



Suscetibilidade genética terapêutica em pacientes com leucemia mieloide: atualização

Marcus Grimaldi¹; Vivianne Galante²; Lígia Gitahy³; Sophia Durst⁴; Fabiano Freitas⁵; Sergian Cardozo⁶; Marco Orsini⁷

Como Citar:

GRIMALDI; Marcus, GALANTE; Vivianne, GITAHY; Lígia, DURST; Sophia, FREITAS; Fabiano, CARDOZO; Sergian; ORSINI; Marco. Suscetibilidade genética terapêutica em pacientes com leucemia mieloide: atualização. Revista Sociedade Científica, vol.7, n. 1, p.558-577, 2024. <https://doi.org/10.61411/rsc202431817>

DOI:10.61411/rsc202431817

Área do conhecimento: Ciências da Saúde

Palavras-chaves: leucemia mieloide aguda; leucemia mieloide crônica; terapia celular; imunoterapia; terapia genética; inibidores enzimáticos.

Publicado: 05 de fevereiro de 2024

Resumo

O presente artigo identificou por meio de trabalhos publicados no período de 2019 a 2023, os tratamentos utilizados na Leucemia Mielóide Aguda (LMA), destacando os achados relevantes e suas limitações acerca das alterações fisiológicas. Trata-se de uma revisão de literatura da LMA, com foco nos mecanismos genéticos e os tratamentos atualmente utilizados no combate à neoplasia maligna hematopoiética. O levantamento foi baseado em 15 artigos selecionados que abordam sobre tratamento e prognóstico por grupos de idade, tratamento farmacológico e sobrevida de pacientes em tratamento, dos quais foram incluídos 4 artigos. A LMA é uma doença heterogênea com diferentes subtipos genéticos e a análise do perfil genético do paciente é fundamental para determinar o tratamento mais apropriado, pois algumas mutações genéticas podem tornar o paciente mais sensível a certos medicamentos, enquanto outras podem indicar a necessidade de terapias específicas direcionadas. Conclui-se que os tratamentos empregados no combate a LMA devem ser categoricamente analisados, com tendência à individualização, pois depende do estado clínico do paciente, do perfil genético e da resposta terapêutica.

Abstract

The present article agreed through works published in the period from 2019 to 2023, the treatments used in Acute Myeloid Leukemia (AML), highlighting the relevant findings and their limitations in relation to the disorder. This is a review of the AML literature, focusing on the genetic mechanisms and treatments currently used to combat the neoplasia. The survey was based on 15 selected articles that addressed

¹Universidade Iguazu ✉

²Universidade Iguazu ✉

³Universidade Iguazu ✉

⁴Universidade Iguazu ✉

⁵Universidade Iguazu ✉

⁶Universidade Iguazu ✉

⁷Universidade Federal do Rio de Janeiro ✉



treatment and prognosis by age groups, pharmacological treatment and survival of patients undergoing treatment, of which 4 were included. AML is a heterogeneous disease with different genetic subtypes and analysis of the genetic profile The patient is critical in determining the safest treatment, as some genetic changes may make the patient more sensitive to certain medications, while others may indicate the need for specific targeted therapies. It is concluded that the treatments used to combat AML must be categorically proven, with a tendency to individualization depending on the patient's clinical status, genetic profile and therapeutic response.

1. **Introdução**

A leucemia mieloide é um distúrbio maligno da medula óssea que se destaca pela proliferação anormal de células neoplásicas em condições agudas e crônicas (1). Essa patologia é resultante de uma ou mais alterações genéticas em células tronco ou progenitoras da medula óssea, que podem ser desencadeadas por fatores ambientais, tais como: infecções virais, agentes químicos e radiações, além de, alterações genéticas em células do sistema hematopoético (2).

A leucemia mieloide aguda (LMA) representa aproximadamente 25% dos casos de leucemia em crianças, e sua incidência aumenta com o incremento da idade (3). Além disso, a LMA pode se desenvolver como um câncer secundário após tratamentos de radioterapia ou quimioterapia para outras formas de neoplasias malignas, geralmente manifestando-se em torno dos 60 anos. As ocorrências dessas condições também contribuem para a leucemia mieloide crônica (LMC), que é mais prevalente em adultos entre 40 e 60 anos (4).

A doença ocupa a 13ª posição entre os tipos de câncer mais frequentes entre os sexos feminino e masculino. Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), foram 474.519 novos casos de leucemia no mundo em 2020. A mudança na composição etária da população compõe, nesse sentido, um quadro desafiador no qual é preciso enfrentar o crescimento das doenças complexas, crônico-degenerativas, em geral caracterizadas por sua etiologia multifatorial (5). Para 2020, o INCA (Instituto Nacional de Câncer)



estimou 10.810 novos casos de leucemia (6). O aumento na população idosa traz, portanto, uma progressão de numerosas doenças, dentre elas o câncer.

A LMA é subdividida em 7 subtipos que seguem os critérios do Sistema de Estadiamento Britânico-Americano-Francês (FAB). Eles são categorizados de M0 a M6, sendo respectivamente, Leucemia Mieloide Aguda com diferenciação mínima, Leucemia Mielóide Aguda sem maturação, Leucemia Mieloide Aguda com maturação, Leucemia promielocítica aguda, Leucemia Mielomonocítica aguda, Leucemia monocítica aguda, Leucemia Megacariocítica aguda (7).

As leucemias são identificadas pelos sintomas que surgem da incapacidade da medula óssea em gerar as células sanguíneas essenciais, que leva à redução dos níveis de hemácias, leucócitos e plaquetas na corrente sanguínea. O diagnóstico da leucemia mielóide identifica, nesse sentido, a existência de pelo menos 20% de células imaturas combalidas (blastos mielóides) na medula óssea ou no sangue periférico (8). Quando são encontradas alterações genéticas, o diagnóstico é estabelecido com base na presença dessas alterações, independentemente do percentual de blastos. Assim, o hemograma, o mielograma, a citometria de fluxo e a citogenética são exames complementares imprescindíveis para tal diagnóstico (9).

