

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DANIEL FREITAS DA COSTA

**LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA ASSOCIADA À MUTAÇÃO FLT3-ITD:
PROGNÓSTICO E TRATAMENTO**

Trabalho de conclusão de curso, apresentado no formato de artigo científico ao UniCEUB como requisito parcial para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina.

Orientador(a): Prof(a) Ms. Milton Rego de Paula Júnior.

BRASÍLIA

2016

Leucemia mielóide aguda associada à mutação FLT3-ITD: prognóstico e tratamento

Daniel Freitas da Costa^{1*}
Milton Rego de Paula Júnior^{**}

Resumo

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma neoplasia hematológica definida pela rápida e descontrolada proliferação da linhagem mielóide que induz sintomas relacionados à leucopenia. É uma patologia altamente heterogênea quanto à apresentação clínica, diagnóstico, prognóstico e tratamento. A mutação FLT3-ITD está presente em aproximadamente 20% dos pacientes com LMA e novas terapias específicas para este tipo de alteração têm sido estudadas e desenvolvidas. O objetivo deste trabalho é discutir e relacionar, por meio de uma revisão de literatura, o significado da mutação FLT3-ITD para o prognóstico e tratamento de pacientes de LMA, além de relacionar essa mutação com as estratégias terapêuticas atuais. O consenso é que a presença de mutações na FLT3 caracteriza um prognóstico adverso quanto ao tratamento por quimioterapia, transplante de medula óssea e inibidores de tirosina quinase, mesmo que a influência do local de inserção, tamanho e número das duplicações internas in tandem não esteja bem definida.

Palavras chave: Leucemia mielóide aguda, FLT3-ITD, prognóstico, tratamento, TKI.

Acute myeloid leukemia associated with FLT3-ITD mutation: prognostic and treatment

Abstract

Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant hematological clonal disorder defined by the accelerated expansion of immature myeloid cells, inducing symptoms related to leukopenia. It is a highly heterogeneous pathology in relation to clinical presentation, diagnosis, prognosis and treatment. The FLT3-ITD mutation is found in approximately 20% of AML patients and new specific therapies have been studied and developed. The aim of this article is to relate and discuss, by means of a literature review, the prognostic and treatment significance of the FLT3-ITD mutation for AML patients, as well as to relate this mutation with novel therapeutic strategies. The general consensus is that the presence of mutations in FLT3 confers a worse prognosis in treatment with chemotherapy, bone marrow transplantation and tyrosine kinase inhibitors, even if the influence of the insertion locus, size and number of the internal in tandem duplications is not well defined.

Keywords: Acute myeloid leukemia, FLT3-ITD, prognostic, treatment, TKI

¹Graduando do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB. dancostafc@gmail.com

^{**}Biomédico, Mestre em Patologia molecular/ UNB, Doutorando em Ciências Médicas/ UNB. Professor nos cursos de Biomedicina e Medicina no UniCEUB. milton.junior@uniceub.br

1. INTRODUÇÃO

As leucemias constituem grupos de neoplasias malignas hematológicas caracterizadas pela proliferação descontrolada da série branca, com infiltração de órgãos hematopoiéticos e posteriormente, extrahematopoiéticos. Essas neoplasias são altamente variáveis quanto à fisiopatologia, manifestações clínicas, prognóstico e tratamento, podendo ser divididas entre mielóide ou linfóide, dependendo da linhagem afetada, e crônica ou aguda, no que diz respeito às características citomorfológicas das células leucêmicas (ZAGO et al., 2013).

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença clonal maligna do sistema hematopoiético, caracterizada por uma enorme heterogeneidade de modificações genéticas adquiridas e epigenéticas nas células precursoras hematopoiéticas e por deficiência nos mecanismos de auto-renovação, proliferação e diferenciação (KAYSER; LEVIS, 2014).

Inicialmente, a primeira classificação da LMA amplamente aceita foi o sistema Franco-Américo-Britânico (FAB) proposto por Bennet em 1976. Foram levados em consideração critérios como citomorfologia, colorações histoquímicas e imunofenotipagem para a categorização em subtipos M0 a M7. Com o desenvolvimento do conhecimento a respeito da doença, esta classificação se tornou progressivamente obsoleta. (LICINIO; SILVIA, 2010). A importância da citogenética se tornou aparente de modo gradual e o reconhecimento da diversidade de cariótipos e anormalidades moleculares, incentivou a Organização Mundial de Saúde (OMS) a elaborar um novo sistema de categorização que inclui avaliação genética, imunofenotipagem, coloração histoquímica e especificidades clínicas (WALTER et al., 2013; VARDIMAN et al., 2009)

Entre as leucemias mielóides agudas com anormalidades genéticas recorrentes, algumas alterações se destacam com uma prevalência e relevância clínica maior, como: mutações no gene NPM1 e CEBPA, FLT3 com Duplicações Internas em Tandem (FLT3-ITD), MLL e BAALC (ZAGO et al., 2013).

