

Tratamento bem-sucedido de leucemia mieloide aguda recorrente após transplante com duplicação interna em *tandem* FLT3 usando combinação de indução por quimioterapia, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina. Relato de três casos

Successful treatment of post-transplant relapsed acute myeloid leukemia with FLT3 internal tandem duplication using the combination of induction chemotherapy, donor lymphocyte infusion, sorafenib and azacitidine. Report of three cases

Paulo Vidal Campregher¹, Vinicius Renan Pinto de Mattos¹, Marco Aurélio Salvino²,
Fabio Pires de Souza Santos¹, Nelson Hamerschlak¹

RESUMO

A leucemia mieloide aguda é uma doença neoplásica de células-tronco hematopoiéticas com alta morbimortalidade. A presença de mutações de duplicação em *tandem* de FLT3 leva a altas taxas de recorrência e a menor sobrevida global. Os pacientes com duplicação em *tandem* de FLT3 são normalmente tratados com transplante de células-tronco hematopoiéticas na primeira remissão completa. No entanto, a incidência de recidiva pós-transplante é considerável neste grupo de pacientes, e a conduta, nestes casos, é um desafio. O relato descreve os resultados do tratamento de pacientes com leucemia mieloide aguda positiva e duplicação em *tandem* de FLT3 que recidivaram depois do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e que foram tratados com combinação de quimioterapia de reindução, infusão de linfócitos de doador, soferanib e azacitidina. São descritos três casos, e todos os pacientes apresentaram remissão completa prolongada com a terapia combinada. A combinação de quimioterapia de indução, seguida de infusão de linfócitos do doador, e a manutenção com azacitidina e soferanib podem ser abordagens eficazes no tratamento da recorrência pós-transplante em pacientes com leucemia mieloide aguda e duplicação em *tandem* de FLT3. Essa estratégia deve ser mais explorada no contexto de ensaios clínicos.

Descritores: Leucemia monocítica aguda/quimioterapia; Quimioterapia de indução; Antineoplásicos; Recidiva; Relatos de casos

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia is a hematopoietic stem cell neoplastic disease associated with high morbidity and mortality. The presence of FLT3 internal tandem duplication mutations leads to high rates of relapse and decreased overall survival. Patients with FLT3 internal tandem duplication are normally treated with hematopoietic stem cell transplantation in first complete remission. Nevertheless, the incidence of post-transplant relapse is considerable in this group of patients, and the management of this clinical condition is challenging. The report describes the outcomes of patients with FLT3 internal tandem duplication positive acute myeloid leukemia who relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and were treated with the combination of re-induction chemotherapy, donor lymphocyte infusion, sorafenib and azacitidine. Three cases are described and all patients achieved prolonged complete remission with the combined therapy. The combination of induction chemotherapy followed by donor lymphocyte infusion, and the maintenance with azacitidine and sorafenib can be effective approaches in the treatment of post-hematopoietic stem cell transplant and relapsed FLT3 internal tandem duplication positive acute myeloid leukemia patients. This strategy should be further explored in the context of clinical trials.

Keywords: Leukemia, monocytic, acute/drug therapy; Induction chemotherapy; Antineoplastic agents; Recurrence; Case reports

¹ Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

² Hospital São Rafael, Salvador, BA, Brasil.

Autor correspondente: Paulo Vidal Campregher – Avenida Albert Einstein, 627/701 – Morumbi – CEP: 05256-900 – São Paulo, SP, Brasil – Tel.: (11) 2151-4446 – E-mail: pauloc@clientes.palavraimpresa.com.br

Data de submissão: 16/6/2016 – Data de aceite: 5/1/2017

DOI: 10.1590/S1679-45082017RC3784



INTRODUÇÃO

Embora a quimioterapia de indução promova remissão completa da leucemia mieloide aguda (LMA) na maioria dos pacientes, muitos podem apresentar recidiva da doença. O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) é a única abordagem curativa para pacientes com LMA após recidiva. O risco de recidiva pode ser estimado no momento do diagnóstico, pela presença de alterações citogenéticas e de mutações gênicas nas células leucêmicas.⁽¹⁾ Pacientes com LMA com duplicação interna em *tandem* (ITD, *internal tandem duplication*) do gene FLT3 apresentam resultados piores e sobrevida global mediana de 13,1 meses.⁽²⁾ Embora os pacientes com LMA com FLT3-ITD possam se beneficiar do TCTH alogênico na primeira remissão completa (CR1),⁽³⁾ observou-se que este subgrupo apresenta maior risco de recidiva após TCTH.^(3,4)