O tratamento principal das leucemias envolve basicamente a quimioterapia, possivelmente combinada com terapia-alvo, como o inibidor de tirosina quinase, denominado imatinibe. Em alguns casos, pode ser considerado um transplante de células-tronco (10). No entanto, o prognóstico das leucemias mielóides ainda é desafiador, com uma taxa de sobrevivência a longo prazo inferior a 50% (11). Diante desse cenário, novos medicamentos, como os inibidores FLT3 midostaurina e gilteritinib, inibidores IDH ivosidenib e enasidenib, anticorpo monoclonal anti-CD33 gentuzumab ozogamicina, inibidor BCL-2 venetoclax, glasdegib para atingir a via hedgehog e uma formulação lipossomal de daunorrubicina e citarabina (CPX-351) foram aprovados para tratamento desde 2017 (12). As informações prognósticas



adquiridas no momento do diagnóstico resultam das mudanças genéticas. Dessa forma, os principais elementos que definem o prognóstico e formam a base para categorizar os riscos na escolha do tratamento para a leucemia são as alterações genéticas, sejam elas de natureza citogenética ou molecular.

O objetivo deste trabalho é realizar uma atualização por meio de estudos publicados em base de dados sobre novas propostas terapêuticas de leucemias que visam um melhor prognóstico e melhor qualidade de vida para o paciente. Nesse sentido, faz necessário entender se a quimioterapia associada com esses novos fármacos são as ferramentas terapêuticas atuais mais eficientes em crianças e adultos.

2. **Material e Métodos**

O artigo caracteriza-se como uma pesquisa moldada na revisão bibliográfica em que a fundamentação teórica foi construída ao longo de todo o desenvolvimento desta pesquisa. A revisão de literatura desempenha um papel fundamental, pois ajuda a contextualizar as problemáticas acerca da pesquisa, identificar lacunas no conhecimento existente e embasar a fundamentação teórica. Além disso, ela valida a credibilidade do estudo ao demonstrar que o autor está ciente das pesquisas anteriores relacionadas ao tema. Dessa forma, é possível estimular o desenvolvimento de um raciocínio com o intuito de direcionar os pesquisadores desde as premissas até as conclusões (13).

As buscas foram realizadas em bases de dados nacionais e internacionais. As fontes dessa busca direcionaram para obtenção de 30 artigos nas principais bases de dados, tais como: Bireme; MEDLINE; LILACS; e Scielo. Os termos que balizaram esta pesquisa bibliográfica foram: leucemia mielóide aguda; leucemia mielóide crônica; terapia celular; imunoterapia; terapia genética; inibidores enzimáticos. Com o objetivo de maximizar a obtenção de registros, a pesquisa desses termos foi configurada apenas para os campos de título, resumo e/ou palavras-chave. Após a conclusão da busca, é crucial avaliar os resultados e identificar os estudos elegíveis de acordo com a



elegibilidade estabelecida na pergunta dessa pesquisa. Os critérios de elegibilidade dos artigos selecionados a partir da busca na literatura que deram suporte a esse trabalho de revisão estão associados ao ano de publicação (2019 a 2023), nos idiomas português, inglês e espanhol.

O levantamento do material ocorreu no período de agosto a outubro de 2023, por meio das seguintes bases de dados indexadas. Para viabilizar a realização dessa pesquisa foram utilizados e validados os seguintes descritores: “leucemia mielóide aguda”, “susceptibilidade genética”, “diagnóstico” e “terapia”. A fundamentação para a elegibilidade dos artigos se baseou nos seguintes critérios: artigos, que se encontravam integralmente e de forma gratuita, publicados nos idiomas inglês, português ou espanhol no período de proposto, com objetivo de eleger indicativos recentes acerca do tema proposto. Foram excluídos artigos duplicados, que não condizem com o tema abrangido pelo trabalho e não abordavam o objetivo do presente estudo. Realizando a primeira busca, com os descritores, foram obtidos 30 artigos. Após a aplicação dos filtros, foram selecionados 15 artigos. Posterior à leitura criteriosa dos títulos e artigos, houve a exclusão de 11 deles que se aproximavam do tema pesquisado, incluindo na revisão quatro artigos. A seguir apresenta-se o fluxograma (Figura 1) das bases de dados usadas para as pesquisas e quantificação dos artigos selecionados.

