et al., 2008).

No caso específico das células dendríticas, pacientes com LMC não tratados geralmente apresentam níveis reduzidos dessas células, tanto plasmocitóides (CDP) quanto mieloides (CDM), devido à alta expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que desempenha um papel importante na imunossupressão. Com o início do tratamento com imatinibe, observa-se uma queda significativa dos níveis de VEGF, acompanhada pela recuperação da população de células dendríticas (CARULLI G, et al., 2010; SALIH J, et al., 2010). Também há evidências de que o tratamento com imanitibe na presença do ligante Flt3 induz progenitores hematopoiéticos CD34+ a originarem células dendríticas funcionais produtoras de interferon I, sendo essa recuperação mais evidente em pacientes que alcançam resposta citogenética ou molecular completa (MOHAMAD MOHTY et al., 2004). Esse restabelecimento das células dendríticas foi associado à restauração da função imunológica, comparável à de indivíduos saudáveis.

Wang H, et al. (2005) observaram que o imatinibe melhora a função das células apresentadoras de antígeno (APCs), promovendo a ativação de células T específicas e restaurando a capacidade de resposta de células T tolerantes. Em modelos in vivo, o tratamento impediu a indução de tolerância em células T CD4+ específicas, permitindo que essas células respondessem adequadamente à imunização. Esses achados indicam que o imatinibe não apenas trata a LMC, mas também colabora na reeducação do sistema imunológico, restaurando sua capacidade de reconhecer e atacar células tumorais.

Os ITQ também podem interferir significativamente na sinalização das células B. Através da inibição de quinases como a tirosina quinase de Bruton e sua via associada à fosfolipase-C-γ2, esses fármacos reduzem a frequência de células B de memória, comprometendo a resposta humoral (DE LAVALLADE H, et al., 2013). Além disso, o tratamento com imatinibe está relacionado à redução de células B de memória IgM, de forma dose-dependente. Esse efeito pode ser relevante tanto para a compreensão dos mecanismos de ação dos ITQ como para o manejo clínico de possíveis efeitos adversos relacionados à imunidade humoral (DE LAVALLADE H, et al., 2013).

Quanto às respostas mediadas por células T, foi observado que pacientes com LMC em remissão apresentam respostas antileucêmicas, predominantemente de células T CD4+ produtoras de TNF-α (CHEN CIU, et al., 2008). Essas células CD4+ têm um papel crucial na manutenção e sustentação das respostas de células T CD8+, assim como na formação de memória imunológica (GERLONI; ZANETTI, 2005). As citocinas TNF-α e IFN-γ, produzidas por essas células, promovem a proliferação e persistência de células T antileucêmicas, o que é essencial para a manutenção da resposta imune de longo prazo (CHEN CIU, et al., 2008).

As células NK, importantes na resposta antitumoral, também são moduladas pela ação dos ITQ. Estudos com dasatinibe mostraram que o tratamento pode induzir uma linfocitose de linfócitos granulares grandes (LGL), muitos dos quais correspondem às células NK ou NK/T, associada a melhores respostas moleculares (MUSTJOKI S, et al., 2009). Há relatos de que pacientes com esse tipo de linfocitose apresentaram maior citotoxicidade de células NK e atingiram remissões completas e sustentadas (MUSTJOKI S, et al., 2009).

