



O MANEJO TERAPÊUTICO DA LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM O USO DE BIOMARCADORES PROGNÓSTICOS

BIANCA FRANCYELE SOARES DE LIMA; MARIA RAIANE DE LIMA OLIVEIRA;
MATEUS HENRIQUE LUNA DO NASCIMENTO; VITORIA GAIA DOS SANTOS.

RESUMO

A leucemia mieloide aguda (LMA), doença das células-tronco hematopoiéticas, tem como seu principal tratamento a quimioterapia, principalmente em associação a citarabina e antraciclinas. Apesar da remissão inicial (aproximadamente 85%), há reincidência do câncer em até 40% dos casos, o que aumenta a resistência ao tratamento e novas chances de recaídas; essas questões são os principais obstáculos da terapia padrão, justificando a pesquisa, que tem por objetivo identificar novas terapias alternativas ou complementares a já existente, que visem aumentar o tempo de sobrevida de pessoas com LMA, bem como a utilização de biomarcadores prognósticos da doença, ajudando a prever resultados dos quadros clínicos dos pacientes com LMA. A pesquisa se utilizou de bases de dados como BVS e PubMed para compilar informações úteis sobre o tratamento e prognóstico da LMA, contando, após aplicação dos critérios de exclusão, com 22 artigos no total, dos 38 encontrados inicialmente. Diversos fármacos para o tratamento de LMA estão em desenvolvimento, dentre os quais encontramos a decitabina, venetoclax, glasdegib, CPX-351, midostaurina, gilterinibe, gemtuzumab, ozogamicin e mesmo a citarabina, já comumente associada à quimioterapia, e por isso, buscamos sintetizar os conhecimentos acerca desses tratamentos. Além disso, alguns biomarcadores prognósticos, tais como IDO1, FLT3, CD33 e CD123, TP53, NPM21 e MTSS1 e mesmo alguns marcadores inflamatórios como IL-6 foram descritos. Por fim, os resultados das pesquisas de maior relevância foram destacados, ressaltando também a necessidade de novos estudos para comprovar a eficácia de fármacos que ainda estão em pesquisa, com o objetivo de evitar complicações e recaídas da LMA.

Palavras-chave: Anticarcinogenic agents; prognosis; medical oncology; drug therapy.

1 INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença causada por diversas mutações em células-tronco hematopoiéticas e também das progenitoras. Assim, o tratamento estabelecido anteriormente se baseia na quimioterapia sistêmica utilizando a citosina arabinosídeo e a antraciclina, além disso, outra abordagem é por meio do transplante de células-tronco hematopoiéticas em um número ainda reduzido de pacientes, sendo estas as formas de abordar o tratamento para essa doença. Assim, uma problemática em torno dessa quimioterapia é que mesmo com altas taxas de melhora completamente do caso, ainda há chances altas de recidiva.

Assim como dito anteriormente, existem diversos tipos de leucemia mieloide aguda, ocorrendo tanto na fase infantil como adulta, um exemplo disso é a LMA pediátrica rearranjada por KMT2A que é uma doença bastante heterogênea e que a forma de tratamento

atual é por quimioterapia convencional, destarte, nos estudos foram utilizados a gentuzumab ozogamicin (GO) em associação com a quimioterapia convencional, tendo um avanço na redução da recidiva, já que o GO atua como alvo o CD33. O CD33 é uma glicoproteína transmembranar que está presente nas células imaturas da LMA. Assim, a partir dessas variabilidades da leucemia mieloide aguda, objetiva-se uma revisão de novas abordagens terapêuticas para a LMA associada aos biomarcadores desta doença.