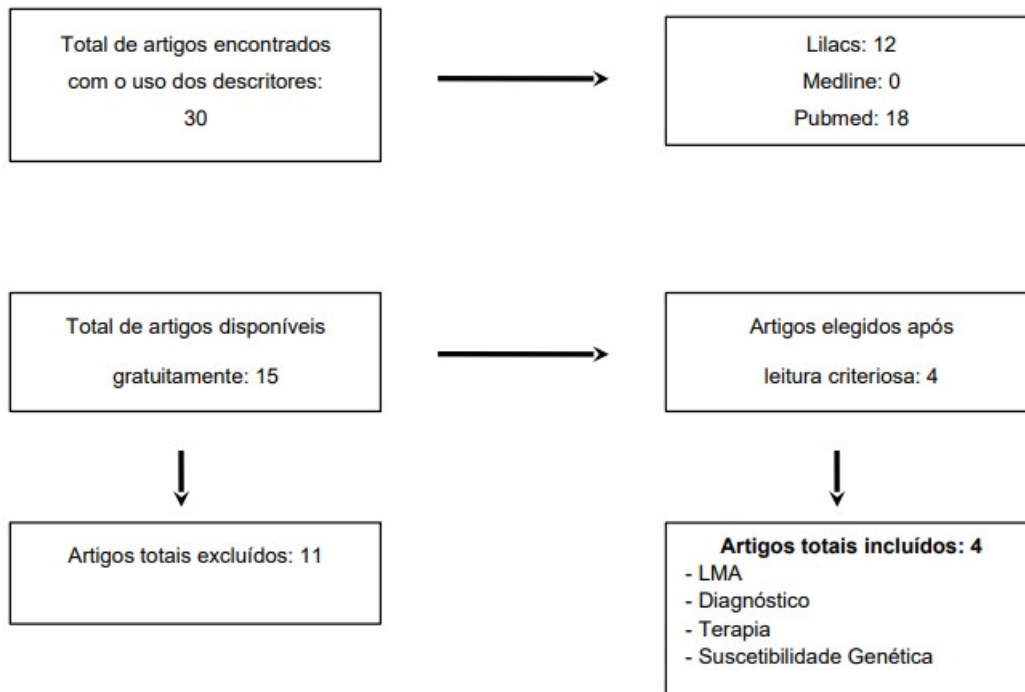


Figura 1 - Desenho do estudo. Fluxograma do processo de seleção dos artigos científicos. Com base nos critérios de elegibilidade foram revisados 30 artigos, dentre eles foram pré -selecionados 15 com base nos descritores do estudo e selecionados 4 com base na problemática do artigo.

Os 15 artigos selecionados foram avaliados em texto completo, observando-se então se de fato atendem aos critérios da pesquisa. Aqueles que foram incluídos, como também, excluídos nesta etapa tiveram seus motivos registrados no Quadro 1 da seleção de artigos científicos.

Quadro 1 - Artigos pré selecionados com base nos descritores: LMA, Diagnóstico, Terapia e Suscetibilidade Genética. Foram abordados, de cada artigo: título, autores, ano de publicação, método e resultado.

| Título | Autores | Ano | Método | Resultado |
|---|--------------------------------------|------|---|--|
| FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies | Vanessa E Kennedy, Catherine C Smith | 2020 | O estudo utilizou os métodos principais para determinar o status do FLT3: PCR (ensaios baseados na reação em cadeia de polimerase) e NGS (sequenciamento de próxima geração). | O inibidor de FLT3 específico de primeira ou segunda geração pode ser combinado com as necessidades individuais na configuração de tratamento de crianças e adultos. |



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

| | | | | |
|---|--|------|--|--|
| Updates on targeted therapies for acute myeloid leukemia | Sabine Kayser, Mark J Levis | 2022 | O estudo relata uma visão geral dos medicamentos aprovados com resultados que levam a efetividade terapêutica para o tratamento da leucemia mieloide aguda. | A combinação de fármacos direcionais com quimioterápicos e agentes moleculares como terapia favorecem o prognóstico de pacientes com leucemia mieloide aguda. |
| European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia | Andreas Hochhaus, Michele Baccarani, et al. | 2020 | Ensaio acadêmicos por meio do sistema interno de inspeção rotativa (IRIS) para testar a efetividade dos inibidores de tirosina quinase. | Os inibidores de tirosina quinase favorecem os resultados dos pacientes com maior taxa de sobrevida em crianças e adultos. |
| Acute leukemias in 2020: state of the art | Claudio Cerchione, Giovanni Martinelli | 2020 | Estudos pré clínicos investigaram diferentes estratégias para melhorar a persistência celular por meio de abordagens terapêuticas com inibidores do gene IDH. | A terapia celular imunológica revelou resultados favoráveis aos pacientes com leucemia mieloide aguda e quando associados com a quimioterapia podem aumentar a sobrevida de pacientes pediátricos e adultos. |
| Venetoclax in acute myeloid leukemia | Antonella Bruzzese, Enrica Antonia Martino, et al. | 2023 | Estudos in vitro demonstram que a BCL-2 implica na sobrevivência de células da leucemia mieloide aguda. O venetoclax se liga em moléculas anti apoptóticas e exerce sua função pró apoptótica. | O venetoclax é um inibidor altamente seletivo de primeira classe para BCL-2 e quando combinado com outras terapias potencializam sua ação. |
| Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management | Shai Shimony, Maximilian Stahl, Richard M Stone | 2023 | Estudo clínico de medicamentos e/ou combinações recentemente aprovados pelo FDA (Food and drug administration) para leucemia mieloide aguda com ensaios relacionados avaliando indicação off-label. | Considera-se que a idade superior a 75 anos é uma contra-indicação relativa à quimioterapia intensiva associada com outros fármacos. |
| A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia | Devipriya Padmakumar, Vineetha Radhakrishnan Chandraprabha, et al. | 2021 | Análise de cariótipos anormais na leucemia mielóide aguda. A identificação das variações citogenéticas associadas às condições clínicas relaciona-se com a junção de marcadores genéticos para tratamento clínico. | Avalia as porcentagens de mutações como marcador prognóstico e a avaliação do cariótipo pré- tratamento para prever a resposta da terapia e sua sobrevida. Contudo, não avaliam a efetividade dos fármacos associados à quimioterapia. |
| Translating recent advances | Jan Philipp Bewersdorf, Omar | 2022 | Revisão literária de insights recentes sobre a patogênese da leucemia mieloide aguda sobre a | As seleções individualizadas de |



