

Venetoclax: Uma Nova Esperança para o Doente Idoso com Leucemia Mielóide Aguda

Venetoclax: A New Hope for Elderly Patients with Acute Myeloid Leukemia

Bárbara MARQUES¹, Carolina AFONSO¹, Emília CORTESÃO¹
Acta Med Port 2023 Jan;36(1):59-62 • <https://doi.org/10.20344/amp.17770>

RESUMO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica caracterizada pela proliferação clonal, com incidência crescente com a idade. A LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia (LMA-ARM) representa um subtipo de LMA com prognóstico adverso, cujo tratamento é desafiante, sobretudo nos doentes mais idosos. Descrevemos o caso de uma doente de 77 anos com o diagnóstico de LMA-ARM, de alto risco ineligível para quimioterapia intensiva, com necessidades transfusionais frequentes. Tanto quanto é do seu conhecimento, os autores apresentam o primeiro caso clínico de LMA-ARM, em Portugal, tratado com a associação do agente hipometilante, azacitidina, e o inibidor BCL2 (venetoclax), o que foi crucial para o tratamento e sobrevivência global do doente, muito além da sobrevivência esperada.

Palavras-chave: Compostos Bicíclicos Heterocíclicos com Pontes; Idoso; Leucemia Mielóide Aguda/tratamento farmacológico

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia (AML) is a hematopoietic malignancy characterized by clonal proliferation, with increased incidence with advancing age. AML with myelodysplasia-related changes (AML-MRC) represents an AML subtype with a poor prognosis and challenging treatment, particularly in elderly patients. We report the case of a 77-year-old patient diagnosed with high-risk AML-MRC, ineligible for intensive chemotherapy, with frequent need of transfusion of red cell concentrates. The authors present, to the best of their knowledge, the first patient in Portugal with AML-MRC treated with an hypomethylating agent, azacitidine, and a BCL2 inhibitor (venetoclax), and that association was essential in the treatment and overall survival, which was much higher than expected.

Keywords: Aged; Bridged Bicyclo Compounds, Heterocyclic; Leukemia, Myeloid, Acute/drug therapy

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia de células hematopoiéticas¹ caracterizada por proliferação clonal, com acumulação de blastos, na medula óssea (> 20%), sangue periférico ou outros tecidos. Este processo condiciona inibição da hematopoiese normal, caracterizando-se, clinicamente, por síndrome de falência medular, com neutropenia, anemia e trombocitopenia. A idade mediana de diagnóstico é 70 anos,² verificando-se uma incidência crescente com a idade. A LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia (LMA-ARM) constitui cerca de 19% de todos os casos de LMA³ e é mais comum nos doentes idosos. Inclui tanto doentes com síndrome mielodisplásica ou mielodisplásica/mieloproliferativa prévia que evoluíram para LMA, como LMA com displasia multilineagem, superior a 50%, ou com alterações citogenéticas relacionadas com mielodisplasia, de acordo com a Classificação da Organização Mundial de Saúde.⁴

O tratamento *standard*⁵ da LMA consiste em quimioterapia (QT) intensiva de indução, seguido de QT de consolidação e/ou transplante alogénico de progenitores hematopoiéticos (alo-TPH). Contudo, os doentes com LMA-ARM apresentam frequentemente características de mau prognóstico com menores taxas de resposta à QT intensiva, devido às características clínicas do doente, como idade avançada e comorbilidades, e à biologia da doença,

como a presença de alterações citogenéticas/genéticas adversas.⁶ Podem, porém, ser candidatos a regimes menos intensivos, incluindo agentes hipometilantes (HMA), como azacitidina (AZA) ou decitabina, ou citarabina em baixa dose.⁷

Apesar dos recentes avanços, o prognóstico da LMA-ARM continua desfavorável, apresentando baixas taxas de remissão completa (RC) e de sobrevivência global (SG) inferiores a 9 - 12 meses⁹ na LMA-ARM. O desenvolvimento de novas terapêuticas é uma necessidade premente que tem vindo a ser colmatada nos últimos quatro - cinco anos. Os autores apresentam um caso clínico de LMA-ARM de alto risco ineligível para QT intensiva, em que a associação AZA (D1-7) + venetoclax (VEN) (D1-28), administrada em ciclos de 28 dias, foi crucial para o aumento da SG.