À vista disso, o objetivo do presente estudo é compreender a relação dos biomarcadores tumorais nos casos de leucemia mieloide aguda, associando ao possível prognóstico da patologia, tal qual o devido direcionamento do projeto terapêutico dos pacientes a partir da investigação molecular.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O referido trabalho se trata de uma revisão integrativa da literatura, em que foram realizadas investigações em artigos científicos a partir da base de dados da Biblioteca Virtual em Saúde(BVS) e da ScienceDirect. Os descritores(DeCS) utilizados na construção da chave de busca foram: Antineoplastic Protocols,Biomarkers, Tumor e "acute myeloid leukemia", todos associados pelo operador booleano AND. Ademais, foram incluídos os artigos com texto completo, com o idioma inglês ou português, entre 2021 e 2024. Nesse sentido, já em relação aos critérios de exclusão, têm-se os seguintes fatores: artigos de revisão sistemática, guia de prática clínica, textos incompletos e fora do objetivo do estudo. Portanto, após a seleção, de 38 artigos encontrados inicialmente, dos quais 16 tiveram que ser excluídos, permanecendo 22 para a concretização da fundamentação teórica.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É notório que no tratamento da leucemia mieloide aguda a adesão do paciente segundo a sua condição clínica é fundamental para o sucesso terapêutico futuro. Particularmente, em alguns estudos foram vistos melhoras satisfatórias de longo prazo em pacientes com LMA KMT2A- r (Leucemia pediátrica) com o uso de gentuzumab ozogamicina (GO). Um estudo em específico pontua que pacientes que possuem a LMA KMT2A-r e que foram tratados com GO e pacientes com KMT2A WT tiveram os mesmos resultados, independente se o segundo grupo fez ou não uso de GO. Além disso, foi visto, ainda neste estudo, que pacientes com LMA KMT2A-r que utilizaram quimioterapia sem TCTH e utilizaram o GO tiveram uma melhora perceptível no quadro, tendo pacientes que receberam essa quimioterapia e o GO uma menor taxa de recidiva. Todavia, como é citado no estudo, o grupo de pessoas que utilizaram o GO e a quimioterapia com TCTH é bem reduzido, sendo necessário mais estudos para otimizar os resultados (Ragaini *et al*, 2022).

Ademais, buscou-se uma análise da indolamina 2,3-dioxigenase 1 (IDO1) para garantir a imunologia preditiva a fim de ter a sobrevivência em pacientes com LMA, tendo em vista que a taxa global de sobrevivência de pessoas com essa doença em 5 anos é de 30%. Tendo em vista que o IDO1 participa do metabolismo do triptofano, percebe-se uma visão que o RNAm de IDO1 na medula óssea em pessoas com LMA tendem a ter uma menor taxa de sobrevida. Um ponto interessante visto é que a expressão de IDO1 e PLXNC1 em células T, B e macrófagos foram uma quantidade maior em pacientes com LMA e menor em pacientes doadores de medula óssea saudáveis (Nguyen *et al*, 2023). Foi percebido que o etoposídeo é um antineoplásico bastante forte que pode ser utilizado em crianças com LMA, assim, novas abordagens farmacológicas estão utilizando o CRISPR/Cas9. A partir disso, a utilização de etoposídeo em um período mais curto, resultou em aumento de genes que levam ao reparo do DNA, enquanto que uma via mais longa, permitiu uma ampliação das vias metabólicas. Além

disso, o nível de expressão deste medicamento, levou ao quadro de duas formas, uma EtoRGs, a qual possui melhores resoluções clínicas, e o EtoSGs que levou a uma queda dos resultados (Niu *et al.*, 2021).

Outrossim, é relevante notar a prevalência de indivíduos com LMA que possuem resistência à quimioterapia mediante a presença de biomarcadores tumorais, então, uma das escolhidas foi a tiol redutase lisossomal induzível por IFN- γ (GILT). Nesse contexto, foi visto que o GILT é apresentado heterogeneamente em pacientes com LMA, tendo valores mais altos em em LMA normocíticas, além disso esses pacientes apresentaram menor taxa de sobrevida. Dessa maneira, o GILT é um mau fator de prognóstico por garantir a sensibilização das células AML na quimioterapia, atuando por apoptose e liberação de ERO (De Botton *et al.*, 2023). Existem tratamentos sendo desenvolvidos, a exemplo do agente de desmetilação decitabina, uma vez que a quimioterapia pode causar uma alteração gênica inespecífica motivando, pois, consequências negativas para os pacientes. Assim, a utilização da metilação em regiões ditas promotoras se torna mais benéfica (He *et al.*, 2024).