| | | | | |
|--|--|------|---|--|
| in the pathogenesis of acute myeloid leukemia to the clinic | Abdel-Wahab | | terapêutica molecularmente direcionada com base em alterações genômicas. | tratamentos com bases genéticas e moleculares estão associadas à clínica. As mutações em FTL3, IDH1 e IDH2 são alvos dos inibidores, mas também avalia-se as mutações em fatores de splicing de RNA, TET2, RUNX1 e ASXL1. |
| Contemporary Approach to Acute Myeloid Leukemia Therapy in 2022 | Gregory W Roloff , Olatoyosi Odenike , et al. | 2022 | Avaliação do status funcional dos medicamentos por meio dos sistemas de pontuação do status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group e Karnofsky. | A terapia para pacientes com leucemia mieloide aguda elegíveis à quimioterapia é abordada entre pacientes de 50-70 anos. O estudo revelou eficácia comparável em pacientes mais velhos com diferença considerável na taxa de resposta em pacientes jovens. |
| Acute myeloid leukemia: challenges for diagnosis and treatment in Latin America | Andrés Gómez-De León , Roberta Demichelis-Gómez , et al. | 2023 | Revisão de literatura e registros de estudos sobre características epidemiológicas de pacientes com leucemia mieloide na América Latina. | O estudo conclui que a mortalidade nas primeiras semanas após o diagnóstico é maior na região em comparação com países desenvolvidos. |
| Emerging Targeted Therapy for Specific Genomic Abnormalities in Acute Myeloid Leukemia | Sung-Gi Chi, Yosuke Minami | 2022 | Estudos pré clínicos que avaliaram os inibidores específicos para discutir novas abordagens terapêuticas emergentes para leucemia mieloide aguda com destaque para aquelas que visam anormalidades genéticas específicas. | Uma série de anomalias genéticas foram identificadas como alvos potenciais e algumas mostraram dados promissores em estudos pré-clínicos/ de fase inicial, mas não associados com a quimioterapia. |
| Immune Biology of Acute Myeloid Leukemia: Implications for Immunotherapy | Sophia Khaldoyanidi , Dirk Nagorsen , Anthony Stein , et al. | 2021 | Estudo laboratorial sobre como as células da leucemia mieloide aguda evitam ou suprimem o sistema imune com destaque para a eliminação de ligantes e manipulação de fatores solúveis dentro do microambiente. | O estudo destaca a importância da biologia imunologia básica que possa ser aproveitada para aplicação clínica. |
| Gene expression at a single- | Justin C Wheat , Ulrich Steidl | 2021 | Revisão literária que destaca os resultados de estudos moleculares, biofísicos e dos sistemas de | O estudo demonstra que pesquisas recentes ao nível |



| | | | | |
|---|--|------|--|---|
| molecule level: implications for myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia | | | dinâmica de expressão gênica para demonstrar como os insights desses estudos científicos podem impulsionar novas pesquisas | molecular e celular lançaram novos insights sobre a complexidade da expressão genética. Contudo, não abordam sobre as efetividades terapêuticas. |
| Circular RNAs in acute myeloid leukemia | Vijendra Singh, Mohammed Hafiz Uddin, et al. | 2021 | A pesquisa demonstra uma revisão que relata o significado biológico e clínico do circRNA na leucemia mielóide aguda. Assim, o circRNA atua como biomarcador para diagnóstico e prognóstico na leucemia mielóide aguda. | O estudo demonstra o papel do circRNA em cada uma das facetas clínicas pesquisadas e a leucemogênese. Portanto, a pesquisa não associa a utilização do circRNA com os fármacos e quimioterápicos usados para o tratamento da leucemia mielóide aguda. |
| Acute leukemia: no reason to panic | Eleni E Ladikou , Iona Ashworth , et al. | 2022 | Estudos laboratoriais de hemogramas de pacientes com expansão descontrolada de leucócitos combalidos com rápida descrição dos achados microscópicos, tratamento e prognóstico. | A pesquisa demonstra os achados hematológicos nos hemogramas por meio de amostras com destaque para as características microscópicas. Também, não apresentam como os fármacos podem atuar na leucemia mielóide em associação com a quimioterapia. |

3. Resultados

Antes de iniciar a apresentação dos resultados levantados nos artigos que atenderam os descritores propostos, é imprescindível ressaltar que existem diferentes terapias que vão atuar em vias metabólicas específicas. Portanto, elaborar uma proposta terapêutica requer uma análise criteriosa do perfil dos pacientes para a individualização desta abordagem (Quadro 2).



| Título | Objetivos e Metodologia | Resultados | Conclusão |
|---|---|---|--|
| European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia | O ELN (European LeukemiaNet) reúne 34 especialistas de diversas regiões, incluindo Europa, América e Ásia-Pacífico, para orientar o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC). Essa equipe se reuniu em seis ocasiões em encontros internacionais de destaque, como a Sociedade Americana de Hematologia (2015 e 2016), Escola Europeia de Hematologia (2017), ELN (2019), Investigadores Europeus sobre LMC (2019) e Escola Europeia de Hematologia/Fundação Internacional CML (2019). No início do estudo da LMC, foram utilizados três sistemas prognósticos - Sokal, Euro e EUTOS - baseados em dados clínicos e hematológicos, fornecendo estimativas de risco de sobrevivência. Essas diretrizes e a colaboração global de especialistas desempenham um papel crucial na melhoria do tratamento e das perspectivas dos pacientes com LMC. | Atualmente, o tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) viu avanços significativos com a aprovação de quatro Inibidores da Tirosina Quinase de segunda geração (2GTKIs) para uso como terapia de primeira linha pelo FDA e EMA. Estes medicamentos são o imatinibe (comercializado como Glivec®, Novartis ou genérico), dasatinibe (conhecido como Sprycel®, Bristol-Myers Squibb), nilotinibe (disponível como Tassigna®, Novartis) e bosutinibe (Bosulif®, Pfizer). No caso do imatinibe, as taxas de resposta molecular precoce, medida pelo BCR-ABL1 ≤ 10% IS, variam entre 60 e 80% após 3 a 6 meses de tratamento. Após um e cinco anos, as taxas de resposta molecular maior (MMR) variam entre 20-59% e 60-80%, respectivamente. | Os Inibidores da Tirosina Quinase (TKIs) representam um avanço importante no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC), melhorando os resultados dos pacientes e aumentando as taxas de sobrevivência. No entanto, a qualidade de vida durante o tratamento desempenha um papel crucial. Além disso, o imatinibe genérico, de custo mais acessível, agora está amplamente disponível globalmente. Estudos comparativos não encontraram melhorias significativas na sobrevivência global ao usar TKIs de segunda geração ou terapias combinadas em comparação com o imatinibe padrão de 400 mg. Apesar de respostas moleculares mais profundas com os TKIs de segunda geração, a melhoria na sobrevivência global não foi comprovada. No entanto, esses estudos contribuíram para uma compreensão mais profunda da segurança e eficácia dos medicamentos e destacaram a importância da resposta molecular no tratamento personalizado da LMC. |
| FLT3 Mutations in | A análise destaca aspectos cruciais no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com mutação FLT3, incluindo o | Os inibidores de FLT3 de primeira geração, como sorafenibe, midostaurina, lestaurtinibe, sunitinibe e | O tratamento padrão para adultos recém-diagnosticados com Leucemia Mieloide Aguda (LMA) |