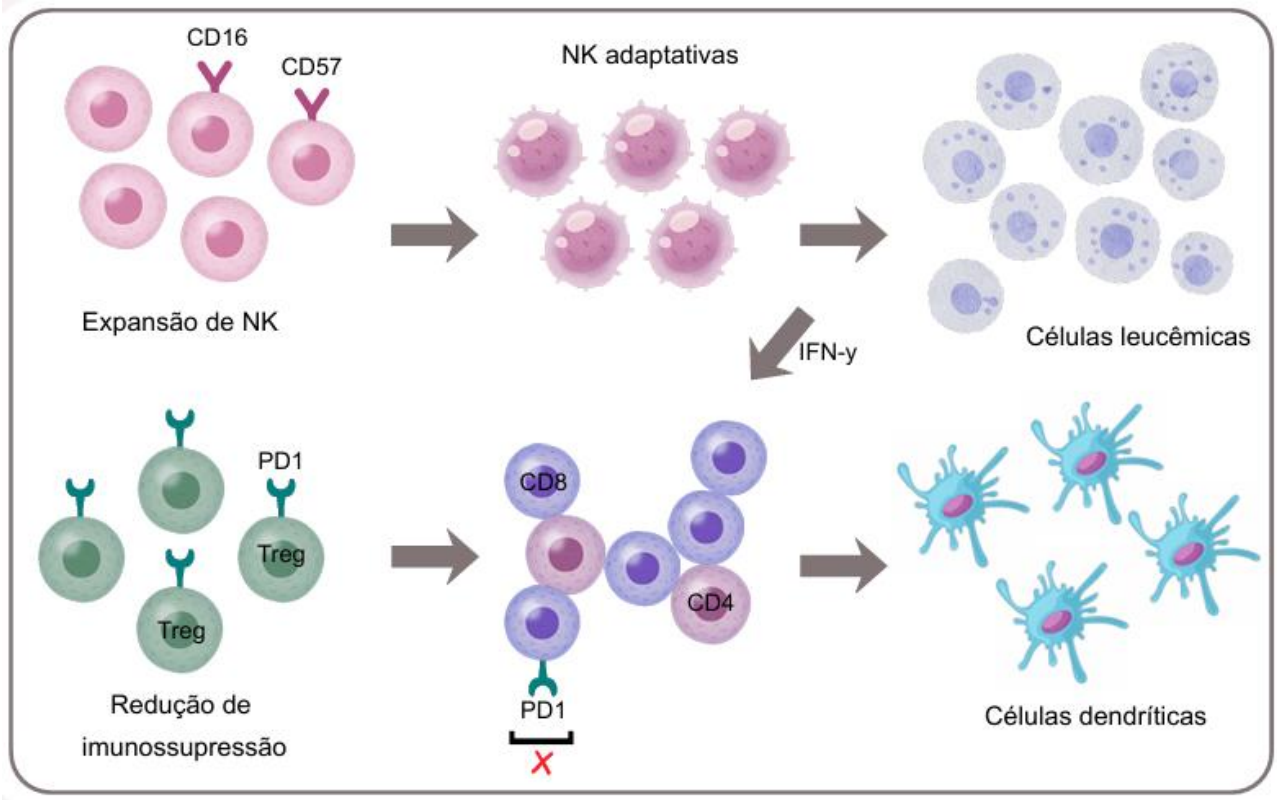
Em estudos comparativos, o dasatinibe tem se destacado por induzir uma resposta imunológica mais potente, com aumento das células T citotóxicas e células NK, e redução das células Treg, favorecendo uma resposta terapêutica mais eficaz (YUHO NAJIMA et al., 2018; KUMAGAI T, et al., 2020).

Outros estudos mostraram que o dasatinibe também inibe proteínas sinalizadoras como pERK e pAKT, promovendo maior ativação de células NK, com aumento da produção de perforinas, IFN-γ e IL-2. Esses marcadores indicam um perfil mais citotóxico, especialmente associado ao padrão de resposta Th1, o que reforça seu papel imunorregulador no tratamento da LMC (IRIYAMA N, et al., 2018). Embora os efeitos dos ITQ sobre o sistema imune sejam notáveis, o dasatinibe em particular tem mostrado um perfil imunomodulador que pode ser útil na indução de remissão molecular profunda, especialmente em pacientes que não alcançaram essa resposta com o imatinibe. Entretanto, o impacto do dasatinibe sobre o sistema imunológico

pode ter efeitos adversos, como a efusão pleural, que limita seu uso em alguns pacientes (NAGATA Y, et al., 2010; PORKKA K, et al., 2010).

A resposta do sistema imune à terapia com ITQ não é unicamente dependente do tipo de medicamento utilizado, mas também de fatores interindividuais que determinam a capacidade do sistema imunológico de manter a remissão após a descontinuação do tratamento (HSIEH YC, et al., 2021). A compreensão desses fatores é essencial para otimizar as estratégias terapêuticas no tratamento da LMC e pode abrir caminho para novas abordagens que modulam o sistema imune de maneira mais eficaz.

Figura 2 - Ilustração esquemática dos mecanismos de modulação imunológica mediados pelos inibidores de tirosina quinase em pacientes com leucemia mieloide crônica.