O gene FLT3 (FMS-like tyrosine kinase 3) é localizado no cromossomo 13q12 e foi primeiramente descrito por Nakao et al. em 1996. Esse gene tem um papel importante no crescimento e na diferenciação das células tronco hematopoiéticas, e mutações no FLT3 são encontradas em até um terço de todos os pacientes com LMA (KAYSER; LEVIS, 2014). O FLT3 é um receptor de tirosina quinase de classe III e consiste, estruturalmente, de uma região extracelular, uma região transmembrana, um domínio justamembrana citoplasmático e dois domínios tirosina quinase citoplasmáticos, interrompidos por uma pequena inserção de quinase (KOTTARIDIS; GALE; LINCH, 2003).

De acordo com Blau et al. (2013) e outros estudos, mutações no gene FLT3 têm um impacto significativamente adverso no prognóstico quando comparado com a LMA sem a mutação durante o tratamento padrão atual de quimioterapia.

Considerando que as mutações nos receptores de tirosina quinase (RTK's) são cruciais e relativamente comuns na patogênese da LMA, utilizá-las como alvo de terapia molecular específica por meio de inibidores de tirosina quinase, é uma estratégia terapêutica atrativa e é aplicada clinicamente nos métodos atuais. Esse tratamento deve ser realizado com cautela devido à possibilidade da ativação de mecanismos de resistência aos inibidores de tirosina quinase (TKI), o que limita a sua aplicação (KAYSER; LEVIS, 2014).

A quimioterapia é o tratamento primário padrão dos pacientes com LMA e consiste na introdução intravenosa, intradérmica, oral ou via fluido cérebro espinhal (CSF) de drogas com o objetivo de destruir ou controlar células cancerígenas. Exceto quando aplicado no CSF, as drogas quimioterápicas atingirão a corrente sanguínea, alcançando diversas regiões do organismo, o que as tornam úteis no tratamento de doenças malignas como a leucemia (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

O transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) é considerado uma modalidade terapêutica eficaz na consolidação da remissão das leucemias agudas. (LAMEGO et al., 2009). Nos casos de pacientes com doença refratária a indução, o TCTH é a única possibilidade de cura, entretanto, segundo Boyaci, N. et al. (2014) esse procedimento tem uma alta taxa de morbimortalidade, fazendo-se necessária a avaliação de fatores como: idade do paciente, estadiamento da doença, comorbidades presentes e a agressividade do regime condicionante.

Para o tratamento da LMA são utilizados, principalmente, os procedimentos de quimioterapia, transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH) e, no caso da FLT3-ITD, a aplicação de TKI (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2014).

O objetivo deste trabalho é relacionar a presença da mutação FLT3-ITD com o prognóstico e o tratamento no âmbito da leucemia mielóide aguda.

2. METODOLOGIA

A pesquisa foi uma revisão narrativa da literatura. De acordo com Rother (2007) a revisão narrativa tem caráter amplo e é adequada para descrever e discutir o desenvolvimento de determinado assunto, sob o ponto de vista teórico ou contextual. Ela foi realizada nas bases de dados eletrônicas e endereços eletrônicos nacionais e internacionais, EBSCO, SciELO e

PubMed, assim como o INCA e o American Cancer Society, utilizando como critério de inclusão artigos completos disponibilizados gratuitamente, restritos à língua portuguesa e inglesa, com o período de busca definido entre janeiro de 2000 a junho de 2016, e que apresentem as seguintes palavras-chave: Leucemia, “Leukemia”, FLT3-ITD, “prognostic significance”, “AML treatment”. Os critérios de exclusão foram: artigos que apresentem como foco leucemias não-mielóides ou leucemias crônicas.

3. DESENVOLVIMENTO

3.1 Leucemia mielóide aguda

A LMA consiste de um grupo heterogêneo de neoplasias hematológicas com uma apresentação clínica agressiva, mas com prognóstico e tratamento dependentes das características genéticas presentes no neoplasma. Essas doenças possuem um importante aspecto em comum: a proliferação de células mielóides imaturas (blastos e equivalentes) no sangue periférico e medula óssea, em aproximadamente 20% do total de células avaliadas pelo critério da OMS (WANG; BAILEY, 2015).

Em 2013 foram a óbito 6.316 pacientes portadores de leucemia de acordo com o Sistema de Informação de Mortalidade (SIM), sendo que a estimativa de novos casos para 2016 é de 10.070, sendo 5.540 homens e 4.530 mulheres (INCA, 2016).

A morfologia dos blastos presentes na LMA varia de tamanho, desde pouco maiores que um linfócito até se igualarem, ou superarem os monócitos. O núcleo é grande, de forma variada e pode conter diversos nucléolos. Os blastos de LMA apresentam antígenos de células saudáveis imaturas da linhagem mielóide, como o CD13, CD33, CD34, incluindo marcadores monocíticos (CD4, CD14, CD11b), eritróides (CD36, CD71) e megacariocíticos (CD41a, CD61) dependendo do subtipo leucêmico em questão (SAULTZ; GARZON, 2016).