No geral, encontrar biomarcadores precisos para LMA é um desafio, visto que há riscos de falso-positivos, bem como na dificuldade de validar um ou outro marcador. Há, no entanto, uma ligação direta entre o proteoglicano 1 enriquecido com leucina e prolina (LEPRE1) e a sensibilidade do medicamento pelitinibe, tratamento da LMA, sendo que as células que superexpressam LEPRE1 aumentam a sensibilidade ao fármaco. Esse proteoglicano tem a função de hidroxilar prolina para formar colágeno tipo I e foi verificado que ele está envolvido na proliferação, migração e invasão celular. Outro ponto do artigo é o de ressaltar o receptor EGFR, membro da família de receptores tirosina quinase ErbB e sua expressão ativa vias MAPK, AKT e PI3K, que estão ligadas à oncogênese, proliferação, manutenção, migração e sobrevivência de células cancerígenas, o que representa um alvo terapêutico para fármacos anticancerígenos, como os inibidores de tirosina quinase (TKIs), dos quais o pelitinibe configura segunda geração dos fármacos, sendo erlotinibe e gefitinibe os de primeira geração e osimertinibe de terceira geração (Lee *et al.*, 2022). As citocinas, IL-6 e FL, também podem ser consideradas biomarcadores da evolução do quadro clínico da leucemia mieloide aguda. Desse modo, notou-se que o aumento da concentração da interleucina-6 acima do seu índice limite de 15,5 pg/ml se correlacionou com a piora do quadro do paciente com LMA, enquanto o crescimento do ligante 3 tirosina quinase 3 indicou um melhor prognóstico (Peterlin *et al.*, 2021).

Outro estudo mostra uma relação particular entre as duplicações internas em tandem (ITD) gene *FLT3* (*FLT3-ITD*) e o mau prognóstico da LMA, num estudo retrospectivo no qual a quimioterapia intensiva em associação à midostaurina foi utilizada como tratamento. *FLT3* expressa um receptor que é uma proteína semelhante à imunoglobulina quanto aos seus domínios, possuindo uma região transmembrana, um domínio justamembranar citoplasmático e dois domínios citoplasmáticos de tirosina-quinase; esse receptor está associado à diferenciação hematopoiética de células-tronco, e progenitoras, bem como na auto-renovação dessas células. Essas mutações ITD são comumente associadas, no *FLT3*, à proliferação celular desregulada e consecutiva e resistência à quimioterapia, aumentando, portanto, a taxa recidiva e tendo um mau prognóstico, o que demonstra um resultado inferior aos que não possuem tal mutação. Nesse sentido, destaca-se a midostaurina, que em associação à quimioterapia, foi eficaz ao inibir os centros multiquinase de *FLT3* e aumentar o tempo de sobrevida dos pacientes, sendo o primeiro fármaco a ser usado nos casos de LMA associada à mutação ITD em *FLT3* (Rucker *et al.*, 2022).

No estudo de Elsayed *et al.*, é sugerido a formulação de uma pontuação poligênica específica para tratar os pacientes com LMA com base na avaliação farmacogenômica da via da citarabina. O estudo informa que a citarabina é utilizada há décadas em associação com a quimioterapia e outras antraciclinas, mas que em crianças, 10-15% não têm remissão do LMA,

e entre as que têm, 40% voltam a desenvolver. Ele explica também que a citarabina é um pró-fármaco, isto é, ele está em sua fase inativada, e após passar por múltiplas reações de fosforilação, entra na sua forma ativa. Sua ação é impedir a formação de DNA e RNA, causando a morte das células da leucemia. A resposta ao tratamento com esse medicamento pode ser estipulada a partir do trifosfato de citarabina, que se liga ao DNA e ao RNA. Portanto, a ideia central do estudo é avaliar essa resposta ao tratamento a partir de polimorfismos de nucleotídeo único na via da citarabina, enumerando uma escala com pontos que busca prever um bom ou mau prognóstico, também sendo importante para avaliar adição de fármacos como gemtuzumab ozogamicina, visando alcançar uma maior eficiência no tratamento (Elsayed *et al*, 2022).

