

IMPACTO DA NOVA CLASSIFICAÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (2022) NO PROGNÓSTICO DE PACIENTES COM LMC

Palavras-Chave: leucemia mieloide crônica; classificação OMS 2022; fase

Autores(as):

Estela Gasparotto Emiliano – FCM – UNICAMP

Gustavo Emmanuel Alves Abrantes Santos – FCM – UNICAMP

Eliana Miranda – Hemocentro – UNICAMP,

Gislaine Oliveira Duarte – Hemocentro – UNICAMP,

Guilherme Brasil Duffles Amarante – Hemocentro – UNICAMP,

Carmino de Souza – Hemocentro – UNICAMP,

Prof^(a). Dr^(a). Katia Borgia Barbosa Pagnano (orientadora) – Hemocentro – UNICAMP

INTRODUÇÃO:

A leucemia mieloide crônica (LMC) é uma neoplasia mieloproliferativa, na qual há síntese medular excessiva de células sanguíneas devido a um distúrbio clonal de uma célula-tronco pluripotente adquirido (1, 2, 3). Por meio da translocação recíproca $t(9;22)(q34;q11)$, parte do oncogene ABL1 do cromossomo 9 é transferida para o gene BCR do cromossomo 22 (cromossomo Filadélfia-Ph), originando o oncogene quimérico *BCR-ABL1*, a partir do qual é produzida a oncoproteína BCR-ABL1 que estimula a proliferação contínua e inibe a diferenciação e morte celular em razão da sua atividade tirosinaquinase, principal alvo das estratégias terapêuticas atualmente. Sistemas de pontuação de risco prognóstico, como o escore Sokal, foram concebidos para identificar pacientes com pior sobrevida geral (2,3,4,5,6,7). Sintomas frequentes ao diagnóstico são fadiga, perda de peso, plenitude abdominal, sangramento, púrpura, esplenomegalia, leucocitose, anemia e trombocitose (6). Tradicionalmente, a LMC foi dividida em uma fase inicial, fase crônica (FC), na qual até metade dos pacientes são assintomáticos, e fases mais avançadas, fase acelerada (FA) e crise blástica (CB), que se assemelha morfológicamente à leucemia aguda, com o objetivo de direcionar o tratamento de acordo com o grau de gravidade da doença (6,8). A última edição da classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2022 para LMC omitiu a definição de fase acelerada (FA) (9). Em contraste, a Classificação do Consenso Internacional (ICC) 2022 manteve a definição de uma doença trifásica (10). A justificativa da OMS é que o prognóstico da FA melhorou drasticamente com inibidores de tirosina quinase (ITQs), e características de alto risco no diagnóstico associadas com progressão da

FC para CB e resistência a ITQs são fatores mais relevantes (9). No entanto, a omissão de FA ainda é uma questão de discussão, pois pode afetar a dose inicial de inibidores de tirosina quinase e o reembolso do tratamento. Diante disso, este estudo visa avaliar na prática o impacto da classificação atualizada da OMS de 2022 no prognóstico de pacientes com LMC.

METODOLOGIA:

Este é um estudo retrospectivo observacional unicêntrico. Entre janeiro de 2015 e dezembro de 2023, coletamos dados clínicos e laboratoriais dos prontuários de pacientes recém-diagnosticados com LMC, tratados com imatinibe 400-600 mg/dia em primeira linha, e comparamos os desfechos usando as classificações OMS 2017, ICC 2022 e OMS 2022. Excluímos casos com dados clínicos e laboratoriais insuficientes para calcular a fase da doença antes de iniciar o tratamento. A sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) foram calculadas desde o início do imatinibe até a data da morte ou último acompanhamento. A data limite para esta análise foi maio de 2024.