A maioria dos pacientes com LMA entram em relapso e apresentam sinais e sintomas relacionados à uma contagem reduzida de células sanguíneas normais, como: fadiga ou dispneia devido a anemia; febre, aumento do número de infecções e úlceras bucais a partir de neutropenia; petéquias e hemorragias de mucosas relacionadas a trombocitopenia ou anormalidades funcionais plaquetárias. São encontrados também, sintomas como: gengivorragia, dor óssea, linfadenopatias, hepatoesplenomegalia e sintomas neurológicos (HASSAN; SMITH, 2014).

3.2 Classificação

Considerando a grande heterogeneidade das doenças caracterizadas como LMA, elas inicialmente eram reconhecidas por sua morfologia. Posteriormente, o grupo cooperativo Franco-Americano-Britânico (FAB) desenvolveu um sistema de classificação baseado nas, previamente disponíveis características citomorfológicas, e avaliações citoquímicas. O objetivo do grupo foi providenciar uma maior objetividade no diagnóstico da LMA, o que facilitaria a comparação de uma série de casos clínicos. As leucemias foram divididas em sete categorias (M0 a M7) (WALTER et al., 2013)

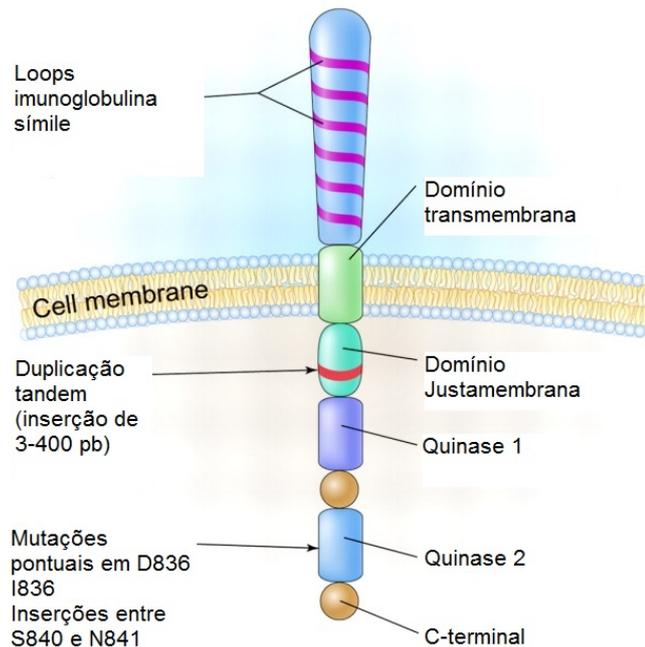
Em 2008, a Organização Mundial de Saúde (OMS) revisou as classificações das neoplasias mielóides, incluindo as alterações citogenéticas e moleculares no algoritmo de diagnóstico (ZAGO et al., 2013). Foram estabelecidos, para a leucemia mielóide aguda, sete subcategorias: LMA associada a anormalidades genéticas recorrentes, LMA com alterações relacionadas com mielodisplasia, neoplasias mielóides associadas ao tratamento, LMA não categorizada nos itens anteriores, sarcoma mielóide, proliferação mielóide relacionada com síndrome de Down e neoplasia de células blásticas dendríticas plasmocitóides. (LICÍNIO; SILVIA, 2010).

3.3 Gene

O gene FLT3 é localizado no cromossomo 13q12 e em condições fisiológicas sua transcrição codifica uma proteína constituída de um domínio extracelular, uma região transmembrana, um domínio justamembrana e dois domínios tirosina quinase intracelulares. (LICÍNIO; SILVA, 2010). Essa proteína FLT3, demonstrada na figura 1, é categorizada como um receptor de tirosina quinase de classe III que possui um papel importante na proliferação e diferenciação de células tronco hematopoiéticas (KOTTARIDIS; GALE; LINCH, 2003).

O ligante de FLT3 (FL) é uma proteína transmembrana do tipo I que pode ser liberada em forma solúvel e é expresso em células do estroma medular, como fibroblastos da medula óssea, e nas linhagens mielóide e linfóide. O FL não consegue induzir uma proliferação das linhagens linfóide e mielóide, por si só, de modo eficiente, mas age de modo sinérgico com outros fatores de crescimento hematopoiético e interleucinas, adquirindo a habilidade de expandir o número de células progenitoras CD34⁺, o que se prova útil para a recuperação da medula óssea após quimioterapia mieloablativa e outros propósitos clínicos, excetuando-se casos de leucemia aguda (GILLILAND; GRIFFIN, 2002).