CASO CLÍNICO

Mulher, 77 anos, *ECOG Performance Status Scale- 1 (restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature)*, com antecedentes de basilioma, hipertensão arterial, prótese total da anca, diverticulose cólica, referenciada à consulta de Hematologia em setembro de 2018 por neutropenia ligeira, sem outras citopenias. Referia anorexia, sem clínica infecciosa ou hemorrágica. Dois meses depois, apresentou

1. Serviço de Hematologia Clínica. Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra. Coimbra. Portugal.

✉ Autor correspondente: Bárbara Marques. barbara_marques3@hotmail.com

Recebido/Received: 24/12/2021 - Aceite/Accepted: 18/03/2022 - Publicado Online/Published Online: 29/03/2022 - Publicado/Published: 02/01/2023

Copyright © Ordem dos Médicos 2023



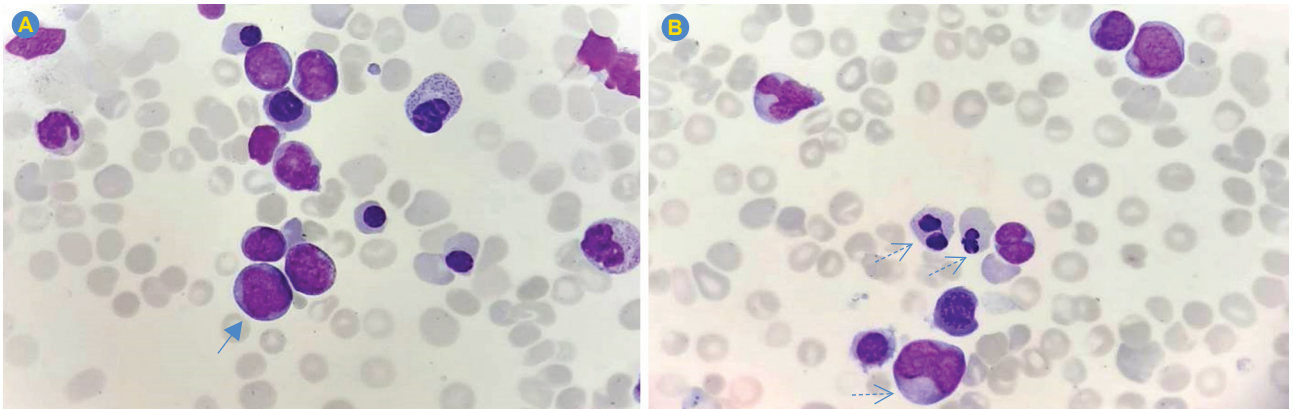


Figura 1 – Caso clínico. Estudo medular com evidência de displasia eritróide, com presença de cariorrexis, pontes internucleares (setas a tracejado) e blastos mielóides (seta).

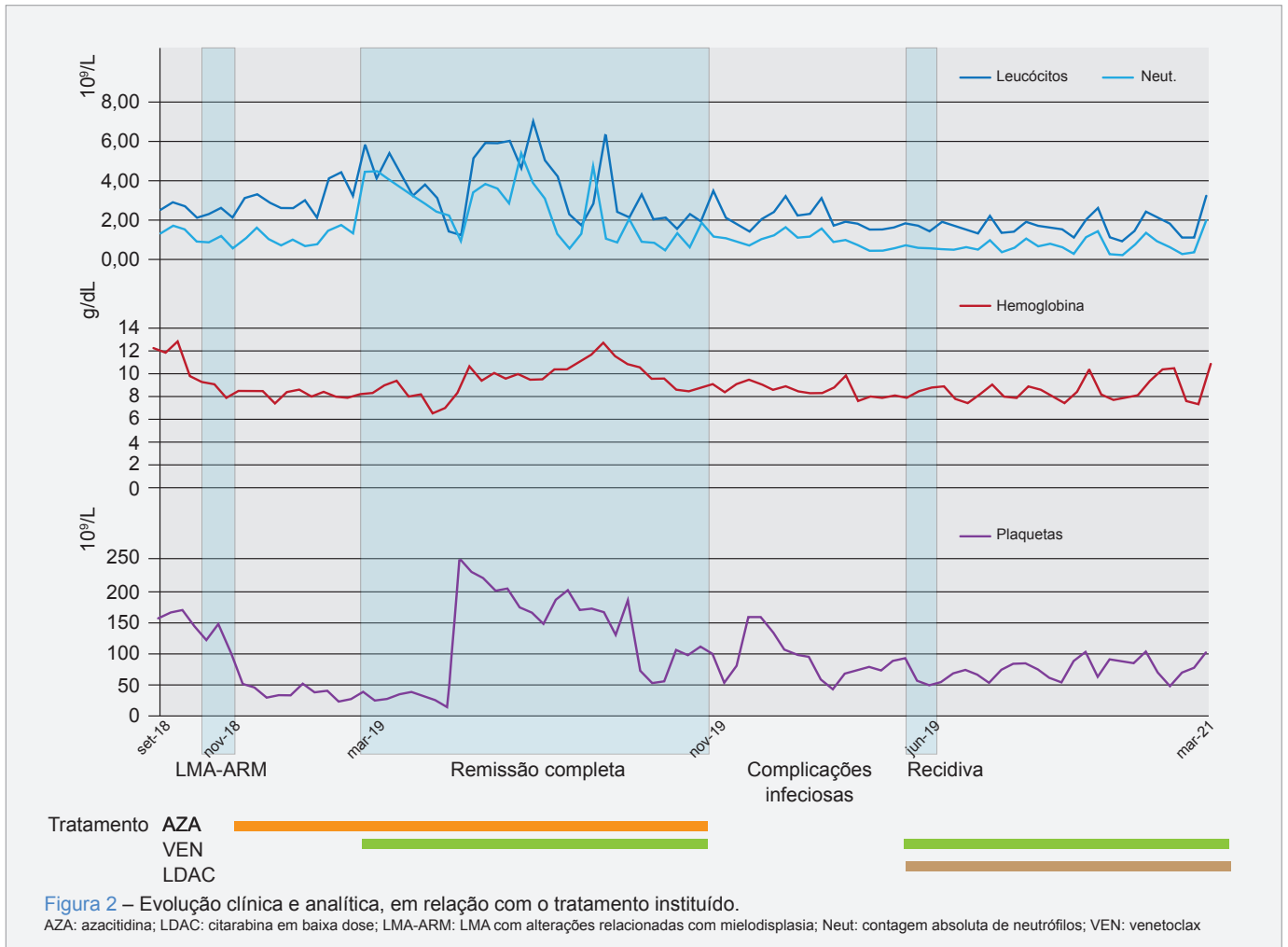
pancitopenia: Leuc $2,3 \times 10^9/L$ ($N = 4,0 - 10,0 \times 10^9/L$), Neut $0,97 \times 10^9/L$ ($N = 2 - 7 \times 10^9/L$), Hb $9,3 \text{ g/dL}$ ($N = 12,0 - 16,0 \text{ g/dL}$), Pla $121 \times 10^9/L$ ($N = 150 - 400 \times 10^9/L$); e blastémia de 6% ($N < 0\%$). O estudo medular revelou displasia multilineagem $\geq 50\%$, com presença de displasia eritróide, com presença de cariorrexis (fragmentação do núcleo), pontes internucleares, e displasia mielóide com segmentação anómala e assincronias maturativas; e 33% de blastos (Fig. 1); cariótipo $46,XX,i(7)(p10)$. A pesquisa mutacional *NPM1* e *FLT3-ITD* foi negativa. Foi estabelecido o diagnóstico de LMA-ARM, com prognóstico intermédio (ELN 2017⁹).

