

AVALIAÇÃO DAS ALTERAÇÕES CITOGENÉTICAS ADICIONAIS AO DIAGNÓSTICO EM UMA COORTE DE PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA TRATADOS COM IMATINIBE GENÉRICO

Palavras-chave: leucemia mieloide crônica, alterações citogenéticas adicionais, mesilato de imatinibe.

Gustavo Emmanuel Alves Abrantes Santos¹, Estela Gasparotto Emiliano¹, Eliana Miranda², Gislaine Oliveira Duarte², Guilherme Duffles², Natália Nunes Gonçalves³, Gustavo HR Magalhães⁴, Nelma Clementino⁴, Fernanda Salles Seguro⁵, Israel Bendit⁵, Isabela Toni², Grazielle Furlin², Maristela Zocca², Rosemary de Oliveira², Paula de Melo Campos², Carmino de Souza², Monika Conchon⁶, Katia Borgia Barbosa Pagnano².

1. Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
2. Centro de Hematologia e Hemoterapia (HEMOCENTRO) – Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
3. Hospital Santa Marcelina
4. Universidade Federal de Minas Gerais
5. Universidade de São Paulo
6. Alelys, São Paulo

Introdução

1. Leucemia mieloide crônica (LMC)

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mielo proliferativa que representa aproximadamente 15% dos casos de leucemia diagnosticadas em adultos (JABBOUR; KANTARJIAN, 2022; SUNG et al., 2021). A doença é caracterizada pela presença do cromossomo Filadélfia (Ph1), t(9;22)(q34;q11.2), o qual é resultante de uma translocação recíproca entre os braços longos do cromossomo 9 e do cromossomo 22, resultando no oncogene quimérico *BCR::ABL1*, capaz de codificar uma proteína de atividade tirosina quinase homônima responsável pela fosforilação de proteínas do substrato através de uma cascata de reações, de forma que as células *BCR::ABL1* exibem características de proliferação celular exagerada e desregulada, além da resistência à apoptose (APPERLEY, 2015; QUINTÁS-CARDAMA; CORTES, 2009; ZHOU; MEDEIROS; HU, 2018), com proliferação descontrolada na corrente sanguínea de células mieloides em diferentes estágios de maturação, ocasionando a doença (MINCIACCHI; KUMAR; KRAUSE, 2021).

O diagnóstico de LMC é confirmado através do hemograma, onde ocorre leucocitose, em geral com contagem de neutrófilos superior a 50×10^9 /L, o aumento no número de basófilos circulantes, aumento no número de plaquetas e a presença de células mieloides imaturas circulantes (APPERLEY, 2015; OSMAN; DEININGER, 2021). A medula óssea é hiper celular, com predomínio de células mieloides; alta relação granulócitos: eritrócitos e a hibridização in situ por fluorescência (FISH) ou o cariótipo de medula óssea confirmam a presença do cromossomo Filadélfia. A reação em cadeia da polimerase de transcrição reversa qualitativa (RT-PCR) mostra o rearranjo *BCR::ABL1* (OSMAN; DEININGER, 2021; THOMPSON; KANTARJIAN; CORTES, 2015).

Quanto ao tratamento da LMC, a partir dos anos 2000, o *BCR::ABL1* tornou-se um alvo terapêutico dos inibidores de tirosina quinase (ITQ) (CLAUDIANI; APPERLEY, 2018), sendo o mesilato de imatinibe o primeiro a ser desenvolvido e ainda hoje é a primeira linha de tratamento da LMC utilizada no Sistema Único de Saúde (SUS). O imatinibe induz a resposta citogenética completa em 92% dos casos, resposta molecular maior em 84% e sobrevida global em 5 anos de 92% (MORALES-CHACÓN et al., 2019).

Atualmente, para os casos com resistência ou intolerância ao imatinibe, foram desenvolvidos outros ITQ, como o dasatinibe e o nilotinibe (OSMAN; DEININGER, 2021). Esses medicamentos ainda não estão disponíveis para uso no SUS.