Figura 1: Proteína FLT3



Fonte: Adaptado de Litzow (2005)

Atualmente, são conhecidas três mutações de ativação do FLT3: as Duplicações Internas em Tandem (FLT3-ITD), mutações pontuais no segundo domínio de tirosina quinase (FLT3-TKD) e mutações pontuais na região justamembrana (FLT3-JMD). Essas mutações estão associadas a um aumento na recidiva e são relacionadas à ativação constitutiva de cascatas de sinalização como a PIK3/AKT, MAPK/ERK e STAT5. A mutação mais comum, FLT3-ITD, resulta em uma dimerização ligante-independente e ativação constitutiva do domínio tirosina quinase, determinando um crescimento celular fator-independente (KAYSER; LEVIS, 2014).

3.4 Prognóstico

Os fatores prognósticos se dividem em: fatores relacionados aos pacientes e fatores relacionados à LMA. Como fator prognóstico relacionado ao paciente, temos principalmente, a idade ao diagnóstico. A idade mais avançada deve ser cuidadosamente considerada, já que pode haver a presença de comorbidades e dependendo do desempenho clínico ou “performance status” do paciente, a quimioterapia intensa e o TCTH podem ser excluídos das opções de tratamento. Os fatores relacionados à LMA incluem: contagem de leucócitos ao

diagnóstico, evolução a partir de síndrome mielodisplásica (SMD), aplicação de quimioterapia citotóxica e anormalidades citogenéticas e moleculares, como a NPM1, CEBPA, FLT3-ITD, MLL e BAALC (DOHNER, 2010).

Em 2010, a rede de pesquisas European LeukemiaNet (ELN) desenvolveu um esquema de estratificação prognóstica, apresentado na tabela 1, com o fim de padronizar as categorias de risco para pacientes adultos com LMA, adicionando a citogenética e anormalidades moleculares recorrentes (SAULTZ; GARZON, 2016).

Tabela 1: Estratificação de risco da ELN de alterações moleculares, genéticas e citogenéticas.

Grupo de risco	Subgrupo
Favorável	t(8;21)(q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16)(p13.1q22) ou t(16;16)(p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> <i>NPM1</i> mutado sem <i>FLT3-ITD</i> (cariótipo normal) <i>CEBPA</i> Bialélico mutado (cariótipo normal)
	<i>NPM1</i> mutado e <i>FLT3-ITD</i> (cariótipo normal)
Intermediário-I	Wild-type <i>NPM1</i> e <i>FLT3-ITD</i> (cariótipo normal) Wild-type <i>NPM1</i> sem <i>FLT3-ITD</i> (cariótipo normal)
	t(9;11)(p22;q23); <i>MLL2-KMT2A</i>
Intermediário-II	Anormalidades citogenéticas não classificadas como favoráveis ou adversas.
Adverso	inv(3)(q21q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); <i>GATA2-MECO (EVII)</i> t(6;9)(p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11)(v;q23); rearranjo <i>KMT2A</i> -5 ou del(5q); -7; abnl(17p); cariótipo complexo

Fonte: Saultz e Garzon (2016).

Há mais de uma década, foi estabelecido o modelo de leucemogênese em 2 passos (2-hit) em que se acreditava que apenas uma mutação, como a FLT3-ITD, não seria capaz de iniciar o processo neoplásico, mas sim duas classes de mutações, a primeira conferindo uma vantagem proliferativa e de sobrevivência celular, e a segunda interferindo com o processo de diferenciação (KELLY et al., 2002). No entanto Welch et al. (2012) sugere um novo modelo no qual se é necessário um mutação iniciadora, como NPM1, prolongando o período de vida da célula progenitora, permitindo o aparecimento posterior de uma mutação cooperadora (FLT3-ITD) que resulta no desenvolvimento da LMA.

No estudo de Mrózek et al. (2012), as taxas de remissão do grupo favorável, foram de 92% para pacientes com NPM1 mutada e FLT3-ITD negativa, enquanto que os pacientes do grupo intermediário I, que apresentavam NPM1-mutada e FLT3-ITD positiva, tiveram uma taxa de remissão completa de 75% e maior sobrevida (OS) quando comparada a porcentagem de 44% dos que apresentavam NPM1-wild type e FLT3-ITD positiva.

Em relação ao significado prognóstico da FLT3-ITD, deve-se levar em conta a presença da mutação, a carga alélica mutante, o tamanho e o número de ITD (BORTHAKUR, et al 2013). Alguns estudos sugerem que a presença dessa duplicação interna in tandem confere um pior prognóstico ao paciente com cariótipo normal, quando comparado a pacientes que não possuem tal mutação. Entretanto, o valor prognóstico da FLT3-ITD é controverso, já que os estudos publicados sobre o tema aparentam ter conclusões diferentes (KAYSER; LEVIS, 2014; BLAU, et al., 2013). De acordo com Borthakur et al. (2013) em sua própria pesquisa, o número de ITD foi considerado de grande valor para a previsão de resultados clínicos, substituindo a avaliação da presença ou ausência da mutação, enquanto Gale et al. (2008) declara que o tamanho da mutação e o número de ITD não influenciou consideravelmente na progressão da doença.