REVISTA SOCIEDADE CIENTÍFICA, VOLUME 7, NÚMERO 1, ANO 2024

| | | | |
|--|---|---|--|
| <p>Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies</p> | <p>uso de inibidores de FLT3 na terapia de manutenção, a relevância do transplante de células hematopoiéticas, o uso em LMA com FLT3 de tipo selvagem, considerações sobre mutações não convencionais do FLT3 e preocupações emergentes relacionadas à evolução clonal. Existem dois principais métodos para determinar o status do FLT3: testes baseados na PCR e sequenciamento de próxima geração (NGS). A PCR pode ter menor sensibilidade devido à concorrência do alelo FLT3-WT, mas essa limitação pode ser superada com iniciadores de PCR específicos para o paciente.</p> | <p>tandutinibe, têm como alvo não apenas o FLT3, mas também outras quinases, abrangendo várias vias, como PKC, SYK, FLK-1, AKT, PKA, KIT, FGR, SRC, PDGFRα/β e VEGFR 1/2 (no caso da midostaurina) e RAF, VEGFR 1/2/3, PDGFRβ, KIT e RET (no caso do sorafenibe). Esses inibidores multifuncionais provavelmente exercem efeitos anti-leucêmicos não apenas inibindo o FLT3, mas também alvos em vias paralelas. Contudo, devido a seus múltiplos alvos, os inibidores de FLT3 de primeira geração podem ter toxicidade aumentada. Por outro lado, os inibidores de FLT3 de segunda geração, como gilteritinibe, quizartinibe e crenolanibe, são mais potentes e específicos para FLT3, resultando em menos efeitos adversos em doses clinicamente relevantes.</p> | <p>que apresentam uma mutação FLT3 com uma taxa de alelos recombinantes (AR) $\geq 0,05$ envolve quimioterapia de indução e consolidação com midostaurina. Em situações em que a determinação da AR do FLT3 não é possível, a presença de mutações FLT3-ITD ou TKD justifica o uso de inibidores FLT3. Em algumas circunstâncias, pode-se considerar o uso de inibidores FLT3 como tratamento de manutenção na remissão, seja para pacientes que não passam pelo transplante de células hematopoiéticas (TCH) ou após a remissão pós-TCH. Geralmente, gilteritinib é a terapia de resgate global para pacientes com recidiva de LMA FLT3-ITD, enquanto que o quizartinib pode ser considerado em cenários específicos. Para casos de refratariedade persistente ou recidiva, há várias opções terapêuticas, incluindo combinações de inibidores FLT3, novos inibidores FLT3 ou tratamentos direcionados à FLT3.</p> |
| <p>Updates on targeted therapies for acute myeloid leukemia</p> | <p>Apesar de avanços na análise molecular, poucas anomalias genéticas foram incorporadas em esquemas de estratificação de risco para LMA. A presença de doença residual mensurável (DRM) é indicativa de alto risco de recidiva. A classificação mutacional direcionou o desenvolvimento de</p> | <p>O estudo aborda diversos tratamentos para Leucemia Mieloide Aguda (LMA), destacando suas aprovações e eficácia. Essas terapias incluem o Gemtuzumab Ozogamicina (GO) para pacientes com LMA CD33+, a formulação lipossomal CPX-351 para LMA relacionada à terapia, o inibidor</p> | <p>Apesar de avanços promissores com tratamentos direcionados, a melhora na sobrevida (OS) é modesta. As terapias atuais não são curativas, e a sobrevivência a longo prazo é subótima sem transplante de células-tronco hematopoiéticas (alo-HCT), exceto para pacientes</p> |