2. Anormalidades cromossômicas adicionais (ACAs) nas células Ph1 positivas

Segundo a classificação da Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2016, a LMC pode ser classificada em fase crônica, fase acelerada e crise blástica, sendo essa a mais grave e a de pior prognóstico, com blastos $>$ ou $=$ 20% (HEHLMANN et al., 2020). Trabalhos recentes tentam desvendar os motivos que levam à evolução da doença e o desencadeamento da crise blástica, entre esses a evolução clonal e as anormalidades cromossômicas adicionais ao cromossomo Ph (ACAs) (HEHLMANN et al., 2020; WANG et al., 2016a). Essas anormalidades possuem comportamento heterogêneo e frequência variável ao diagnóstico de LMC, sendo classificadas como um potencial fator de risco para a não resposta ao tratamento com ITQs. A prevalência delas tem sido relatada ao diagnóstico na fase crônica em 10%, em 30% na fase acelerada e em 90% na fase blástica, demonstrando a importância delas para a evolução da doença (MORALESCHACÓN et al., 2019).

As ACA podem ser divididas conforme sua frequência na população de LMC, de forma que existem as chamadas de via principal (*major route*), que são encontradas em mais de 10% dos casos de LMC com ACAs – como a trissomia 8, um cromossomo Ph extra, i(17)(q10) e a trissomia do 19, e as chamadas da rota comum, que são menos frequentes; as quais, ambas podem apenas refletir a instabilidade genética causada pelo BCR::ABL1 ou até provocar a progressão da doença, a depender das mudanças cromossômicas que causam (WANG et al., 2016b). De acordo com as recomendações do *European LeukemiaNet*, o aparecimento de uma ACA durante a terapia com um ITQ é um indicador de progressão da doença e um indício de falha terapêutica, enquanto a presença deles ao momento do diagnóstico é um fator de alerta que requer maiores cuidados médicos e acompanhamento (RATAJCZAK et al., 2023).

Quanto aos mecanismos responsáveis pela piora prognóstica relacionada às ACA, eles ainda são desconhecidos e/ou pouco estudados individualmente, porém, sabe-se que essas anomalias podem desativar ou alterar as vias metabólicas de proteínas, de forma que, muitas vezes, desempenham papel crítico no curso da doença, potencializando seus efeitos negativos no organismo (FABARIUS et al., 2011; WANG et al., 2016b).

Objetivos

Este estudo observacional retrospectivo teve como objetivo avaliar a frequência e o tipo de anormalidades cromossômicas adicionais (ACAs) ao diagnóstico em uma coorte brasileira de pacientes com LMC tratados com imatinibe genérico como terapia de primeira linha, bem como avaliar sua influência nos desfechos da LMC.

Metodologia

Estudo retrospectivo, multicêntrico, observacional. Avaliamos dados clínicos e laboratoriais de pacientes LMC recém-diagnosticada entre janeiro de 2015 e junho de 2024. Critérios de inclusão: Pacientes adultos com LMC tratados com imatinibe genérico como terapia de primeira linha, em qualquer fase da doença. Anormalidades cromossômicas adquiridas (ACAs) do tipo *major route* (+8, +Ph, i[17q], +19, +17) e +21, cariótipos complexos, -7/7q-, 3q26.2 e 11q23 foram classificadas como ACAs de alto risco, enquanto outras ACAs foram classificadas como *minor route* ou baixo risco. Todos os dados dos pacientes foram gerenciados e armazenados na plataforma REDCap. As curvas de sobrevida foram calculadas usando o método de Kaplan-Meier e as diferenças pelo teste de log-rank. A sobrevida global (SG) foi calculada desde o início do tratamento com imatinibe até a morte por qualquer causa ou último acompanhamento. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi calculada desde o início do tratamento com imatinibe até a progressão para fase acelerada (AP), fase blástica (BC) ou morte. A regressão de Cox

foi utilizada na análise multivariada para identificar fatores que impactam a SG e SLP. A data de corte desta análise foi julho de 2024.

Resultados

Foram analisados 242 pacientes consecutivos. Os dados clínicos e laboratoriais dos casos ao diagnóstico estão descritos na **Tabela 1**. Dados do hemograma ao diagnóstico: mediana de hemoglobina 11,3 g/dL (5,4-12,2); leucócitos 104.000/mm³ (5470-757.000), eosinófilos 2% (0-21), basófilos 3% (0-19), plaquetas 375.000/mm³ (71-2625), blastos em sangue periférico 2% (0-50), blastos na medula óssea 1% (0-63) e basófilos na medula óssea 1,4% (0 a 12,4).