A pesquisa de Ponziani et al. (2006) trabalhou com 146 indivíduos portadores de LMA, os categorizando a partir da classificação da FAB, com exceção da M3 ou leucemia promielocítica aguda, devido ao tratamento quimioterápico sendo utilizado, que consistia no IDA-FLAG (Idarubicina, fludarabina, citarabina e G-CSF) e no esquema “7+3” (Daunorubicina ou idarubicina e citarabina) sem associação ao ATRA (ácido all-trans retinóico), droga normalmente aplicada para este subtipo de LMA. As taxas de remissão após primeiro e segundo ciclo de indução para FLT3-ITD positivo, foram respectivamente de 67% e 73%, enquanto para FLT3-ITD negativo, 58% e 71%. Em acordo com Gale et al. (2008), Poziani relata que apesar da presença de FLT3-ITD ser um fator prognóstico adverso, o tamanho das inserções duplicadas não afetaram de modo significativo o resultado do tratamento dos pacientes.

3.5 TRATAMENTO

3.5.1 Quimioterapia

O objetivo da terapia citotóxica é combinar o maior efeito antitumoral possível com a menor toxicidade de tecidos, objetivando a remissão completa (KARIYIL, 2011).

A quimioterapia para pacientes de LMA deve ser avaliada inicialmente pela idade ao diagnóstico, já que o tratamento para pacientes mais velhos (acima de 60 anos) difere dos pacientes jovens, e se divide em indução e consolidação. O esquema de indução de uso mais comum na clínica para a LMA é o “7+3”, que consiste na aplicação de Citarabina 100 ou 200 mg/m²/dia, um antimetabólito bloqueador da síntese de DNA e RNA, por infusão contínua durante 7 dias, associado a um agente antracíclico por 3 dias, como a Daunorrubicina 60 ou 90 mg/m²/dia ou Idarrubicina 12 mg/m²/dia. Para a consolidação após primeira remissão (CR1) é preconizado o TCTH ou HI-DAC (Alta dose de citarabina), entretanto deve-se ter cautela na terapia de pacientes acima de 60 anos, levando em conta a toxicidade cerebelar proveniente de uma alta dose de citarabina, e o próprio TCTH apresenta resultados inferiores quando comparados aos de tratamento de pacientes mais jovens (BURNETT; WETZLER; LÖWENBERG, 2011; LÖWENBERG et al., 2011).

No caso dos pacientes mais idosos, já foram registrados resultados de sobrevida melhores com tratamento quimioterápico intensivo, apesar de contra indicado. (JULIUSSON et al., 2009)

3.5.2 Transplante de células tronco hematopoiéticas

O TCTH é o processo de infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas (CTH) com o objetivo de normalizar a hematopoese ou combater malignidades. A aquisição dessas células se resume a coleta a partir do sangue periférico, medula óssea e sangue do cordão umbilical. O procedimento pode ser dividido, se baseando na origem das células obtidas, nas seguintes categorias: transplante alogênico (a partir de outro indivíduo não-gêmeo), transplante singênico (a partir de um doador gêmeo) ou transplante autólogo (células derivadas do próprio paciente). O diferencial do TCTH alogênico é que ele contém linfócitos imunologicamente competentes capazes de mediar uma resposta contra células malignas, caracterizando o efeito enxerto versus leucemia (GvL) ou enxerto versus tumor (GvT). Quando essa atividade imunológica é direcionada aos antígenos de tecidos normais do paciente, temos o efeito enxerto versus hospedeiro (GvHD ou DECH) (GIRALT; BISHOP, 2009).

O tratamento padrão para pacientes portadores de FLT3-ITD não é considerado ideal com probabilidade de sobrevivência livre de doença (DFS) de 20 a 30%. Não há uma definição no meio científico afirmando que o TCTH, como parte da consolidação, é a terapia adequada, já que ainda não há testes clínicos prospectivos que mostrem que tal procedimento

apresente uma evolução melhor do estado dos pacientes com FLT3-ITD (FATHI; CHEN, 2011).

3.5.2.1 Transplante autólogo

O transplante autólogo nunca mostrou benefícios significativos quando comparado à consolidação baseada em HI-DAC e não tem sido extensamente utilizado na clínica devido a ausência do efeito GvL e preocupação com a contaminação da amostra por parte de células malignas (FATHI; CHEN, 2011). No entanto, na análise de Singh et al. (2011) comparando a HI-DAC com o TCTH autólogo, para pacientes portadores da ITD, houve uma melhora na DFS, mas a taxa de OS se manteve similar. Enquanto que a análise de Bornhauser et al. (2007) sugere que o transplante autólogo e o alogênico obtém resultados semelhantes entre si e superiores a consolidação com HI-DAC.