A doente iniciou azacitidina (AZA) inicialmente em monoterapia (quatro ciclos, na dose de 75 mg/m^2 , por via subcutânea (sc), de D1-D7, em ciclos de 28 dias) com necessidades transfusionais regulares. A partir do quinto ciclo, foi associado venetoclax (VEN), sem necessidade de internamento eletivo (na dose de 100 mg em D1, 200 mg em D2 e 400 mg do D3 ao D28, no ciclo 1, e posteriormente contínuo, em ciclos de 28 dias). Apresentou dois episódios de infeção do trato urinário (ITU) por *Klebsiella pneumoniae*, com interrupção transitória da terapêutica. A associação AZA+VEN diminuiu a necessidade transfusional e, após 7 ciclos de AZA, os últimos três com VEN, é evidenciada remissão completa (2% de blastos no medulograma, cariótipo normal), de acordo com as recomendações da European Leukemia Net, 2017.⁹ Depois da associação do VEN à AZA, houve redução da necessidade transfusional, com resposta hematológica. Nos meses seguintes, surgiram complicações infecciosas graves (diverticulite e abscesso abdominal), que implicaram interrupções prolongadas da terapêutica, com consequente recidiva em maio de 2020. Neste contexto, foi alterado o esquema terapêutico para citarabina (20 mg/m^2 , sc, 10 dias), em associação com VEN (D1-14), que se encontra atualmente a cumprir, sem intercorrências infecciosas relevantes e com dependência transfusional ocasional. A doente completou 36 meses desde o diagnóstico de leucemia mielóide aguda (Fig. 2).