RESULTADOS:

Foram avaliados 139 pacientes, com idade mediana de 53 anos (17-83), 51% do sexo feminino. Ao diagnóstico: a média de leucócitos foi 117.2 x10⁹/L (5.4-588.0), basófilos 3.2% (0-18), blastos 2% (0-60), plaquetas 387 x10⁹/L (71-3.862), hemoglobina 11.4 g/dL (3.5-16.6), blastos na medula óssea 1% (0-63) e basófilos na medula óssea 1.5% (0-45%). O escore Sokal foi baixo (28%), intermediário (43%) e alto (29%). Dois pacientes faleceram antes de iniciar imatinibe e 137 iniciaram em tempo médio de 10 dias. Segundo a OMS 2017/ICC 2022, 90% estavam em fase crônica (FC), 6% em fase acelerada (FA) e 4% em crise blástica (CB); e OMS 2022, 96% estavam em FC e 4% em CB (**Tabela 1**). Houve uma mudança significativa na classificação OMS 2022 em comparação à versão de 2017 (P<0.0001%). Em 8/139 (6%) houve mudança da classificação de FA para FC. Desses 8, 5 pacientes trocaram o tratamento para um inibidor de tirosina quinase (ITQ) de 2ª geração devido à falha e dois necessitaram de transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas; um faleceu pelo procedimento. Um caso progrediu para CB, um paciente perdeu seguimento e quatro continuam em acompanhamento. No total, houve 22 óbitos, 15 (68%) relacionados à LMC. Segundo OMS 2017/ICC 2022, SG foi 86% e 70% em 60 e 96 meses para FC, 0% para FA e 25% para CB (P<0.0001); de acordo com a OMS 2022 foi 85% e 69% em 60 e 96 meses para FC e 25% para CB, respectivamente (P<0.00001) (**Figura 1**). OMS 2017/ICC 2022, SLP em 60 e 96 meses foi 85% e 69% para FC e 25% para CB (P<0.0001); segundo a OMS 2022, 83% e 68% em 60 e 96 meses na FC e 25% na CB (P<0.0001) (**Figura 2**). SG e SLP de acordo com Sokal foram 100%, 87% e 56% e 100%, 85% e 56%, para Sokal baixo, intermediário e alto risco, respectivamente (ambos P<0.0001) (**Figura 3**). Na análise multivariada, os fatores independentes para SG foram % de basófilos, fase OMS 2022 e idade ao início do ITQ (P=0,013;<0.0001; 0.019) e para SLP foi OMS 2022 (CB) e idade ao diagnóstico (P<0.0001 e 0.010).

DISCUSSÃO:

A justificativa da omissão da FA na nova classificação da OMS deveu-se aos excelentes resultados e aumento de sobrevida com os ITQ. No entanto, a ICC 2022 manteve a definição de uma doença trifásica como anteriormente presente na OMS 2017. A ICC 2022 manteve como critérios de FA presença de 10-19% de blastos, basófilos $\geq 20\%$ e presença de alterações citogenéticas adicionais (10).

A omissão da FA da nova classificação OMS 2022 não impactou significativamente SG e SLP na nossa coorte, mas em termos individuais, pode impactar principalmente a questão do tratamento, pois no Brasil doses maiores de ITQ só são aprovadas para casos definidos como fase avançada, de acordo com a classificação anterior.

CONCLUSÕES:

A omissão da FA da nova classificação OMS 2022 não impactou significativamente SG e SLP na nossa coorte de pacientes com LMC tratados em primeira linha com imatinibe.

Idade, maior contagem de basófilo e doença avançada ao diagnóstico permanecem fatores relevantes associados a piores resultados no tratamento.

Tabela 1. Características Clínicas e Laboratoriais dos pacientes com LMC (n=139)

Idade: mediana (min-max), anos	53 (17-83)
Sexo feminino, n(%)	71 (51,1)
Dados Laboratoriais	
Leucócitos: média (mín-máx), 10 ⁹ /L	117.2 (5.4-588.0)
Basófilos: média (mín-máx), %	3.2 (0-18)
Blastos: média (mín-máx), %	2 (0-60)
Plaquetas: média (mín-máx), 10 ⁹ /L	387 (71-3.862)
Hemoglobina: média (mín-máx), g/dL	11.4 (3.5-16.6)
Blastos na medula óssea: média (mín-máx), %	1 (0-63)
Basófilos na medula óssea: média (mín-máx), %	1.5 (0-45)
Escore Sokal, n(%)	
Baixo	38 (28)
Intermediário	57 (43)
Alto	29 (40)
Fase OMS 2017/ ICC 2022	
Fase Crônica (FC), n(%)	125 (90)
Fase Acelerada (FA), n(%)	8 (6)
Crise Blástica (CB), n(%)	6 (4)
Fase OMS 2022, n(%)	
Fase Crônica (FC)	133 (96)
Crise Blástica (CB)	6 (4)