3.5.2.2 Transplante alogênico

O transplante alogênico é considerado hoje em dia como o método mais eficaz de consolidação após CR1 devido ao efeito GvL e ao fato de que os níveis elevados de FL, encontrados normalmente em pacientes com mutações no FLT3, estão associados a uma maior taxa de recidiva (LEVIS, 2011). Corroborando com essa informação, no estudo de DeZern et al. (2011), os pacientes FLT3-ITD positivos que realizaram o TCTH alogênico tiveram um tempo médio de sobrevivência livre de relapso (RFS) de 54,1 meses, valor consideravelmente maior que aqueles que não realizaram o transplante, obtendo uma média de RFS de 8,6 meses.

3.5.3 Inibidores de tirosina quinase

A hiperatividade dos receptores de tirosina quinase (RTK) realiza um papel fundamental na patogênese da LMA e com essa idéia em mente, terapias moleculares específicas têm sido desenvolvidas e estudadas. Essa terapia se baseia no uso de inibidores de tirosina quinase (TKI), pequenas moléculas que competem com o ATP pela região ativa da FLT3, inviabilizando a fosforilação ou autofosforilação da RTK mutada. (SMALL, 2008).

Diversas moléculas têm sido desenvolvidas e estudadas em pacientes com LMA como agentes individuais ou em combinação com quimioterapia. Entre elas estão os inibidores de quinase: midostaurina, lestaurtinibe, sorafenibe, que excetuando o quizartinib, não foram

desenvolvidos especificamente para a FLT3, mas agem em tirosinas quinase em geral (KINDLER et al., 2010).

A midostaurina em combinação com quimioterapia padrão demonstrou uma alta taxa de remissão completa (CR) e OS, e foi moderadamente bem tolerada quanto a níveis plasmáticos. Foi avaliada a sua ação como agente individual com bons resultados e a aplicação sequencial dela com a quimioterapia apresentou uma menor toxicidade em relação à terapia simultânea (STONE et al., 2012).

O lestaurtinibe em estudos iniciais in vitro, aparentou ter forte ação inibitória e uma moderada ação de curto tempo como agente individual, entretanto, utilizá-lo em conjunto com a quimioterapia demonstrou resultados antagonistas, provavelmente devido à ação de parada do ciclo celular a partir dessa TKI, diminuindo o efeito ciclo celular-específico dos quimioterápicos (LEVIS, 2004).

O sorafenibe é um potente inibidor de diversas tirosinas quinases e suprime de maneira eficiente a auto fosforilação do FLT3, levando a célula leucêmica a morte. Ele pode ser aplicado associado à quimioterapia, produzindo uma alta taxa de CR em pacientes com FLT3 mutada com comprovada ação inibitória da proteína (RAVANDI, 2010).

O quizartinibe ou AC220 é um potente e seletivo inibidor de FLT3 de segunda geração que demonstrou alta eficácia como um agente individual e combinado com quimioterápicos. Ele tem uma longa meia vida plasmática com ação inibitória persistente e uma toxicidade manejável (FATHI; CHEN, 2011).

3.5.4 Mecanismos de resistência a inibidores de tirosina quinase

A terapia com TKI, aliada ou não a quimioterapia, apesar de promissora, apresenta uma problemática em termos de aquisição de resistência a esses inibidores por parte das células blásticas. Durante o tratamento de pacientes com quizartinibe, foi notada a indução de mutações secundárias FLT3-TKD, associadas à refratariedade aos TKI. Essas novas mutações poderiam modificar a estrutura da RTK, alterando a ligação do TKI e conferindo resistência a célula (SMITH et al., 2012).

Outro mecanismo de resistência inclui o local de inserção das ITD. Como descrito por Breitenbuecher et al (2009) em sua pesquisa, uma ITD localizada fora da região JM pode modificar a transdução de sinal da FLT3, resultando em um aumento de expressão da proteína anti apoptótica MCL-1.

O estudo de Yang et al (2014) sugere que as células do estroma medular também contribuem como um mecanismo de resistência, devido a um provável efeito cito protetor, já que em uma cultura celular com células blásticas de LMA FLT3-ITD positivas em meio estromal, os TKI não foram capazes de induzir apoptose.

Um aspecto clínico relevante que vale a pena ser mencionado em termos de refratariedade ao tratamento é a sequência de aplicação de TKI e quimioterápicos. Como mencionado anteriormente, quando aplicados em conjunto podem produzir um efeito antagonista, enquanto a utilização sequencial mostra um efeito sinérgico (LEVIS, 2004; STONE et al., 2012).

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A LMA, por ser uma neoplasia hematológica de grande heterogeneidade nos seus aspectos clínicos, moleculares e genéticos, necessita de desenvolvimentos constantes na área de tratamentos específicos e nas definições de prognósticos, visto que novas mutações são descobertas e com elas novas estratégias terapêuticas.