A taxa de mortalidade é elevada em pacientes com LMA que apresentaram recidiva pós-transplante. A quimioterapia, seguida de infusão de linfócitos de doador (DLI, *donor lymphocyte infusion*), promove remissão em longo prazo em menos de 20% dos pacientes.⁽⁵⁾ Além disso, o uso de azacitidina como terapia isolada ou combinada com DLI está associada a somente 14% de sobrevida global em 1 ano.⁽⁶⁾ Pacientes com mutação FLT3-ITD e recidiva após TCTH podem ocasionalmente apresentar remissão sustentada com o uso do sorafenib, um inibidor da tirosina quinase,⁽⁷⁾ mas outros investigadores relataram que o sorafenib não é eficaz nesses pacientes.⁽⁸⁾

Neste artigo, descrevemos os resultados de três pacientes portadores de LMA positivos para FLT3-ITD que apresentaram recidiva após TCTH e foram tratados com terapia combinada incluindo quimioterapia de re-indução, DLI, sorafenib e azacitidina.

RELATO DE CASOS

Caso 1

Homem de 49 anos, diagnosticado com LMA de novo, em novembro de 2012 apresentava citogenética normal, e presença das mutações FLT3-ITD e inserção no exon 12 do gene NPM1. Foi tratado inicialmente com um ciclo de 7+3 e apresentou remissão morfológica completa, com presença de doença residual mínima detectada por citometria de fluxo (0,1%).

Foi tratado com um ciclo de consolidação pós-remissão com alta dose de citarabina e, posteriormente, recebeu TCTH de doador aparentado compatível na primeira remissão morfológica completa. O regime de condicionamento consistiu de busulfan e fludarabina (BuFlu).

No dia D54, apresentou recidiva leucêmica (62% de blastos em aspirado de medula óssea). Realizou-se te-

rapia de resgate com um ciclo duas vezes ao dia de citarabina e fludarabina (fludarabina: 30mg/m² q12 x 5d; citarabina: 2.000mg/m² q12 x 5d) seguido de DLI (CD3: 1x10⁷/kg).

O aspirado de medula óssea em D15, após DLI, revelou remissão completa com 100% de quimerismo do doador. Imediatamente após a DLI, iniciou-se sorafenib 400mg, duas vezes ao dia. Um mês após a DLI, iniciou-se terapia com azacitidina 32mg/m², durante 5 dias, uma vez ao mês.

Os efeitos colaterais do sorafenib incluíram síringometaplasia escamosa, tratada com sucesso com corticosteroides tópicos. Além disso, houve toxicidade gastrointestinal (diarreia e dor abdominal), tratada com a redução intermitente da dose do sorafenib. O paciente desenvolveu a doença enxerto contra hospedeiro (DECH), com manifestação gastrointestinal grau I e hepática, 4 e 15 meses após DLI, respectivamente. Ambas as reações foram tratadas com sucesso com esteroides. A última avaliação da medula óssea foi em agosto de 2015 e o paciente continuava em remissão completa, com 100% de quimerismo do doador, 28 meses após DLI.

Caso 2

Paciente do sexo masculino, de 69 anos, foi diagnosticado com LMA de novo com cariótipo diploide, em maio de 2012. A análise molecular revelou FLT3 tipo selvagem e presença de mutação NPM1 no éxon 12. Foi tratado com terapia de indução com 7+3, evoluindo para remissão completa, mas desenvolveu complicações infecciosas graves, que comprometeram seu estado geral.

Posteriormente, recebeu ciclos mensais de consolidação, com decitabina (20mg/m² D1-5) durante 8 meses, até fevereiro de 2013. Porém apresentou recidiva 6 meses após este tratamento.

A terapia de resgate obteve sucesso e consistiu de citarabina em alta dose. Além disso, o paciente foi submetido ao TCTH com doador aparentado compatível. O regime de condicionamento incluiu fludarabina e irradiação de corpo total.

Um ano após o transplante, o paciente apresentou a segunda recidiva da leucemia. Estudos moleculares confirmaram a presença de mutação NPM1 e uma mutação FLT3-ITD recém-adquirida. Foi realizada nova terapia de resgate, com alta dose de citarabina, seguida de DLI (CD3: 4,2x10⁷/kg) e sorafenib 200mg, duas vezes ao dia.

Após a recuperação da terapia com alta dose de citarabina, introduziu-se azacitidina 32mg/m², durante 5 dias, uma vez por mês, como terapia de manutenção.

O paciente apresentou toxicidade gastrointestinal moderada causada pelo sorafenib e, 3 meses após a DLI, desenvolveu DECH intestinal grau III, que foi tratada com sucesso com esteroides.

