

Ocorrência de Múltiplas Neoplasias em Paciente Portador de Leucemia Mieloide Crônica: Relato de Caso

Occurrence of Multiple Neoplasms in Patient with Chronic Myeloid Leukemia: Case Report

Ocurrencia del Múltiples Neoplasias en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica: Informe de Caso

Murilo Antunes de Castro¹; Mariana Antunes de Castro²; Sebastião Berquó Peleja³; Adriana do Prado Barbosa⁴; Renato Sampaio Tavares⁵; Maria do Rosário Ferraz Roberti⁶

Resumo

Introdução: A leucemia mieloide crônica é um distúrbio mieloproliferativo clonal com uma anormalidade citogenética específica, resultante da translocação entre os cromossomos 9 e 22 com consequente produção de uma proteína com atividade tirosina quinase alterada. Tratamentos históricos com drogas como bussulfan, hidroxureia e interferon passaram a ser pouco utilizados devido ao surgimento dos inibidores de tirosina quinase, cujo principal representante é o mesilato de imatinibe. Esse fármaco é a terapia de primeira linha, sendo bem tolerado pelos pacientes e com baixo risco de eventos adversos severos. Entretanto, com cerca de dez anos de uso, ainda há preocupação com efeitos colaterais em longo prazo, tais como o desenvolvimento de segunda neoplasia. **Objetivo:** Descrever a ocorrência de múltiplas neoplasias em um portador de leucemia mieloide crônica. **Método:** Relata-se o caso de um paciente com leucemia mieloide crônica há 13 anos, tendo utilizado hidroxureia e interferon como terapias prévias e em uso de mesilato de imatinibe há nove anos. **Resultados:** Há dois anos, o paciente apresentou dois nódulos em coxa esquerda que foram totalmente ressecados. Diagnosticou-se lipossarcoma mixoide e o paciente foi submetido à radioterapia. A tomografia computadorizada do abdômen de controle aos seis meses detectou nódulo espiculado na gordura mesenquimal adjacente ao jejuno/íleo. Feita laparotomia exploradora e ressecção, o anatomopatológico demonstrou fibromatose desmoide. **Conclusão:** O portador de tumor maligno tem risco aumentado de desenvolver uma segunda neoplasia, que pode dessa forma ocorrer nos portadores de leucemia mieloide crônica. Essa associação pode estar relacionada aos fármacos usados no tratamento da mesma.

Palavras-chave: Leucemia Mielogênica Crônica BCR-ABL Positiva; Proteínas de Fusão bcr-abl; Mesilatos; Interferons; Hidroxureia; Segunda Neoplasia Primária

Trabalho desenvolvido no Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Federal de Goiás (UFG)

¹Acadêmico de medicina da Faculdade de Medicina (FM) da UFG. *E-mail:* murilo.castro91@gmail.com.

²Acadêmica de medicina da FM-UFG. *E-mail:* mari.antunes87@gmail.com.

³Acadêmico de medicina da FM-UFG. *E-mail:* sebastiaoerberquo@hotmail.com.

⁴Mestra em Medicina Tropical pelo Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG. Coordenadora do Ambulatório de Leucemia Mieloide Crônica do HC-UFG. *E-mail:* apbarbosa_@hotmail.com.

⁵Mestre em Moléstias Infecciosas e Parasitárias pelo IPTSP-UFG. Chefe do Serviço de Hematologia do HC-UFG. *E-mail:* renato.sampaio@terra.com.br.

⁶Doutora em Clínica Médica. Área de Concentração em Hematologia pela FM da Universidade de São Paulo (USP). Professor Adjunto da Disciplina de Práticas Integradoras I da FM-UFG. *E-mail:* familia.roberti@ig.com.br.

Endereço para correspondência: Murilo Antunes de Castro. Rua 3, nº 81 - apto. 602. Setor Oeste. Goiânia (GO), Brasil. CEP: 74115-050. *E-mail:* murilo.castro91@gmail.com.