A mutação FLT3-ITD é reconhecida por caracterizar um pior prognóstico de evolução da doença e de resposta ao tratamento, no entanto não há um consenso sobre o impacto que o tamanho, o local e o número de inserções têm sobre o desenvolvimento da doença.

São necessários mais estudos para a definição de melhores planos de tratamento, levando em conta a idade do paciente e as mutações presentes na realização de quimioterapia ou TCTH no período de consolidação.

A terapia molecular específica apresenta uma estratégia importante para os pacientes com mutações na FLT3, e apesar dos mecanismos de resistência descritos, estes obstáculos provavelmente podem ser superados pelo desenvolvimento de novas drogas inibidoras e a utilização de múltiplos inibidores de tirosina quinase seguidos de quimioterápicos, de modo a diminuir a toxicidade e obter o maior efeito anti leucêmico possível.

5 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN CANCER SOCIETY. **Chemotherapy for acute myeloid leukemia**. 2014. Disponível em: <<http://www.cancer.org/cancer/leukemia-acutemyeloidaml/detailedguide/leukemia-acute-myeloid-myelogenous-treating-chemotherapy>>. Acesso em: 6 Nov. 2015.
- BLAU, O. et al. Molecular analysis of different FLT3-ITD mutations in acute myeloid leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, Nova Iorque, v. 54, Fev. 2013, p. 145–152, 2013.
- BORNHÄUSER, M. et al. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML. **Blood**, Nova Iorque, v. 109, n. 5, p. 2264-2265, Mar. 2007.
- BORTHAKUR, G. et al. Impact of numerical variation in FMS-like tyrosine kinase receptor 3 internal tandem duplications on clinical outcome in normal karyotype acute myelogenous leukemia. **Cancer**, Nova Iorque, v. 118, n. 23, p. 5819-5822, Dez, 2012.
- BOYACI, N. et al. The intensive care management process in patients with hematopoietic stem cell transplantation and factors affecting their prognosis. **Hematology**, Abingdon, v. 19, n. 6, p. 338-345, Set. 2014.
- BREITENBUECHER, F. et al. A novel molecular mechanism of primary resistance to FLT3-kinase inhibitors in AML. **Blood**, Nova Iorque, v. 113, n. 17, p. 4063-4073, Apr. 2009.
- BURNETT, A; WETZLER, M; LÖWENBERG, B. Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. **Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 29, n. 5, p. 487-494, Fev. 2011.
- DEZERN, A. E. et al. Role of allogeneic transplantation for FLT3/ITD acute myeloid leukemia: Outcomes from 133 consecutive newly-diagnosed patients from a single institution. **Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation**, Charlottesville, v. 17, n. 9, p.1404-1409. Set. 2011.
- DÖHNER, H. et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. **Blood**, Nova Iorque, v. 115, n. 3, p. 453-474, Jan. 2010.
- FATHI, A. T; CHEN, Y. Treatment of FLT3-ITD acute myeloid leukemia. **American Journal Of Blood Research**, Madison, v. 1, n. 2, p. 175-189, Set. 2011.
- GALE, R. E. et al. The impact of FLT3 internal tandem duplication mutant level, number, size, and interaction with NPM1 mutations in a large cohort of young adult patients with acute myeloid leukemia. **Blood**, Nova Iorque. v. 111, n. 5, p. 2776-2784, Mar. 2008.
- GILLILAND, D. G. GRIFFIN, J. D. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. **Blood**, Nova Iorque, v. 100, n. 5, p. 1532-1542, Set. 2002.
- GIRALT, S. BISHOP, M. R. **Hematopoietic Stem Cell Transplantation**. Boston: Springer US, v. 144, p. 1-21.Out. 2009.
- HASSAN, S. SMITH, M. Acute myeloid leukaemia. **Hematology**, Abingdon, v. 19, n. 8, p. 493-494, Dez. 2014.

INCA. **Leucemia**. 2014. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/leucemia/definicao+>>. Acesso em: 11 de Outubro de 2015.

JULIUSSON, G. et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. **Blood**, Nova Iorque, v. 113, n. 18, p. 4179-4187, Abr. 2009.

KARIYIL, B. J. Antineoplastic Drugs: Treatment Principles and Toxicity. **Veterinary World**, Aluva, v. 4, n. 8, p. 380-382, Ago. 2011.

KAYSER, S; LEVIS, M. J. FLT3 tyrosine kinase inhibitors in acute myeloid leukemia: clinical implications and limitations. **Leukemia & Lymphoma**, Nova Iorque, v. 55, n. 2, p. 243-255, Fev. 2014.

KELLY, L. M. et al. PML/RARalpha and FLT3-ITD induce an APL-like disease in a mouse model. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences Of The United States Of America**, Washington DC, v. 99, n. 12, p. 8283-8288, Jun. 2002.