Ainda com relação ao prognóstico, um dos estudos se propôs a avaliar, em pacientes pediátricos, a relação entre CD123, que está fortemente associado à alterações citogenéticas e moleculares na LMA, e o curso da doença, mensurando os resultados dessas alterações posteriormente ao tratamento. Foi identificado que uma maior expressão de CD123 esteve ligada ao alto risco de complicações e reincidências de LMA, e por isso, a pesquisa classificou CD123 como um biomarcador importante, podendo ser também um alvo terapêutico em tratamentos futuros (Lamble *et al*, 2022).

Um outro trabalho relata as aprovações dos principais medicamentos para LMA na Food & Drug Administration (FDA) e na European Medical Agency (EMA), dentre os quais ele destaca o trióxido de arsênio, que junto com antraciclina e quimioterapia, é o tratamento base para recaídas do LMA, cujo mecanismo de ação gira em torno da ativação da transcrição e diferenciação celular; o CPX-351, que é usado em LMA recentemente diagnosticado, tendo seu mecanismo de ação baseado numa proporção entre citarabina e daunorrubicina numa proporção de 5:1, para evitar toxicidade e entregar com mais eficiência a células tumorais; enasidenib é um medicamento normalmente usado para os pacientes com AML com mutação em *IDH2*, e que tem como mecanismo de ação inibir *IDH2*, tal qual Ivosidenib, que é usado em pacientes maiores de 75 anos com LMA e mutação em *IDH1*, que inibe *IDH1*; gilterinibe, que é usado em pacientes com LMA e mutação em *FLT3-ITD*, que inibe a tirosina quinase dessa proteína. Outro medicamento glasdegib, que inibe uma das vias responsáveis pelo LMA; venetoclax, que é um BCL2-inibidor, para pacientes com mais de 75 anos e com quimioterapia intensiva. Por fim, a pesquisa fala acerca do azacitidina, que é um hipometilante (Kayser; Levis, 2021).

Observou-se que a demografia dos pacientes com doença resistente é semelhante à dos recidivantes, exceto pela distribuição de risco citogenético. Pacientes com risco favorável têm menor probabilidade de resistência (2% vs. 12% nos recidivantes), enquanto há mais efeitos adversos em pacientes resistentes (Linch *et al*, 2021).

Outra proteína avaliada foi a nova variante do gene *CIP2A* chamada *NOCIVA*, que difere de outras proteínas humanas e tem localização nuclear predominante, ao contrário do *CIP2A*, que é citoplasmático. Em pacientes com leucemia mieloide aguda (LMA) e crônica (LMC), a expressão de *NOCIVA* foi maior do que a do *CIP2A*, indicando um padrão de splicing alternativo. Essa maior expressão de *NOCIVA* correlacionou-se com piores desfechos clínicos na LMA e menor sobrevida livre de eventos na LMC, especialmente em pacientes tratados com imatinibe. Isso sugere que a *NOCIVA* pode contribuir para a resistência à quimioterapia, especialmente na LMA. Detectar a relação entre *NOCIVA* e *CIP2A* pode influenciar a escolha do tratamento, indicando a necessidade de inibidores de tirosina quinase de segunda geração em pacientes com LMC (Makela *et al*, 2021).

Pontua-se, ainda, que o gene *MTSS1* é significativamente regulado negativamente na recidiva da leucemia mieloide aguda (LMA) em comparação com o diagnóstico. Essa redução na expressão de *MTSS1* correlacionou-se com uma pior sobrevida global em pacientes com LMA, indicando uma associação entre a baixa expressão de *MTSS1* e a resistência à

quimioterapia, resultando em desfechos desfavoráveis na doença. Além disso, observou-se que a regulação negativa de MTSS1 em amostras de leucemia mieloide crônica (LMC) estava relacionada ao aumento da metilação de uma região específica do promotor do gene. Em linhas celulares de LMA, a metilação do promotor do MTSS1 foi aumentada na recidiva da doença. A inibição da metilação do DNA resultou em aumento da expressão de MTSS1 em algumas linhas celulares, enquanto linhas celulares com alta expressão de MTSS1 mostraram uma diminuição na expressão após o tratamento. A eliminação da expressão de MTSS1 em linhas celulares de LMA resultou em uma redução moderada do número de células viáveis, mas aumentou a resistência à quimioterapia com araC e DNR, acompanhada por uma diminuição na apoptose e nos danos ao DNA induzidos pela quimioterapia. Isso sugere que o MTSS1 desempenha um papel na sensibilidade das células da LMA à quimioterapia, regulando a resposta ao dano no DNA. Testes de triagem de drogas em linhas celulares de LMA proficientes e deficientes em MTSS1 mostraram que a regulação negativa de MTSS1 aumenta a resistência das células da LMA a vários medicamentos anticâncer, incluindo aqueles em estudos clínicos para LMA. Em resumo, a regulação negativa de MTSS1 está associada a uma pior progressão da LMA, resistência à quimioterapia e maus resultados, destacando o MTSS1 como um potencial alvo terapêutico e marcador prognóstico na doença (Grandits *et al.*, 2021).