Quanto aos achados da análise citogenética da medula óssea, 77,3% (n=187) apresentaram cromossomos Ph1 convencional, 9,5% (n=23) não tiveram metáfases disponíveis para análise, 2,9% (n=7) apresentaram Ph1 variante, 6,2%(n=15) ACAs de baixo risco (*minor route*), 2,9% (n=7) ACAs de alto risco e 1,2% (n=3) tiveram dados faltantes.

A sobrevida global dos casos sem e com ACAs foi de 89% e 77%, respectivamente, em 60 meses (p=0,17) e a sobrevida livre de progressão (SLP) foi de 89% e 74% em 60 meses (p=0,08), respectivamente (**Figuras 1 e 2**). A SG nos grupos com Ph1, Ph1 variante, citogenética de baixo risco e citogenética de alto risco foi de 90%, 68%, 86% e 71%, respectivamente (p=0,36) e a SLP foi de 89%, 68%, 79% e 71%, respectivamente (p=0,33). A SG dos grupos de baixo, intermediário e alto risco de acordo com o escore de Sokal foi de 95%, 93% e 67%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001), e a SLP foi de 97%, 91% e 65%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001). A SG dos grupos de baixo, intermediário e alto risco de acordo com o escore de Hasford foi de 97%, 87% e 49%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001), e a SLP foi de 96%, 86% e 49%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001). A SG dos grupos de baixo e alto risco de acordo com o escore de Eutos foi de 93% e 53%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001), e a SLP foi de 92% e 50%, respectivamente, em 60 meses (p<0,0001).

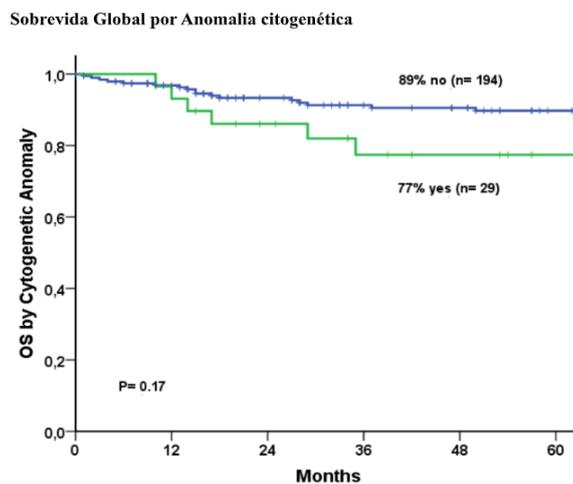
Na análise multivariada, idade avançada e alto escore de Hasford foram fatores independentes para a sobrevida. Quatorze dos 242 pacientes progrediram para fases avançadas, 5 para fase acelerada e 9 para crise blástica. No último acompanhamento, 36,8% continuaram em tratamento com imatinibe.

Tabela 1. Dados clínicos e laboratoriais de pacientes com LMC ao diagnóstico (n=242)

Variáveis	n=242 (%)
Idade ao diagnóstico, anos, mediana (intervalo)	51 (17-89)
Sexo	
Masculino	132 (54,5)
Feminino	110 (45,5)
Índice de Sokal	
Baixo	75 (31)
Intermediário	81 (33,5)
Alto	53 (21,9)
Não avaliável	33 (13,6)
Índice HASFORD	
Baixo	108 (44,6)

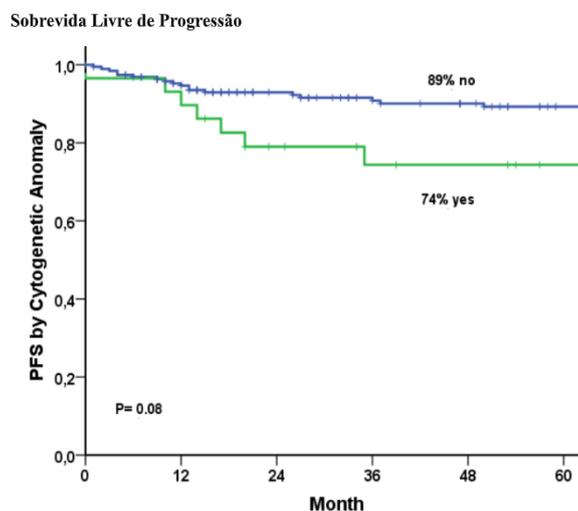
Intermediário	72 (29,8)
Alto	25 (10,3)
Não avaliável	37 (7)
Índice EUTOS	
Baixo	173 (71,5)
Alto	29 (12)
Não avaliável	40 (16,5)
Transcritos <i>BCR::ABL1</i>	
b3a2	120 (49,6)
b2a2	77 (31,8)
b3a2 + b2a2	17 (7)
Outros	4 (1,7)