DISCUSSÃO

Nos doentes com LMA ineligíveis para quimioterapia (QT) intensiva (pela idade ou comorbilidades ao diagnóstico), os esquemas de baixa intensidade com hipometilantes têm sido associados a uma taxa de resposta reduzida (10% - 50%), com sobrevivência global mediana inferior a um ano.^{7,9} Dada a dificuldade do tratamento destes doentes, novos fármacos têm sido estudados. O VEN é um potente inibidor oral da proteína anti-apoptótica BCL2, importante na sobrevivência e persistência dos blastos. Apesar dos estudos pré-clínicos terem evidenciado que o VEN induz apoptose dos blastos, o efeito em monoterapia na LMA é limitado. A combinação AZA+VEN tem mostrado efeito sinérgico em modelos pré-clínicos,¹⁰ dado que a AZA reduz os níveis da proteína anti-apoptótica, MCL-1, e induz a expressão de proteínas pro-apoptóticas, tornando os blastos dependentes da proteína BCL2, posteriormente inibida pelo VEN. Estudos mais recentes¹¹ mostraram que AZA+VEN em doentes idosos com LMA de novo, sem tratamento prévio e ineligíveis para QT intensiva apresentam taxas de resposta de 76%, maioritariamente após o primeiro mês de tratamento, apresentando SG mediana aos dois anos de 51%. No que respeita ao perfil de toxicidade, este esquema apresentou um perfil de tolerância razoável, embora com maior número de episódios de neutropenia febril.¹²

A LMA-ARM corresponde a uma grande proporção dos doentes com LMA, sobretudo no idoso. O prognóstico da LMA-ARM melhora substancialmente se os doentes forem submetidos a Alo-TPH, embora apenas uma minoria dos doentes sejam candidatos, quer pela idade ou por atingirem baixa carga tumoral suficiente para seguir para Alo-TPH. O tratamento da LMA-ARM continua desafiante dada a escassez de estudos prospetivos, nomeadamente nos doentes mais idosos. Contudo, a combinação AZA+VEN ainda não foi especificamente investigada nas LMA-ARM, nem em doentes previamente tratados com HMA. É necessário um tratamento personalizado baseado nos fatores clínicos



do doente, da doença e da terapêutica prévia. O caso clínico apresentado destaca-se sobretudo pela SG mediana de 36 meses, que é significativamente superior à descrita na literatura, sendo, tanto quanto é do conhecimento dos autores, o primeiro doente tratado com AZA+VEN em Portugal. Concluindo, a associação de agentes hipometilantes ou citarabina em baixa dose com venetoclax em primeira linha em LMA, em doentes não candidatos a QT de indução, poderá vir a ser um esquema promissor.

AGRADECIMENTOS

Os autores gostariam de agradecer especialmente a todos os profissionais que também contribuíram para este trabalho, António Almeida, Sandra Marini, Ana Isabel Espadana, Teresa Rodrigues.

CONTRIBUTO DOS AUTORES

BM: Aquisição, análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito.

CA: Aquisição, análise e interpretação dos dados.

EC: Aquisição, análise e interpretação dos dados, revisão do manuscrito.

PROTEÇÃO DE PESSOAS E ANIMAIS

Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial actualizada em 2013.

CONFIDENCIALIDADE DOS DADOS

Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação de dados.

CONSENTIMENTO DO DOENTE

Obtido.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não ter conflitos de interesse relacionados com o presente trabalho.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Este trabalho não recebeu qualquer tipo de suporte financeiro de nenhuma entidade no domínio público ou privado.

REFERÊNCIAS

1. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2015;373:1136–52.
2. Juliusson G, Abrahamsson J, Lazarevic V, Antunovic P, Derolf, Garelus H, et al. Prevalence and characteristics of survivors from acute myeloid leukemia in Sweden. *Leukemia*. 2017;31:728–31.
3. Østgård LS, Medeiros BC, Sengeløv H, Nørgaard M, Andersen MK, Dufva I, et al. Epidemiology and clinical significance of secondary and therapy-related acute myeloid leukemia: A national population-based cohort study. *J Clin Oncol*. 2015;33:3641–9.
4. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127:2391–405.
5. Heuser M, Ofran Y, Boissel N, Brunet Mauri S, Craddock C, Janssen J, et al. Acute myeloid leukaemia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020;31:697–712.
6. Arber DA, Erba HP. Diagnosis and treatment of patients with acute myeloid leukemia with myelodysplasia-related changes (AML-MRC). *Am J Clin Pathol*. 2020;154:731–41.
7. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015;126:291–9.
8. Koenig KL, Sahasrabudhe KD, Sigmund AM, Bhatnagar B. AML with myelodysplasia-related changes: Development, challenges, and treatment advances. *Genes*. 2020;11:1–13.
9. Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017;129:424–47.
10. Tsao T, Shi Y, Kornblau S, Lu H, Konoplev S, Antony A, et al. Concomitant inhibition of DNA methyltransferase and BCL-2 protein function synergistically induce mitochondrial apoptosis in acute myelogenous leukemia cells. *Ann Hematol*. 2012;91:1861–70.
11. DiNardo CD, Pratz K, Pullarkat V, Jonas BA, Arellano M, Becker PS, et al. Venetoclax combined with decitabine or azacitidine in treatment-naïve, elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2019;133:7–17.
12. DiNardo CD, Jonas BA, Pullarkat V, Thirman MJ, Garcia JS, Wei AH, et al. Azacitidine and Venetoclax in Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2020;383:617–29.