Também foi investigada resposta à modulação do splicing em amostras de LMA, incluindo linhas celulares e células da medula óssea, usando os moduladores SF3B1 E7107 e H3B-8800. Foi observada uma inibição do crescimento celular, especialmente em células com mutações no gene FLT3. As células com mutações FLT3 demonstraram maior sensibilidade à modulação do splicing, apresentando uma mudança no padrão de splicing do gene MCL1 em direção à sua variante pró-apoptótica, além de uma indução da parada do ciclo celular. A clonogenicidade das células FLT3 mutantes foi afetada pela modulação do splicing, enquanto células sem mutação FLT3 não mostraram diferenças com o tratamento. A análise de transcritos de mRNA revelou uma perturbação dose-dependente do splicing, com uma diminuição na produção de mRNA maduros e um acúmulo correspondente de pré-mRNA, especialmente em amostras com mutações FLT3. A resposta à modulação de splicing foi mais pronunciada em células com mutações FLT3 e alta razão alélica, bem como em amostras com comprimento ITD longo. Isso sugere que tanto a razão alélica quanto o comprimento ITD são determinantes importantes da eficácia da modulação do splicing em pacientes com LMA. Esses resultados indicam que a modulação do splicing pode ser uma estratégia promissora para tratar pacientes com LMA, especialmente aqueles com mutações FLT3, cujas opções de tratamento atualmente são limitadas. Estudos adicionais são necessários para validar essas descobertas e compreender melhor o papel específico do splicing nas células com mutações FLT3 (Van Der Werf *et al.*, 2021).

4 CONCLUSÃO

Com base nos objetivos e resultados apresentados nos estudos sobre leucemia mieloide aguda (LMA), podemos concluir que há avanços significativos no entendimento dos biomarcadores associados à doença e nas abordagens terapêuticas disponíveis. A utilização de gemtuzumab ozogamicina (GO) em pacientes com LMA KMT2A-r demonstrou melhorias a longo prazo, independentemente da presença de mutação KMT2A. Além disso, estudos sobre a expressão de CD123 e NOCIVA indicam sua relevância como biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos. A análise da resposta à modulação do splicing revelou uma estratégia promissora para tratar pacientes com LMA, especialmente aqueles com mutações FLT3. No entanto, desafios permanecem, como a padronização do monitoramento da doença residual mínima (MRD) e a identificação de terapias eficazes para subgrupos específicos, como LMA

com mutação NPM1. A incorporação de novas terapias, como venetoclax e inibidores de XPO1, bem como o desenvolvimento de estratégias de imunoterapia, oferecem esperança para melhorar os resultados de tratamento e a qualidade de vida dos pacientes com LMA.

REFERÊNCIAS

DE BOTTON, Stéphane *et al.* Olutasidenib (FT-2102) induces durable complete remissions in patients with relapsed or refractory IDH1-mutated AML. [EUA]: **Blood advances**, v. 7, n. 13, p. 3117-3127, 2023.

ELSAYED, A. H. *et al.* Polygenic Ara-C Response Score Identifies Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia in Need of Chemotherapy Augmentation. [EUA]: **J Clin Oncol**, vol. 40, n. 7, p. 772–783, 2022.

FALINI, Brunangelo *et al.* Diagnostic and therapeutic pitfalls in NPM1-mutated AML: Notes from the field. [EUA]: **Leukemia**, v. 35, n. 11, p. 3113-3126, 2021.