| | | | |
|---|---|--|---|
| | <p>terapias direcionadas. Esta revisão destaca aprovações recentes de medicamentos nos EUA e Europa e apresenta terapias em avaliação em ensaios clínicos, por meio da esquematização dos mecanismos de ação das terapias direcionadas aprovadas.</p> | <p>de tirosina quinase oral Midostaurina (Rydapt) para LMA com mutação FLT3, o inibidor oral de FLT3 Gilteritinibe para LMA recidivante/refratária com mutação FLT3, inibidores de IDH2 (Enasidenibe) e IDH1 (Ivosidenibe) para LMA recidivante/refratária com mutações correspondentes, o Venetoclax em combinação com hipometilantes aprovado para LMA recém-diagnosticada em pacientes mais velhos ou ineligíveis para quimioterapia intensiva, o Glasdegib que melhora a sobrevida em pacientes mais velhos com LMA não elegíveis para quimioterapia intensiva e a Azacitidina oral (CC-486) como terapia de manutenção para pacientes em primeira remissão completa após quimioterapia intensiva.</p> | <p>de risco favorável. O futuro aponta para combinações entre terapias direcionadas e quimioterapia convencional em todas as fases do tratamento, tornando os agentes direcionados uma prática padrão na indução, consolidação e terapia de manutenção após consolidação.</p> |
| <p>Venetoclax in acute myeloid leukemia</p> | <p>O artigo discute o uso inovador do Venetoclax no tratamento de leucemias e linfomas. Ele enfatiza a tendência de pesquisas que buscam combinações estratégicas para otimizar o tratamento com Venetoclax, visando aprimorar a eficácia, reduzir a resistência e minimizar os efeitos colaterais. Os ensaios clínicos estão explorando combinações do Venetoclax com outros agentes, particularmente a quimioterapia, com o objetivo de melhorar o tratamento de doenças hematológicas. Essa abordagem visa elevar a eficácia, reduzir a resistência, limitar os efeitos colaterais e personalizar o tratamento para subgrupos de pacientes. O foco é melhorar os resultados e a qualidade de vida dos pacientes com terapias mais eficazes e menos efeitos adversos.</p> | <p>Em 2021, houve uma primeira experiência na combinação de Venetoclax com quimioterapia intensiva para tratar LMA. O estudo incluiu ensaios de fase Ib/II, onde Venetoclax foi combinado com um regime chamado FLAG-Ida. Os resultados mostraram que a combinação foi geralmente bem tolerada, com alguns efeitos colaterais comuns, incluindo neutropenia febril e infecções. Quanto à eficácia, os índices de resposta foram promissores, e a sobrevida foi notável, com muitos pacientes sendo elegíveis para transplante de células-tronco. Além disso, Venetoclax mostrou potencial em outras combinações terapêuticas e como parte do tratamento antes e após transplantes de células-tronco.</p> | <p>Pacientes com LMA enfrentam frequentes recaídas e resistência a tratamentos, especialmente em idades avançadas. Isso demanda novas abordagens, uma vez que o tratamento padrão ainda não é eficaz nesses casos. Terapias direcionadas estão evoluindo para abordar essa necessidade, com ênfase em estratégias combinadas que envolvem terapias biológicas e direcionadas. O Venetoclax desempenha um papel fundamental nessas estratégias, melhorando significativamente resultados em pacientes jovens e idosos com LMA. No entanto, há desafios em determinar quais pacientes se beneficiam mais dessas combinações e como evitar</p> |



| | | | |
|--|--|--|--|
| | | | resistência ao Venetoclax. Estudos adicionais são necessários para explorar essas estratégias e identificar os cenários ideais para sua aplicação. |
|--|--|--|--|

A terapia-alvo para a leucemia mieloide é uma abordagem inovadora que revolucionou o tratamento dessa doença. Em vez de tratar todos os pacientes com o mesmo protocolo, a terapia-alvo visa as anormalidades genéticas específicas que estão impulsionando o crescimento das células cancerosas na patologia. Essa abordagem de tratamento mais direcionada que se concentra em inibir especificamente as vias de sinalização ou proteínas anormais que estão envolvidas no crescimento e na disfunção das células leucêmicas. Isso contrasta com a quimioterapia convencional, que tem como alvo todas as células em divisão.

Uma das terapias-alvo mais notáveis é o uso de inibidores da tirosina quinase (TKIs), que são projetados para bloquear as ações de proteínas anormais associadas à leucemia mieloide, como as proteínas BCR-ABL em pacientes com LMC (leucemia mielóide crônica). Os TKIs têm sido altamente eficazes no controle da progressão da doença e na melhoria da qualidade de vida dos pacientes com LMC. Além disso, para pacientes com LMA (leucemia mieloide aguda), terapias direcionadas têm como alvo mutações específicas, como FLT3, IDH1 e IDH2. Esses inibidores têm demonstrado resultados promissores no tratamento da LMA com essas mutações (16). Essas terapias-alvo proporcionam uma abordagem mais precisa e menos tóxica em comparação com a quimioterapia tradicional, resultando em menos efeitos colaterais. No entanto, é essencial que a seleção do tratamento seja baseada em testes genéticos e diagnósticos específicos para determinar a melhor terapia-alvo para cada paciente. Em resumo, a terapia-alvo representa uma revolução na abordagem à leucemia mieloide, permitindo tratamentos mais personalizados e eficazes, com menos impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes.



Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) são usados principalmente no tratamento da Leucemia Mieloide Crônica (LMC) e algumas formas de Leucemia Mieloide Aguda (LMA). O tratamento da LM visa proporcionar uma vida normal e de alta qualidade aos pacientes, reduzindo a necessidade de tratamento constante. Isso requer cuidados especializados e a colaboração com centros de referência que ofereçam testes de alta qualidade, incluindo análises cromossômicas, FISH, qPCR com análise de mutações, realizados através de métodos como Sanger e NGS (14).

A Midostaurina é um medicamento inovador usado no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) com mutação FLT3. Essa mutação, presente em cerca de um terço dos pacientes com LMA, está associada a um pior prognóstico. Esse fármaco é um inibidor de tirosina quinase que bloqueia proteínas FLT3 mutadas, controlando o crescimento das células leucêmicas. Estudos mostram que, quando combinada com quimioterapia, a Midostaurina melhora a sobrevida e a taxa de remissão em pacientes com LMA FLT3 positiva (16). Além disso, pode ser usada como terapia de manutenção após remissão completa, prevenindo recidivas. No entanto, seu uso é direcionado apenas a pacientes com essa mutação, destacando a importância da medicina personalizada no tratamento do câncer.

Os inibidores da tirosina quinase agem sobre proteínas quinases anormais, como o BCR-ABL na Leucemia Mielóide Crônica (LMC), com o propósito de bloquear sinais que estimulam o crescimento celular. Três ensaios acadêmicos confirmaram a eficácia do imatinibe, seja em combinação com IFN α ou com citarabina em doses baixas e altas. Esses estudos forneceram referências sólidas para alcançar respostas moleculares profundas e sustentaram a perspectiva de uma expectativa de vida normal para a maioria dos pacientes. Informações adicionais sobre o imatinibe foram obtidas por meio de estudos acadêmicos prospectivos e retrospectivos, bem como registros populacionais (14).