Nota: Elaborado pelo Canva. **Fonte:** Filho TPA, et al., 2026.

Estratégias futuras para intensificar a resposta imune em pacientes com LMC

Muitas drogas utilizadas na prática clínica para o tratamento de diversos tipos de cânceres têm apresentado um potencial imunoestimulador, sobretudo em células NK. Essas drogas podem ser utilizadas em novos ensaios clínicos e em combinação com ITQ para potencializar a resposta imune contra as células leucêmicas residuais (CLR) podendo, assim, aumentar a proporção de pacientes com resposta molecular profunda e, portanto, aptos para tentar a remissão livre de tratamento e/ou até mesmo erradicar as células residuais (MINCIACCHI VR, et al., 2021).

A exemplo dessas drogas, podemos citar a lenalidomida, pomalidomida, decitabina, citarabina, azacitidina e muitos outros medicamentos antineoplásicos. Alguns desses medicamentos já foram usados na LMC com sucesso, no entanto ensaios clínicos utilizando associação com ITQ e o impacto dessa associação no contexto da RLT ainda são pouco investigados (RUGGIU M, et al., 2018).

Um estudo com imatinibe e lenalidomida mostrou que a combinação desses medicamentos aumentou os marcadores de função imune (número de células NK $CD3^{-}CD56^{+}$, NK $CD16^{+}$ citotóxica), mas foi interrompido devido a eventos adversos trombofílicos, sugerindo que a estratégia pode ser promissora com ajustes no

protocolo e novos imunomoduladores (ROSS DM, et al., 2019). Os autores propuseram investigações futuras ajustando a sequência de descontinuação das drogas e utilização de tromboprofilaxia mais eficiente ou a utilização de outros agentes imunomoduladores. O emprego dessas drogas deve ser cuidadosamente analisado para equilibrar riscos e benefícios; se os resultados forem positivos, é possível criar novas moléculas com menos efeitos colaterais.

Mais ainda, a transferência adotiva de células NK também pode representar uma ferramenta útil e promissora no tratamento de pacientes com LMC, podendo ser utilizada no futuro em ensaios clínicos e em associação com ITQ para alcançar a RMP, tentar e/ou manter a RLT ou até mesmo erradicar células leucêmicas residuais. Também pode ser uma estratégia em grupos de pacientes com prognóstico desfavorável, como aqueles com algum grau de resistência ou intolerância ao tratamento com alguns dos ITQ ou ainda em pacientes em fase acelerada ou blástica da doença no contexto do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (Alo-TCTH). Uma vantagem da utilização adotiva de células NK consiste no fato de que essas células apresentam atividade citotóxica antígeno-independente contra células tumorais podendo, deste modo, ser obtida de forma autóloga ou alogênica (BOSI GR, 2017).

Alguns trabalhos têm demonstrado o potencial terapêutico da transferência adotiva de células NK alogênicas com KIR-HLA incompatíveis no Alo-TCTH, mostrando reduzir a rejeição do enxerto e a incidência da doença do enxerto contra hospedeiro (DECH). Adicionalmente, a transferência adotiva de células NK alogênicas também têm sido usada em estudos envolvendo pacientes com malignidades hematológicas, demonstrando boa atividade antitumoral (ROMEE R, et al., 2016).

A transferência adotiva de células NK pode ser realizada ainda a partir de células NK modificadas utilizando receptores de antígeno quimérico (CARs) para melhorar o reconhecimento de células tumorais e matar seus alvos de maneira não restrita ao HLA. Além das vantagens associadas às células NK adotivamente transferidas, a utilização da imunoterapia com células CAR-NK torna menos provável a ocorrência de toxicidade potencialmente fatais como a síndrome da liberação de citocinas, uma síndrome observada na terapia com células CAR-T. Ao contrário da células CAR-T, as células CAR-NK mantêm seus receptores, que podem não apenas atuar de forma complementar no reconhecimento e indução da morte de seus alvos, mas também serem escolhidos com base na incompatibilidade com os ligantes de KIR para aumentar a atividade antitumoral (REZVANI K, et al., 2017).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O papel do sistema imunológico na interrupção dos inibidores de tirosina-quinase na leucemia mieloide crônica revela um equilíbrio complexo entre a imunidade e o controle da doença, no qual a recuperação funcional, especialmente de células NK e T CD8+, parece crucial para manter a remissão após o tratamento. Contudo, a variabilidade entre pacientes expõe fatores individuais ainda pouco compreendidos, incluindo a interação entre células NK e linfócitos T e os mecanismos que permitem a persistência de células-tronco leucêmicas resistentes ao reconhecimento imune, o que reforça a necessidade de investigação adicional. Além disso, parâmetros clínicos como idade, escore Sokal e profundidade da resposta influenciam o sucesso da descontinuação dos ITQ, indicando que decisões terapêuticas devem ser personalizadas. Assim, os avanços na imunobiologia da LMC apontam as células NK como protagonistas na manutenção da remissão livre de tratamento, com apoio da imunidade adaptativa, e sugerem que integrar estratégias imunoterapêuticas às abordagens atuais pode ampliar as taxas de descontinuação bem-sucedida e representar um passo promissor rumo ao controle duradouro ou mesmo à possível cura da doença.