GRANDITS, Alexander Michael *et al.* Downregulation of MTSS1 in acute myeloid leukemia is associated with a poor prognosis, chemotherapy resistance, and disease aggressiveness. [EUA]: **Leukemia**, v. 35, n. 10, p. 2827-2839, 2021.

HE, Shujiao *et al.* DNA methylation landscape reveals GNAS as a decitabine-responsive marker in patients with acute myeloid leukemia, [S.I]: **Neoplasia**, vol. 49, 2024.

KAYSER, S.; LEVIS, M. J. Updates on targeted therapies for acute myeloid leukaemia. Inglaterra: **British Journal of Haematology**, 4 ago. 2021.

LAMBLE, A. J. *et al.* CD123 Expression Is Associated With High-Risk Disease Characteristics in Childhood Acute Myeloid Leukemia: A Report From the Children's Oncology Group. EUA: **J Clinical Oncol**, v. 40, n. 3, p. 252–261, 20 jan. 2022.

LEE, A-RAM. *et al.* Biomarker LEPRE1 induces pelitinib-specific drug responsiveness by regulating ABCG2 expression and tumor transition states in human leukemia and lung cancer. [S.I]: **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 21 fev. 2022.

LINCH, David C. *et al.* Additional impact of mutational genotype on prognostic determination in resistant and relapsed acute myeloid leukaemia. [UK]: **Leukemia Research**, v. 108, p. 106553, 2021.

MÄKELÄ, Eleonora *et al.* Discovery of a novel CIP2A variant (NOCIVA) with clinical relevance in predicting TKI resistance in myeloid leukemias. **Clinical Cancer Research**, v. 27, n. 10, p. 2848-2860, 2021.

NGUYEN, Nam HK *et al.* Genome-wide CRISPR/Cas9 screen identifies etoposide response modulators associated with clinical outcomes in pediatric AML. [EUA]: **Blood Advances**, v. 7, n. 9, p. 1769-1783, 2023.

NIU, Li-Ting *et al.* Targeting IFN- γ -inducible lysosomal thiol reductase overcomes chemoresistance in AML through regulating the ROS-mediated mitochondrial damage.

Beijing: **Translational oncology**, v. 14, n. 9, p. 101159, 2021.

PETERLIN, Pierre *et al.* A new cytokine-based dynamic stratification during induction is highly predictive of survivals in acute myeloid leukemia, Nantes: **Cancer Medicine**, vol. 10, p. 642-648, 2021.

POLLARD, J. A. *et al.* Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric KMT2A-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. [EUA]: **J Clinical Oncol**, v. 39, n. 28, p. 3149–3160, 1 out. 2021.

RAGAINI, Simone *et al.* An IDO1-related immune gene signature predicts overall survival in acute myeloid leukemia. [EUA]: **Blood Advances**, v. 6, n. 1, p. 87-99, 2022.

ROIDER, Tobias *et al.* The impact of SAMHD1 expression and mutation status in mantle cell lymphoma: An analysis of the MCL Younger and Elderly trial, Heidelberg: **Cancer Therapy and Prevention**, vol. 148, p. 150-160, 2021.

RÜCKER, F. G. *et al.* Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. [EUA]: **Leukemia**, p. 90–99, 2022.

SALLMAN, David A *et al.* Eprenetapopt (APR-246) and Azacitidine in TP53-Mutant Myelodysplastic Syndromes, [EUA]: **J Clin Oncol**. vol. 39, n. 13, p. 1584-1594, 2021.

SHIRIN FERDOWSI *et al.* Investigation of the Osteopontin isoforms expression in patients with acute myeloid leukemia. Iran: **Medical Oncology**, v. 38, n. 9, 27 jul. 2021.

VAN DER WERF, Inge *et al.* SF3B1 as therapeutic target in FLT3/ITD positive acute myeloid leukemia. [EUA]: **Leukemia**, v. 35, n. 9, p. 2698-2702, 2021.

ZEIDNER, J. F. *et al.* A prospective biomarker analysis of alvocidib followed by cytarabine and mitoxantrone in MCL-1-dependent relapsed/refractory acute myeloid leukemia.[S.I]: **Blood Cancer J**, p. 175–175, 2021.