Cinco meses após a DLI, um aspirado de medula óssea revelou 1,6% de blastos na citometria de fluxo, que desapareceram durante o seguimento. Em julho de 2015, um exame de avaliação da medula óssea foi consistente com remissão completa, apresentando 100% de quimerismo do doador, 17 meses após a DLI.

Caso 3

Paciente do sexo feminino, de 26 anos, foi diagnosticada com LMA de novo, em julho de 2013. A propedêutica não incluiu exames citogenéticos nem análise molecular. Foi tratada com 7+3, apresentou remissão completa e foi submetida a transplante de medula óssea com doador aparentado compatível, em setembro de 2013.

O regime de condicionamento foi realizado com BuFlu. Ela não apresentou sinais de DECH. Uma avaliação no D84 revelou recidiva evidente, com a presença de $80 \times 10^9/L$ de blastos no sangue periférico.

A análise molecular revelou a presença de FLT3-ITD homozigótica. Recebeu quimioterapia FLAG (fludarabina + alta dose de citarabina + fator estimulador de colônia de granulócitos, G-CSF) como resgate, mas foi refratária ao tratamento. Foi, então, tratada com FLAMSA MEL (fludarabina, citarabina, G-CSF, amsacrina), seguida de DLI enriquecida com CD34+ (CD3: $4,7 \times 10^8/kg$).

A avaliação da medula óssea em D30 após a DLI foi consistente com remissão completa. No D40, a paciente desenvolveu DECH gastrointestinal e cutânea agudas, grau IV, sendo tratada com sucesso com corticosteroides e ciclosporina.

Entre março e agosto de 2014, realizou-se a redução da dose dos agentes imunossupressores. Em agosto, iniciou-se a terapia com azacitidina ($32mg/m^2$, durante 5 dias, uma vez ao mês).

A paciente apresentou DECH crônica leve, caracterizada por vitiligo, alopecia e discreta esclerodermia, que foi controlada com psoralen e luz ultravioleta (PUVA) e corticoides tópicos, não sendo necessária terapia imunossupressora. Em novembro de 2014, introduziu-se sorafenib 800mg, uma vez ao dia. Porém, o tratamento foi interrompido devido à reação cutânea severa.

Em janeiro de 2015, apresentou tumor retroesternal positivo na tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET-CT). A biópsia foi consistente com sarcoma granulocítico. A avaliação da medula óssea revelou ausência de doença e 100% de quimerismo do doador. Foi tratada com radioterapia seguida

por sorafenib, 400mg por dia. Permanece em remissão completa, de acordo com avaliações da medula óssea e de PET-CT, 7 meses após terapia com sorafenib e azacitidina.

DISCUSSÃO

A recidiva de LMA após transplante é associada à alta taxa de mortalidade, principalmente quando a recidiva ocorre pouco depois do transplante. Nestes casos, estima-se que 9% dos pacientes que apresentaram recidiva antes de D100 após o TCTH tenham sobrevida global de 2 anos.⁽⁹⁾ As abordagens terapêuticas para controlar a doença incluem quimioterapia de reindução, DLI, agentes hipometilantes e terapias alvo. Estas modalidades terapêuticas apresentaram sucesso modesto, e apenas 20% dos pacientes apresentam sobrevida de longo prazo.^(5,6,9) No contexto da LMA com FLT3-ITD, explorou-se o uso de sorafenib, um inibidor multiquinase com atividade contra gene FLT3 mutante, para tratar recidiva pós-transplante com resultados conflitantes.^(7,8)

Neste relato de caso, descrevemos os resultados de três pacientes portadores de LMA com FLT3-ITD que apresentaram controle de doença após tratamento de recidiva pós-transplante com quimioterapia combinada, DLI, azacitidina e sorafenib. Todos os três pacientes DECH durante o tratamento. É importante destacar, que dois dos três pacientes apresentaram recidiva precoce (antes de D100), o que geralmente está associado a um prognóstico reservado.⁽⁹⁾ Entretanto, ambos apresentaram remissão completa.

O principal objetivo durante o tratamento da LMA que apresenta recidiva após TCTH é a indução de um efeito enxerto contra leucemia, que frequentemente é acompanhado de DECH. O uso de sorafenib induziu imunidade antitumoral em modelo murino, por meio da redução do número de células T reguladoras e de células T PD1+/CD8+ no microambiente do tumor.⁽¹⁰⁾ Além disto, o uso de sorafenib teve maior sucesso no tratamento da recidiva de LMA pós-transplante que na recidiva de LMA pré-transplante. Isso levantou a hipótese de que a eficácia de sorafenib dependa de um sinergismo com efeitos aloimunes.⁽⁷⁾ Finalmente, em algumas séries, o uso de sorafenib esteve associado ao desenvolvimento ou à piora de DECH,^(11,12) sugerindo que o mecanismo de ação do sorafenib na indução da remissão da LMA possa incluir efeitos diretos no blastos leucêmicos, além de um efeito imunomediado.