Figura 1. SG de acordo com a presença de ACAs ao diagnóstico (n=242)



“OS by Cytogetic Anomaly”: SG por anormalidade citogenética, “Months”: meses

Figura 2. SLP de acordo com a presença de ACAs ao diagnóstico (n=242)



“PFS by Cytogetic Anomaly”: SLP por anormalidade citogenética, “Months”: meses

Conclusões

Pacientes com ACAs de alto risco apresentaram menores taxas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, sem significância estatística, provavelmente devido ao número de casos. Pacientes com escores de Sokal, Hasford e EUTOS de alto risco tiveram resultados inferiores, confirmando dados da literatura.

Referências

APPERLEY, J. F. Chronic myeloid leukaemia. *The Lancet*, v. 385, n. 9976, p. 1447–1459, 11 abr. 2015.

CLAUDIANI, S.; APPERLEY, J. F. The argument for using imatinib in CML. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program*, v. 2018, n. 1, p. 161, 11 nov. 2018.

FABARIUS, A. et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood*, v. 118, n. 26, p. 6760–6768, 22 dez. 2011.

HEHLMANN, R. et al. High-risk additional chromosomal abnormalities at low blast counts herald death by CML. *Leukemia*, v. 34, n. 8, p. 2074, 1 ago. 2020.

JABBOUR, E.; KANTARJIAN, H. Chronic myeloid leukemia: 2022 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *American Journal of Hematology*, v. 97, n. 9, p. 1236–1256, 1 set. 2022.

MINCIACCHI, V. R.; KUMAR, R.; KRAUSE, D. S. Chronic Myeloid Leukemia: A Model Disease of the Past, Present and Future. *Cells*, v. 10, n. 1, p. 1–23, 1 jan. 2021.

MORALES-CHACÓN, K. et al. Impact of Additional Cytogenetic Abnormalities on the Clinical Behavior of Patients With Chronic Myeloid Leukemia: Report on a Latin American Population. *Clinical Lymphoma, myeloma & leukemia*, v. 19, n. 6, p. e299–e306, 1 jun. 2019.

OSMAN, A. E. G.; DEININGER, M. W. Chronic Myeloid Leukemia: Modern therapies, current challenges and future directions. *Blood reviews*, v. 49, p. 100825, 1 set. 2021.

QUINTÁS-CARDAMA, A.; CORTES, J. Molecular biology of bcr-abl1–positive chronic myeloid leukemia. *Blood*, v. 113, n. 8, p. 1619–1630, 19 fev. 2009.

RATAJCZAK, B. et al. The presence of additional cytogenetic aberrations in chronic myeloid leukemia cells at the time of diagnosis or their appearance on tyrosine kinase inhibitor therapy predicts the imatinib treatment failure. *Leukemia research*, v. 132, p. 107349, set. 2023.

SUNG, H. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, v. 71, n. 3, p. 209–249, maio 2021.

THOMPSON, P. A.; KANTARJIAN, H. M.; CORTES, J. E. Diagnosis and Treatment of Chronic Myeloid Leukemia (CML) in 2015. *Mayo Clinic proceedings*, v. 90, n. 10, p. 1440, 1 out. 2015.

WANG, W. et al. Risk stratification of chromosomal abnormalities in chronic myelogenous leukemia in the era of tyrosine kinase inhibitor therapy. *Blood*, v. 127, n. 22, p. 2742–2750, 2 jun. 2016.

ZHOU, T.; MEDEIROS, L. J.; HU, S. Chronic Myeloid Leukemia: Beyond BCR-ABL1. *Current Hematologic Malignancy Reports*, v. 13, n. 6, p. 435–445, 1 dez.