KINDLER, T; LIPKA, D. B; FISCHER, T. FLT3 as a therapeutic target in AML: still challenging after all these years. **Blood**, Nova Iorque, v. 116, n. 24, p. 5089-5102, Dez. 2010.

KOTTARIDIS, P. D.; GALE, R. E.; LINCH, D. C. Prognostic Implications of the Presence of FLT3 Mutations in Patients with Acute Myeloid Leukemia. **Leukemia & Lymphoma**, Nova Iorque, v. 44, n. 6, p. 905-913, Jun. 2003.

LAMEGO, R. M. et al. Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, Rio de Janeiro. v. 32, n. 2, p. 108-115, Maio 2010.

LEVIS, M. FLT3/ITD AML and the law of unintended consequences. **Blood**, Nova Iorque, 117, 26, 6987-6990, Jun. 2011.

LEVIS, M. et al. In vitro studies of a FLT3 inhibitor combined with chemotherapy: sequence of administration is important to achieve synergistic cytotoxic effects. **Blood**, Nova Iorque, v. 104, n. 4, p. 1145-1150, Ago. 2004.

LITZOW, M. R. More flitting about FLT3. **Blood**, Nova Iorque. v. 106, n. 10, p. 3331-3332. Nov. 2005.

LÖWENBERG, B. et al. Cytarabine Dose for Acute Myeloid Leukemia. **New England Journal of Medicine**, Boston, v. 364, n. 11, p. 1027-1036, Mar. 2011.

MRÓZEK, K. et al. Prognostic significance of the European LeukemiaNet standardized system for reporting cytogenetic and molecular alterations in adults with acute myeloid leukemia. **Journal Of Clinical Oncology: Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology**, Alexandria, v. 30, n. 36, p. 4515-4523, Dec. 2012.

PONZIANI, V. et al. The size of duplication does not add to the prognostic significance of FLT3 internal tandem duplication in acute myeloid leukemia patients. **Leukemia**, Londres, v. 20, n. 11, p. 2074-2076, Nov. 2006.

RAVANDI, F. et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and cytarabine in younger patients with acute myeloid leukemia. **Journal Of Clinical Oncology**:

Official Journal Of The American Society Of Clinical Oncology, Alexandria, v. 28, n. 11, p. 1856-1862, Abr. 2010.

ROTHER, E. T. Revisão sistemática X revisão narrativa. **Acta paulista de enfermagem**, São Paulo, v. 20, n. 2, p. 5-6, Jun. 2007.

SAULTZ, J. N. GARZON, R. Acute Myeloid Leukemia: A Concise Review. **Journal Of Clinical Medicine**, Basel, v. 5, n. 3, p. 33, Mar. 2016.

SINGH, H. et al. Comparison of autologous stem cell transplantation versus consolidation chemotherapy for patients with cytogenetically normal acute myeloid leukemia (CN-AML) and FLT3ITD. **American Journal Of Hematology**, Madison, v. 86, n. 7, p. 625-627, Jul. 2011.

SMALL, D. Targeting FLT3 for Treatment of Leukemia. **Seminars in hematology**, PMC, v. 45, p. S17–S21. Disponível em <[http://www.seminhematol.org/article/S0037-1963\(08\)00123-6/abstract](http://www.seminhematol.org/article/S0037-1963(08)00123-6/abstract)>. Acesso em: 21 Jun. 2016.

SMITH, C. C; et al. Validation of ITD mutations in FLT3 as a therapeutic target in human acute myeloid leukaemia. **Nature**, Londres, v. 485, n. 7397, p. 260-263, Abr. 2012.

STONE, R. M. et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. **Leukemia**, Londres, v. 26, n. 9, p. 2061-2068, Set. 2012.

VARDIMAN, J. W. et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. **Blood**, Nova Iorque. v. 114, n. 5, p. 937-51, Jul. 2009.

WALTER, R. B. et al. Significance of FAB subclassification of "acute myeloid leukemia, NOS" in the 2008 WHO classification: analysis of 5848 newly diagnosed patients. **Blood**, Nova Iorque. v. 121, n. 13, p. 2424-2431, Mar. 2013.

WANG, M. L; BAILEY, N. G. Acute Myeloid Leukemia Genetics: Risk Stratification and Implications for Therapy. **Archives Of Pathology & Laboratory Medicine**, Northfield, v. 139, n. 10, p. 1215-1223, Out. 2015.

WELCH, J. S. et al. The origin and evolution of mutations in acute myeloid leukemia. **Cell**, Cambridge, v. 150, n. 2, p. 264-278, Jul. 2012.

YANG, X; SEXAUER, A; LEVIS, M. Bone marrow stroma-mediated resistance to FLT3 inhibitors in FLT3- ITD AML is mediated by persistent activation of extracellular regulated kinase. **British Journal of Haematology**, Oxford, v. 164, n. 1, p. 61-72, Jan. 2014.

ZAGO, A. M; FALCÃO, R. P; PASQUINI, R. **Tratado de Hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013.