Em certos pacientes com Leucemia Mieloide Aguda, é observada uma mutação no gene FLT3, que resulta em uma proteína FLT3 alterada. Essa proteína desempenha



um papel no crescimento celular descontrolado, e os medicamentos têm como alvo essa proteína com uma função anormal. Apesar dos êxitos relativos alcançados pelos inibidores de FLT3 estabelecidos, as respostas costumam ser de curta duração, e a resistência terapêutica continua sendo um desafio persistente (15).

Os mecanismos de resistência aos inibidores de FLT3 variam conforme o tipo de medicamento, mas podem ser geralmente classificados em mecanismos intrínsecos, que ocorrem dentro das células, e mecanismos extrínsecos. A resistência intrínseca pode ser subdividida em mutações secundárias no alvo FLT3 em si e mutações fora do alvo em vias de sinalização que funcionam em paralelo ou a jusante. Essas mutações podem surgir de novas mutações ou da expansão de subclones já existentes (15).

Apesar de ser um tratamento padrão, a LMA com mutação FLT3 enfrenta desafios na melhoria da sobrevivência, requerendo a exploração de opções terapêuticas adicionais, como expandir as opções de inibidores de FLT3 aprovados, investigar novas combinações de tratamento e desenvolver novos agentes. Ter uma variedade de terapias direcionadas ao FLT3 disponíveis permitiria aos oncologistas escolher o inibidor específico adequado para cada paciente, semelhante à abordagem na Leucemia Mielóide Crônica.

Os inibidores de IDH (isocitrato desidrogenase) são uma classe de medicamentos inovadores usados no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA). Eles atuam especificamente nas mutações do gene IDH que são comuns em alguns pacientes com LMA. Esses inibidores têm mostrado eficácia em pacientes com LMA que possuem mutações IDH1 ou IDH2, ajudando a controlar a doença (16). Essa abordagem representa um exemplo de tratamento personalizado na luta contra a LMA, direcionando mutações genéticas específicas.

As mutações nos genes IDH1 e IDH2 levam à produção de proteínas alteradas denominadas IDHs. Os inibidores bloqueiam essas proteínas, distinguindo as células leucêmicas das células normais. Com base nas informações biológicas e clínicas discutidas, os fármacos, como enasidenib e ivosidenib, emergem como novos agentes



diferenciadores com ação específica no tratamento da LMA. No entanto, é essencial observar que, embora a terapia de diferenciação seja válida na LMA, o sucesso terapêutico não depende exclusivamente da indução de diferenciação terminal. De fato, a eliminação rápida do volume da leucemia pela diferenciação terminal não aborda a capacidade de auto-renovação das células-tronco leucêmicas (16).

Outra abordagem terapêutica envolve a combinação de um anticorpo monoclonal com um agente quimioterápico. Esse anticorpo tem a capacidade de se ligar à proteína CD33, encontrada na maioria das células de Leucemia Mieloide Aguda. O anticorpo age como um guia, direcionando o agente quimioterápico para as células leucêmicas, destruindo-as antes de se dividirem em novas células.

O Gemtuzumab Ozogamicina (GO) é um exemplo notável dessa abordagem no tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA). Funcionando como um anticorpo monoclonal direcionado a células LMA que expressam o marcador CD33, o GO demonstra eficácia notável, especialmente em pacientes recém-diagnosticados com LMA CD33+ e naqueles que enfrentam recidivas após tratamentos anteriores. Essa estratégia resulta em melhorias nas respostas terapêuticas e na sobrevivência dos pacientes com LMA, consolidando sua posição como uma opção de tratamento valiosa no conjunto de terapias disponíveis para essa doença (16).

O inibidor de BCL-2 é um medicamento que tem como alvo a BCL-2, uma proteína que ajuda as células a viverem mais. Esse medicamento pode ser usado com quimioterapia em pacientes recém-diagnosticados, com 75 anos ou mais ou sem condições clínicas para tolerar a quimioterapia (17). A efetividade do inibidor dessa proteína é fator auxiliador no combate à LMA. O fármaco, intitulado Venetoclax, auxilia na sobrevida de células doentes.

O Venetoclax é um inovador inibidor de proteínas BCL-2 que combate o câncer, principalmente em doenças hematológicas, desencadeando a apoptose. Ao bloquear seletivamente a atividade dessa proteína, permite a morte controlada das células cancerosas e a regressão do tumor. É eficaz especialmente quando a proteína BCL-2



está demasiadamente expressa, comumente vista em doenças hematológicas (17). O Venetoclax é frequentemente combinado com quimioterapia e outros medicamentos direcionados para obter respostas terapêuticas superiores, melhorando a sobrevida dos pacientes.

Os desfechos terapêuticos na Leucemia Mielóide variam notavelmente entre crianças e adultos. Em crianças, a Leucemia Mieloide Aguda (LMA) é uma ocorrência relativamente rara, resultando geralmente em resultados mais favoráveis do que em adultos. Tratamentos intensivos, incluindo quimioterapia e transplante de medula óssea, frequentemente levam a taxas elevadas de remissão e cura, permitindo que muitas crianças alcancem remissões de longa duração e qualidade de vida excelente após o tratamento.

No caso de adultos, os resultados terapêuticos na LMA geralmente são menos promissores. A doença costuma ser mais agressiva e as recidivas são mais frequentes. Adultos podem também enfrentar dificuldades com terapias intensivas devido à sua saúde geral e comorbidades (16). As opções de tratamento são mais limitadas em adultos, resultando em menor probabilidade de cura em comparação às crianças. No entanto, terapias direcionadas, como inibidores de FLT3 ou IDH, estão trazendo esperança ao melhorar as respostas terapêuticas em subgrupos específicos de pacientes.

É relevante destacar que a medicina personalizada, baseada no perfil genético individual, está desempenhando um papel cada vez mais significativo no tratamento de adultos com LMA, abrindo caminho para resultados terapêuticos aprimorados. No entanto, ainda existem obstáculos a serem superados na busca por tratamentos mais eficazes e menos tóxicos para essa doença em todas as faixas etárias.