INTRODUÇÃO

A leucemia mieloide crônica (LMC) é um distúrbio mieloproliferativo clonal de células-tronco hematopoiéticas, que cursa com uma anormalidade citogenética específica, o cromossomo Philadelphia (Ph+), sendo este produto da translocação entre os cromossomos 9 e 22, com fusão dos genes BCR e ABL com consequente tradução de uma proteína com atividade tirosina quinase alterada. A LMC representa 20% das leucemias afetando aproximadamente 1 a 2/100.000 na população americana. Embora a idade média de apresentação seja aos 50 anos, todas as faixas etárias podem ser acometidas¹⁻².

A LMC é caracterizada por uma fase crônica, com duração média de 3 a 5 anos quando tratada com fármacos convencionais, sendo essa fase representada por poucos sintomas e sinais. Uma fase acelerada na qual há um aumento do número de blastos na medula óssea e/ou no sangue periférico e, por fim, uma fase aguda, que dura de três a seis meses. Todavia, sintomas constitucionais e achados anormais, incluindo anormalidades extramedulares, como mieloblastomas, podem ocorrer².

Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de leucemias, cita-se a radioatividade, que também atua na gênese de outros cânceres, como observado na Ucrânia pós-Chernobyl, onde a contínua exposição a baixas doses de radiação levou ao aumento da incidência de carcinoma urotelial de bexiga³.

Este artigo tem como objetivo descrever o caso de um portador de LMC com aparecimento de múltiplos tumores, sendo possíveis de efeitos colaterais tardios ao tratamento.

RELATO DE CASO

Homem branco, 44 anos, procedente de Goiânia-Goiás, com diagnóstico de LMC desde agosto de 1998, descoberto em investigação de queixa de artralgia, descamação e parestesia palmar. O exame físico inicial era normal, porém a ultrassonografia do abdômen mostrou esplenomegalia. Ao diagnóstico, o hemograma mostrava plaquetas de 606.000/mm³, leucometria de 58.400 células/mm³ e diferencial compatível com LMC. O exame histopatológico da medula óssea foi compatível com LMC e não apresentava fibrose. O cariótipo da medula óssea evidenciou em 100% das mitoses 46XY t(9;22). O paciente fez uso de hidroxiureia (HU) e interferon (IFN) em doses convencionais até março de 2002, quando passou a utilizar mesilato de imatinibe (MI), na dose de 400 mg/dia. Fez uso irregular do MI por quatro anos consecutivos e, em abril de 2006, passou a tomá-lo regularmente. Desde

janeiro de 2005, está em resposta molecular completa (RMC) e resposta citogenética completa (RCC).

No final de 2008, o paciente notou um nódulo na face posterior da coxa esquerda (E) associado à parestesia e hipoestesia do local. Foi submetido à exérese do nódulo, cujo histopatológico foi compatível com lipoma. Em junho de 2009, apresentou recrudescimento do quadro, observando-se, à ressonância nuclear magnética (RNM) do local afetado, dois nódulos. Foi submetido à ressecção total com margem de segurança, e o exame imuno-histoquímico concluiu ser lipossarcoma mixoide de grau moderado. O estadiamento clínico da lesão foi pT1a, cN0, M0, Grau II, estágio IA. Iniciou radioterapia (RT) local adjuvante (37 sessões, 66 Gy).

A tomografia computadorizada (TC) do abdômen de controle seis meses após a RT detectou uma lesão nodular sólida, de contornos espiculados, na gordura mesenquimal ao nível do flanco E, adjacente ao jejuno/íleo, inespecífica, sugestiva de tumor carcinoide ou metástase. Foi realizada laparotomia exploradora, com ressecção da lesão para estudos anatomopatológico e imuno-histoquímico, os quais concluíram se tratar de fibromatose de tipo desmoide. Atualmente, o paciente encontra-se vivo, em RCC e RMC da LMC, em remissão do lipossarcoma, com exames de imagem sem evidências de recaída de nenhuma das neoplasias.

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (CEP/HC/UFG), conforme o protocolo CEP/HC/UFG nº 098/2011.

DISCUSSÃO

No passado, o tratamento para os portadores de LMC em fase crônica incluía bussulfan (BUS), HU, regimes baseados em IFN, ou transplante de medula óssea alogênico (TMO), sendo este a escolha para todos os pacientes elegíveis, pois era o único capaz de mudar o curso natural da doença⁴⁻⁵.

