

Abordagem alternativas ao transplante de medula óssea para neoplasia mieloide com mutação para o TP53

Caldas, TMN¹; Matos, VTR¹; Matos, LLR¹; Alves, LF¹; Cordeiro, GLS¹; Baltieri, VS¹; Siqueira, FRG¹; Salgado, TG¹; Goequing, GPN; Rocha, LKA.²

¹ Discente - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

² Docente - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

A neoplasia mieloide (NM) com mutação em TP53 compreende um subtipo com prognóstico bastante reservado, considerando o papel essencial do TP53 na regulação do ciclo celular e na supressão tumoral. Essa mutação confere resistência a tratamentos convencionais, reduzindo a sobrevida global. O transplante de células tronco hematopoieticas (TCTH) é a única terapia curativa, muito embora se restrinja pela mortalidade associada, taxas de recidiva e dificuldade em encontrar doadores compatíveis. Assim, este trabalho objetiva discutir alternativas terapêuticas ao TCTH.

MÉTODOS

Foi realizada revisão de literatura na base PUBMED, a partir de 2020, utilizando estratégia Booleana com os seguintes descritores: Myeloid Neoplasms OR myeloid malignancy OR myelodysplastic syndromes OR acute myeloid leukemia AND TP53 mutation OR TP53-mutated AND treatment OR therapy OR management NOT bone marrow transplantation OR stem cell transplantation. Foram identificados 109 artigos, dos quais 18 foram selecionados com base nos seguintes critérios de inclusão: estudos originais, acerca de população adulta com mutações em TP53 associadas a neoplasias mieloides e com foco em terapêutica

RESULTADOS

Mutações em TP53 ocorrem em 5-10% dos pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica (SMD) ou com leucemia mieloide aguda (LMA), estando associadas à baixa resposta à quimioterapia. Ultimamente, o fármaco mais estudado nesse cenário tem sido o APR-246 (eprenetapopt), isolado ou combinado com azacitidina ou venetoclax. Em pacientes com LMA tratados com agentes hipometilantes, a taxa de remissão completa (TRC) foi de 13-22%, inferior à da quimioterapia intensiva (45-55%). A associação eprenetapopt e azacitidina resultou em TRC em apenas 17% dos testados, enquanto o emprego de magrolimabe (anticorpo anti-CD47), venetoclax e azacitidina

alcançou TRC de 64%. Já no tratamento da SMD refratária, agentes hipometilantes alcançaram remissão de até 32%, enquanto a combinação com eprenetapopt obteve TRC de 50%, e com magrolimabe, 40%.

DISCUSSÃO

A mutação TP53 representa um desafio terapêutico devido à resistência e rápida progressão da doença. A combinação de venetoclax com azacitidina mostrou bons resultados iniciais, porém com mediana de duração de remissão de apenas 4,9 meses. Para contrabalançar esses resultados pouco satisfatórios, estratégias imunoterapêuticas e de restauração funcional da P53, como o magrolimabe, têm emergido. Em SMD, por exemplo, o regime com magrolimabe apresentou mediana de resposta de 16,3 meses.

CONCLUSÃO

O tratamento da NM com mutação em TP53 permanece desafiador devido à resistência terapêutica e às recidivas frequentes. A sobrevida mediana e o tempo livre de doença ainda são pouco animadores, exigindo novas estratégias terapêuticas, sobretudo para pacientes inelegíveis ao TCTH. No entanto, a exclusão frequente desses pacientes de estudos clínicos limita o desenvolvimento de terapias específicas e os direciona a abordagens paliativas. Nesse sentido, a inclusão sistemática desses pacientes em ensaios clínicos é fundamental para melhorar o prognóstico dessa população.

REFERÊNCIAS