REFERÊNCIAS

1. ABRUZZESE E, et al. Tyrosine kinase inhibitors and pregnancy in chronic myeloid leukemia: opinion, evidence, and recommendations. Therapeutic Advances in Hematology, 2020; 11.
2. AHMAD SM, et al. The stimulation of PD-L1-specific cytotoxic T lymphocytes can both directly and indirectly enhance antileukemic immunity. Blood Cancer Journal, 2014; 4(7): e230.

3. ATALLAH E, SCHIFFER CA. Discontinuation of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia: when and for whom? Haematologica, 2020; 105(12): 2738–2745.
4. BOSI GR. Leucemia mieloide crônica: expansão de células natural killer de pacientes refratários ou intolerantes aos inibidores de tirosino quinase. Ufrgs.br, 2017.
5. BURCHERT A, et al. Sustained Molecular Response With Interferon Alfa Maintenance After Induction Therapy With Imatinib Plus Interferon Alfa in Patients With Chronic Myeloid Leukemia. Journal of Clinical Oncology, 2010; 28(8): 1429–1435.
6. CARULLI G, et al. Abnormal phenotype of bone marrow plasma cells in patients with chronic myeloid leukemia undergoing therapy with Imatinib. Leukemia research, 2010; 34(10): 1336-1339.
7. CHEN CIU, et al. Development and dynamics of robust T-cell responses to CML under imatinib treatment. Blood, 2008, 111(11): 5342–5349.
8. DEEPTHI BODDU, et al. Effect of imatinib on growth in children with chronic myeloid leukemia. Pediatric Hematology and Oncology, 2019; 36(4): 189–197.
9. DE LAVALLADE H, et al. Tyrosine kinase inhibitors impair B-cell immune responses in CML through off-target inhibition of kinases important for cell signaling. Blood, 2013; 122(2): 227–238.
10. GERLONI M, ZANETTI M. CD4 T cells in tumor immunity. In: Springer seminars in immunopathology. Springer-Verlag, 2005; 37-48.
11. HSIEH YC, et al. Improving outcomes in chronic myeloid leukemia through harnessing the immunological landscape. Leukemia, 2021; 35(5): 1229–1242.
12. HUGHES A, et al. CML patients with deep molecular responses to TKI have restored immune effectors and decreased PD-1 and immune suppressors. Blood, 2017; 129(9): 1166-1176.
13. ILANDER M, et al. Increased proportion of mature NK cells is associated with successful imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia. Leukemia, 2017; 31(5): 1108.
14. INZOLI E, et al. Tyrosine Kinase Inhibitor discontinuation in Chronic Myeloid Leukemia: eligibility criteria and predictors of success. American Journal of Hematology, 2022; 97(8): 1075–1085.
15. IRIYAMA N, et al. Enhanced perforin expression associated with dasatinib therapy in natural killer cells. Leukemia research, 2018; 68: 1-8.
16. KUMAGAI T, et al. Silent NK/T cell reactions to dasatinib during sustained deep molecular response before cessation are associated with longer treatment-free remission. Cancer Science, 2020; 111(8): 2923–2934.
17. LEE J, et al. Epigenetic modification and antibody-dependent expansion of memory-like NK cells in human cytomegalovirus-infected individuals. Immunity, 2015; 42(3): 431-442.
18. LOPEZ-VERGÈS S, et al. CD57 defines a functionally distinct population of mature NK cells in the human CD56dimCD16+ NK-cell subset. Blood, 2010; 116(19): 3865–3874.
19. MATSUSHITA M, et al. Monitoring of immunity against leukemia stem cell in CML patients after cessation of TKI. Journal for Immunotherapy of Cancer, 2015; 3: S2.
20. MINCIACCHI VR, et al. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. Cells, 2021; 10(1): 117.
21. MIZOGUCHI I, et al. Sustained upregulation of effector natural killer cells in chronic myeloid leukemia after discontinuation of imatinib. Cancer Science, 2013; 104(9): 1146–1153.
22. MOHAMAD MOHTY, et al. Imatinib and plasmacytoid dendritic cell function in patients with chronic myeloid leukemia. Blood, 2004; 103(12): 4666–4668.
23. MUSTJOKI S, et al. Clonal expansion of T/NK-cells during tyrosine kinase inhibitor dasatinib therapy. Leukemia, 2009; 23(8): 1398-1405.
24. NAGATA Y, et al. Clinical features of dasatinib-induced large granular lymphocytosis and pleural effusion. International journal of hematology, 2010; 91(5): 799-807.
25. NIELSEN CM, et al. Functional Significance of CD57 Expression on Human NK Cells and Relevance to Disease. Frontiers in Immunology, 2013; 4.
26. OHYASHIKI K, et al. Increased natural killer cells and decreased CD3+ CD8+ CD62L+ T cells in CML patients who sustained complete molecular remission after discontinuation of imatinib. British journal of hematology, 2012; 157(2): 254-256.
27. PORKKA K, et al. Dasatinib 100 mg once daily minimizes the occurrence of pleural effusion in patients with chronic myeloid leukemia in chronic phase and efficacy is unaffected in patients who develop pleural effusion. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2010; 116(2): 377-386.
28. REA D, et al. Natural killer-cell counts are associated with molecular relapse-free survival after imatinib discontinuation in chronic myeloid leukemia: the IMMUNOSTIM study. Hematological, 2017; 102(8): 1368–1377.
29. REZVANI K, et al. Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy. Molecular Therapy, 2017; 25(8): 1769–1781.