Com os resultados do Estudo Internacional Randomizado de Interferon *versus* STI571 (IRIS), que comparou o tratamento de portadores de LMC em fase crônica, recém-diagnosticados, MI *versus* IFN- α associado à citarabina, definiu-se o MI como terapia de primeira linha para esses pacientes⁶⁻¹². O MI foi significativamente superior ao tratamento baseado em IFN- α , conforme demonstrado por taxas de resposta hematológica completa (95% *versus* 56%) e RCC (85% *versus* 22%). As taxas de RMC e a sobrevida livre de progressão também foram superiores com MI (98% em quatro anos)^{6,13}. Além disso, também foi demonstrada superioridade deste em relação aos tratamentos anteriores, tais como: IFN α e a

combinação de IFN α e citarabina, em pacientes com progressão para a fase avançada da doença¹¹.

Apesar dos resultados promissores, 10% dos pacientes que inicialmente respondem bem ao MI desenvolvem, posteriormente, resistência ao fármaco. Vários são os mecanismos de resistência das células leucêmicas, sendo os principais: presença de mutações no sítio catalítico de BCR-ABL, duplicação do cromossomo Philadelphia e incapacidade de manter concentrações apropriadas do fármaco no interior da célula¹³⁻¹⁴.

O tratamento com MI é, em geral, bem tolerado pelos pacientes, com baixo risco de eventos adversos severos³. Entretanto, com cerca de dez anos de uso, ainda persiste a preocupação com os efeitos colaterais em longo prazo e uma dessas preocupações é o desenvolvimento de segunda neoplasia. Em geral, uma pessoa com um tumor maligno tem um risco aumentado de desenvolver uma segunda neoplasia. Sugere-se que isto seja verdadeiro para a LMC e que possa estar relacionado aos fármacos usados no tratamento da mesma¹⁵.

Carruth et al. revisaram os registros de 90 portadores de LMC atendidos no Hospital Johns Hopkins, entre 1967 e 1977, sendo constatada segunda neoplasia em 13 desses pacientes (14%)¹⁵. Roy et al. procuraram relação entre o tratamento da LMC e a ocorrência de segunda neoplasia. O estudo contou com 189 pacientes tratados com MI e revelou que 6 (3,17%) deles desenvolveram segunda neoplasia durante o tratamento: sendo 3 câncer de próstata, 1 carcinoma de células transicionais invasivo, 1 adenocarcinoma de sigmoide e o outro, adenopatia inguinal isolada, revelando metástase de carcinoma de células escamosas. Observou-se ainda que todos esses pacientes apresentavam em comum o uso prévio do IFN durante 5 a 96 meses e as razões para mudar para o MI foram as recidivas ou a resistência àquele⁴.

De janeiro de 1991 a maio de 1996, 731 portadores de LMC com idade inferior a 70 anos em fase crônica foram randomizados e receberam simultaneamente HU em uma dose diária de 50mg/kg e IFN α 2b com dose inicial de indução de 5x10⁶U/m²/dia. Durante o seguimento de seis anos, nenhum paciente havia recebido MI. Verificou-se que 11 (1,5%) pacientes tiveram seu curso clínico complicado por uma neoplasia⁴.

O paciente deste estudo utilizou HU como droga citoredutora e posteriormente IFN, por quatro anos consecutivos. Utiliza MI há nove anos, sendo quatro de maneira irregular. Mantém-se em RCC desde então. Sete anos após a substituição de HU e IFN por MI, apareceram dois tumores – lipossarcoma mixoide e a fibromatose desmoide, o que ocorreu com um intervalo de seis meses. Atualmente, o paciente encontra-se livre de recidivas dessas duas neoplasias, com sobrevida de 52 meses.

CONCLUSÃO

A possibilidade do desenvolvimento de segunda neoplasia em portadores de LMC submetidos a tratamento quimioterápico não é desprezível, mesmo diante das baixas taxas de eventos adversos, embora todas as drogas utilizadas também possam estar envolvidas na gênese da segunda neoplasia.

Atualmente, ainda não se sabe se a ocorrência de tumores sólidos subsequentes à LMC é o resultado do tratamento com MI, das terapias anteriores com HU e IFN, ou se representa em efeito cumulativo de ambos. Por isso, maiores estudos randomizados que relacionem o aparecimento de tumores em consequência da quimioterapia utilizada para a neoplasia primária deverão ser desenvolvidos no futuro. Sobretudo, pesquisas de incidência de segunda neoplasia em portadores de LMC em uso da terapia de primeira linha submetidos ou não a BUS, HU e IFN no passado.