4. **Conclusão**

Com base nos resultados deste estudo, fica evidente que as abordagens para o tratamento da Leucemia Mieloide Aguda (LMA) combinados com a quimioterapia devem ser cuidadosamente avaliadas, considerando o estado clínico do paciente, seu



perfil genético e a monitorização da resposta ao tratamento. É essencial ponderar as vantagens e desvantagens dos medicamentos mencionados em crianças e adultos. Além disso, esta análise revela a necessidade de uma abordagem mais abrangente e aprofundada desse tema, dada a complexidade e a natureza multifatorial das doenças relacionadas, destacando a importância da pesquisa contínua para esclarecer questões ainda não resolvidas. Portanto, um comprometimento constante com o avanço da pesquisa científica nesse campo é crucial, com o objetivo de fazer novas descobertas que possam proporcionar maior conforto e melhor qualidade de vida aos pacientes afetados por essas neoplasias hematológicas malignas.

5. **Declaração de direitos**

O(s)/A(s) autor(s)/autora(s) declara(m) ser detentores dos direitos autorais da presente obra, que o artigo não foi publicado anteriormente e que não está sendo considerado por outra(o) Revista/Journal. Declara(m) que as imagens e textos publicados são de responsabilidade do(s) autor(s), e não possuem direitos autorais reservados a terceiros. Textos e/ou imagens de terceiros são devidamente citados ou devidamente autorizados com concessão de direitos para publicação quando necessário. Declara(m) respeitar os direitos de terceiros e de Instituições públicas e privadas. Declara(m) não cometer plágio ou auto plágio e não ter considerado/gerado conteúdos falsos e que a obra é original e de responsabilidade dos autores.

6. **Bibliografia**

1. Rory M Shallis, Rong Wang, Amy Davidoff, Xiaomei Ma, Amer M Zeidan. Epidemiology of acute myeloid leukemia: Recent progress and enduring challenges. *Blood Rev.* 2019 Jul;36:70-87.
2. Devipriya Padmakumar, Vineetha Radhakrishnan Chandraprabha, Preethi Gopinath, Akhila Raj Thampirajan Vimala Devi, Gita Raj John Anitha, Mahitha Mohanan Sreelatha, Amritha Padmakumar, Hariharan Sreedharan. A concise review on the molecular genetics of acute myeloid leukemia. *Leuk Res.* 2021 Dec;11:106727.



3. Caitlin W Elgarten, Richard Aplenc. Pediatric acute myeloid leukemia: updates on biology, risk stratification, and therapy. *Curr Opin Pediatr*. 2020 Feb;32(1):57-66.
4. Valentina R Minciocchi, Raul Kumar, Daniela Krause. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*. 2021 Jan 10;10(1):117.
5. WHO (World Health Organization), 2021.
6. INCA (Instituto Nacional de Câncer), 2019.
7. Reuter, D. C. Leucemias mieloides agudas: manifestações clínicas e diagnóstico laboratorial. *Biblioteca atualizada, Bahia*. Mai/2014.
8. Nicolau J Donato, Lucas F Peterson. Chronic myeloid leukemia stem cells and developing therapies. *Leuk Lymphoma*. 2011 Feb;52 Suppl 1:60-80.
9. Christian Rausch et al. Acute myeloid leukemia - Highlights 2022. *Deutsch Med Wochenschr*. 2022 Set.
10. Philip Cohen, Darren Cross, Pasi A Jänne. Kinase drug discovery 20 years after imatinib: progress and future directions. *Nat Rev Drug Discov*. 2021 Jul;20(7):551-569. doi: 10.1038/s41573-021-00195-4. Epub 2021 May 17.
11. Veronica A Guerra, Courtney DiNardo, Marina Konopleva. Venetoclax-based therapies for acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2019 Jun;32(2):145-153.
12. Courtney D DiNardo, Andrew H Wei. How I treat acute myeloid leukemia in the era of new drugs. *Blood*. 2020 Jan 9;135(2):85-96.
13. Arlinda Cantero Dorsa. O papel da revisão de literatura na escrita de artigos científicos. Equipe Editorial. (2020). Editorial. *Interações (Campo Grande)*, 21(4), 681–684.
14. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, Schiffer C, Apperley JF, Cervantes F, Clark RE, Cortes JE, Deininger MW, Guilhot F, Hjorth-Hansen H, Hughes TP,



- Janssen JJWM, Kantarjian HM, Kim DW, Larson RA, Lipton JH, Mahon FX, Mayer J, Nicolini F, Niederwieser D, Pane F, Radich JP, Rea D, Richter J, Rosti G, Rousselot P, Saglio G, Saußebe S, Soverini S, Steegmann JL, Turkina A, Zaritskey A, Hehlmann R. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020 Apr;34(4):966-984. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2. Epub 2020 Mar 3. PMID: 32127639; PMCID: PMC7214240.
15. Kennedy VE, Smith CC. FLT3 Mutations in Acute Myeloid Leukemia: Key Concepts and Emerging Controversies. *Front Oncol*. 2020 Dec 23;10:612880. doi: 10.3389/fonc.2020.612880. PMID: 33425766; PMCID: PMC7787101.
16. Kayser S, Levis MJ. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol*. 2022 Jan;196(2):316-328. doi: 10.1111/bjh.17746. Epub 2021 Aug 4. PMID: 34350585.
17. Bruzzese A, Martino EA, Mendicino F, Lucia E, Olivito V, Neri A, Morabito F, Vigna E, Gentile M. Venetoclax in acute myeloid leukemia. *Expert Opin Investig Drugs*. 2023 Apr;32(4):271-276. doi: 10.1080/13543784.2023.2193679. Epub 2023 Mar 23. PMID: 36933006.