30. ROMEE R, et al. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. Science translational medicine, 2016.
31. ROSS, DM, et al. Lenalidomide maintenance treatment after imatinib discontinuation: results of a phase 1 clinical trial in chronic myeloid leukaemia. British journal of haematology, 2019; 186(3): e56-e60.
32. RUGGIU M, et al. Azacytidine in combination with tyrosine kinase inhibitors induced durable responses in patients with advanced phase chronic myelogenous leukemia. Leukemia and lymphoma, 2017; 59(7): 1659–1665.
33. RUSAKIEWICZ S, et al. BCR/ABL-specific CD8+ T cells can be detected from CML patients, but are only expanded from healthy donors. Cancer immunology, immunotherapy, 2009; 58(9): 1449-1457.
34. SALIH J, et al. The BCR/ABL-inhibitors imatinib, nilotinib and dasatinib differentially affect NK cell reactivity. International Journal of cancer, 2010; 127(9): 2119-2128.
35. SCHADE AE, et al. Dasatinib, a small-molecule protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits T-cell activation and proliferation. Blood, 2008; 111(3): 1366-1377.
36. TAKAHASHI N, et al. Discontinuation of imatinib in Japanese patients with chronic myeloid leukemia. Haematologica, 2011; 97(6): 903–906.
37. WANG H, et al. Imatinib mesylate (STI-571) enhances antigen-presenting cell function and overcomes tumor-induced CD4+ T-cell tolerance. Blood, 2005; 105(3): 1135–1143.
38. WEICHSEL R, et al. Profound inhibition of antigen-specific T-cell effector functions by dasatinib. Clinical Cancer Research, 2008; v. 14; n. 8; p. 2484-2491.
39. YUHO NAJIMA, et al. Regulatory T cell inhibition by dasatinib is associated with natural killer cell differentiation and a favorable molecular response - The final results of the D-first study. Leukemia Research, 2018; 66: 66–72.
40. ZHANG Z, et al. Exploration of treatment-free remission in CML, based on molecular monitoring. Cancer Medicine, 2023; 13: 1.