A combinação de azacitidina e DLI foi estudada para tratar a recidiva de LMA após transplante. Porém, menos de 20% dos pacientes apresentaram controle da doença no longo prazo.^(6,13) Além de seu efeito direto

sobre as células leucêmicas, a azacitidina é utilizada após TCTH alogênico para induzir as respostas de células T CD8+ contra antígenos tumorais em pacientes com LMA,⁽¹⁴⁾ o que sugere que possa contribuir para o efeito enxerto contra leucemia. Demonstrou-se que a combinação de azacitidina e sorafenib induz remissão completa em 27% dos pacientes com recidiva de LMA pré-transplante, porém a duração mediana das remissões foi de apenas 2,3 meses,⁽¹⁵⁾ e isto sugere que esta estratégia de combinação não seja eficaz em pacientes com LMA não selecionados e que apresentaram recidiva antes de TCTH. Especulamos que a combinação de sorafenib e azacitidina possa contribuir para a indução de remissão duradoura depois de recidiva pós-TCTH, por meio de efeitos diretos sobre os blastos de LMA e por contribuir para o efeito enxerto contra leucemia.

CONCLUSÃO

Embora nossa série de casos seja pequena, apresentamos evidências de que a combinação de azacitidina e sorafenib, após quimioterapia e infusão de linfócitos de doador, pode ser uma abordagem eficaz no tratamento de leucemia mieloide aguda recidivada pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas e positiva para FLT3-ITD. Esta estratégia deve ser melhor explorada no contexto de ensaios clínicos.

REFERÊNCIAS

1. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, Fenaux P, Grimwade D, Larson RA, Lo-Coco F, Naoe T, Niederwieser D, Ossenkoppele GJ, Sanz MA, Sierra J, Tallman MS, Löwenberg B, Bloomfield CD; European LeukemiaNet. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010;115(3):453-74. Review.
2. Röllig C, Bornhäuser M, Thiede C, Taube F, Kramer M, Mohr B, et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol*. 2011;29(20):2758-65.
3. Brunet S, Labopin M, Esteve J, Cornelissen J, Socié G, Iori AP, et al. Impact of FLT3 internal tandem duplication on the outcome of related and unrelated hematopoietic transplantation for adult acute myeloid leukemia in first remission: a retrospective analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(7):735-41.
4. Medeiros BC, Tian L, Roberson S, Laport GG, Johnston LJ, Shizuru JA, et al. European LeukemiaNet classification intermediate risk-1 cohort is associated with poor outcomes in adults with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood Cancer J*. 2014;4:e216.
5. Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):405-12.
6. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013;27(6):1229-35.
7. Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, Scholl S, Fey M, Götze K, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia*. 2012;26(11):2353-9.
8. Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiattoni A, Bashir Q, Giralt S, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17(12):1874-7.
9. Mielcarek M, Storer BE, Flowers ME, Storb R, Sandmaier BM, Martin PJ. Outcomes among patients with recurrent high-risk hematologic malignancies after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13(10):1160-8.
10. Chen ML, Yan BS, Lu WC, Chen MH, Yu SL, Yang PC, et al. Sorafenib relieves cell-intrinsic and cell-extrinsic inhibitions of effector T cells in tumor microenvironment to augment antitumor immunity. *Int J Cancer*. 2014;134(2):319-31.
11. Yokoyama H, Lundqvist A, Su S, Childs R. Toxic effects of sorafenib when given early after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2010;116(15):2858-9.
12. Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, Wanzel M, Teichler S, Chaturvedi A, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2009;113(26):6567-71.
13. Schroeder T, Rachlis E, Bug G, Stelljes M, Klein S, Steckel NK, et al. Treatment of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome relapse after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine and donor lymphocyte infusions--a retrospective multicenter analysis from the German Cooperative Transplant Study Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(4):653-60.
14. Goodyear OC, Dennis M, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood*. 2012;119(14):3361-9.
15. Ravandi F, Alattar ML, Grunwald MR, Rudek MA, Rajkhowa T, Richie MA, et al. Phase 2 study of azacitidine plus sorafenib in patients with acute myeloid leukemia and FLT-3 internal tandem duplication mutation. *Blood*. 2013;121(23):4655-62.