Figura 1. Sobrevida Global (SG) segundo OMS 2017 e ICC 2022 X OMS 2022

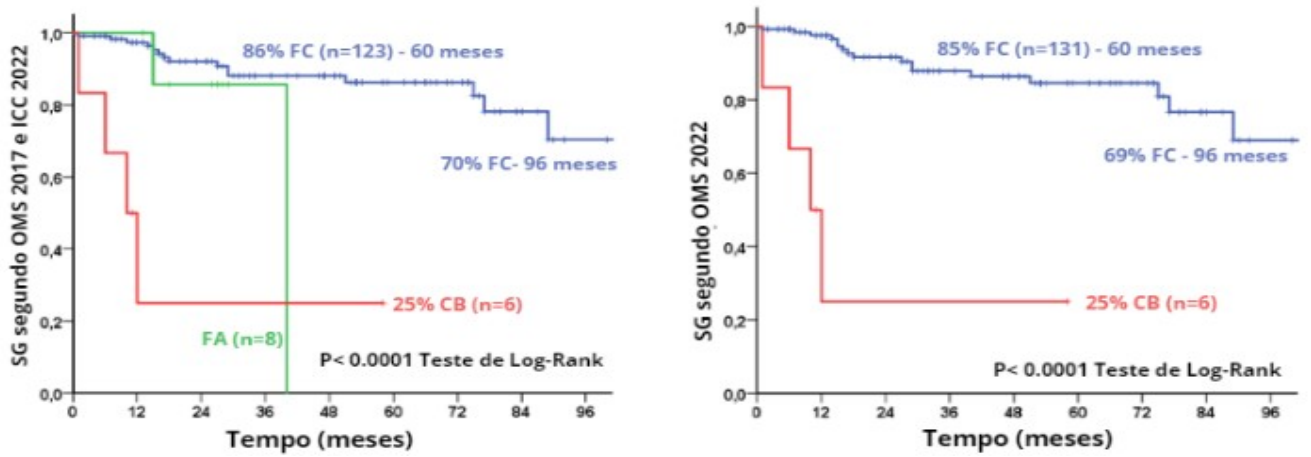


Figura 2. Sobrevida Livre de Progressão (SLP) segundo OMs 2017 e ICC 2022 X OMS 2022

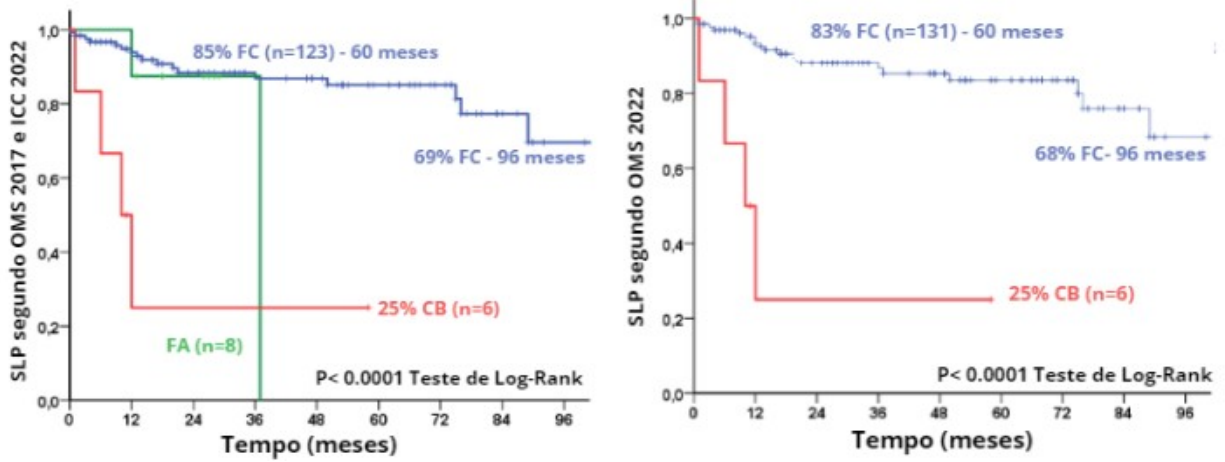
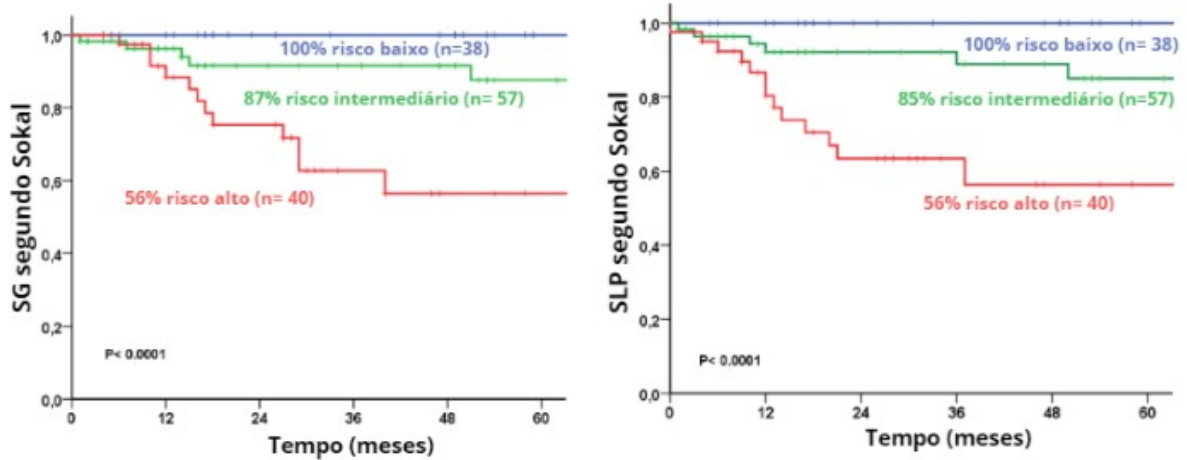


Figura 3. Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Progressão segundo o Escore Sokal



BIBLIOGRAFIA

- (1) HAMERSCHLAK, Nelson. **Manual- LMC. Tudo sobre a Leucemia Mieloide Crônica**. Abrale - Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia, 2021.
- (2) HOFFBRAND, A. Victor.; MOSS, Paul A.H. **Fundamentos em hematologia de Hoffbrand**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2018. 157-153p.
- (3) GOLDMAN, Lee.; SCHAFER, Andrew I. **Goldman Cecil Medicina**. 24. ed. Elsevier, 2014.
- (4) LONGO, Dan L. et al. **Manual de Medicina de Harrison**. 18. ed. Porto Alegre: AMGH, 2013. 407-409p.
- (5) HAIDER, MZ.; ANWER, F. **Genetics, Philadelphia Chromosome**. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 32809524.
- (6) BAVARO, L.; MARTELI, M.; CAVO, M.; SOVERINI, S. **Mecanismos de progressão da doença e resistência à terapia com inibidores de tirosina quinase na leucemia mielóide crônica: uma atualização**. *Jornal Internacional de Ciências Moleculares* 2019; 20:6141. <https://doi.org/10.3390/ijms20246141>.
- (7) HORNAK, Tomas et. al. **De novo accelerated phase of chronic myeloid leukemia should be recognized even in the era of tyrosine kinase inhibitors**. *American Journal of Hematology*, v. 99, ed. 4, p. 763-766, 2024. <https://doi.org/10.1002/ajh.27229>.
- (8) ARBER, DA.; ORAZI, A.; HASSAERJJAN, R.; et al. **The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia**. *Blood*. 2016;127(20):2391-2405. doi:10.1182/blood-2016-03-643544.
- (9) KHOURY, J.D. et al. **The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms**. *Leukemia*. 36, 1703–1719 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41375-022-01613-1>.
- (10) ARBER, D. A. et al. **International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data**. *Blood*. V.140, n.11, p.1200-1228, 2022 Sep 15. Doi: 10.1182/blood.2022015850. PMID: 35767897; PMCID: PMC9479031.