CONTRIBUIÇÕES

Murilo Antunes de Castro e Maria do Rosário Ferraz Roberti contribuíram na concepção e no planejamento, na obtenção e/ou análise e interpretação dos dados, na redação e revisão crítica; Mariana Antunes de Castro e Sebastião Berquó Peleja contribuíram na redação e revisão crítica; Adriana do Prado Barbosa contribuiu na concepção e no planejamento, na obtenção e/ou análise e interpretação dos dados; Renato Sampaio Tavares contribuiu na concepção e no planejamento.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 1999;341(3):164-72.
2. Bergantini APF, Castro FA, Souza AM, Fett-Conte AC. Leucemia mielóide crônica e o sistema Fas-FasL. *Rev bras hematol hemoter*. 2005;27(2):120-5.
3. Romanenko A, Kakehashi A, Morimura K, Wanibuchi H, Wei M, Vozianov A, et al. Urinary bladder carcinogenesis induced by chronic exposure to persistent low-dose ionizing radiation after Chernobyl accident. *Carcinogenesis*. 2009;30(11):1821-31.
4. Roy L, Guilhot J, Martineau G, Larchée R, Guilhot F. Unexpected occurrence of second malignancies in patients treated with interferon followed by imatinib mesylate for chronic myelogenous leukemia. *Leukemia*. 2005;19(9):1689-92.
5. Silver RT, Woolf SH, Hehlmann R, Appelbaum FR, Anderson J, Bennett C, et al. An evidence-based analysis

- of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. *Blood*. 1999;94(5):1517-36.
6. Funke VM, Bitencourt H, Vigorito AC, Aranha FJ. Leucemia mieloide crônica e outras doenças mieloproliferativas crônicas. *Rev bras hematol hemoter*. 2010;32(supl 1):71-90.
 7. Guilhot F. Indications for imatinib mesylate therapy and clinical management. *Oncologist*. 2004;9(3):271-81.
 8. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M; European LeukemiaNet. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007;370(9584):342-50.
 9. Hochhaus A, La Rosée P. Imatinib therapy in chronic myelogenous leukemia: strategies to avoid and overcome resistance. *Leukemia*. 2004;18(8):1321-31.
 10. Osborn M, Hughes T. Managing imatinib resistance in chronic myeloid leukaemia. *Curr Opin Hematol*. 2010;17(2):97-103.
 11. Roy L, Guilhot J, Krahnke T, Guerci-Bresler A, Druker BJ, Larson RA, et al. Survival advantage from imatinib compared with the combination interferon-alpha plus cytarabine in chronic-phase chronic myelogenous leukemia: historical comparison between two phase 3 trials. *Blood*. 2006;108(5):1478-84.
 12. Yin T, Wu YL, Sun HP, Sun GL, Du YZ, Wang KK, et al. Combined effects of As4S4 and imatinib on chronic myeloid leukemia cells and BCR-ABL oncoprotein. *Blood*. 2004;104(13):4219-25.
 13. Dobbin JA, Gadelha MIP. Mesilato de imatinibe para tratamento da leucemia mieloide crônica. *Rev bras cancerol*. 2002;48(3):429-38.
 14. Ault P. Overview of second-generation tyrosine kinase inhibitors for patients with imatinib-resistant chronic myelogenous leukemia. *Clin J Oncol Nurs*. 2007;11(1):125-9.
 15. Carruth JE, Glasser SH, Levin J. Gastric carcinoma and other malignancies in patients with chronic myelogenous leukemia. Case report and review of the literature, with particular reference to young adults. *Johns Hopkins Med J*. 1980;147(6):213-6.

Abstract

Introduction: Chronic myeloid leukemia is a clonal myelo-proliferative disorder with a specific cytogenetic abnormality, a product of the translocation between chromosomes 9 and 22, with subsequent production of a protein with altered tyrosine kinase activity. Historical treatments with drugs such as busulfan, hydroxyurea and interferon are now little used because of the emergence of tyrosine kinase inhibitors, whose main representative drug is Imatinib Mesylate. This is a first-line therapy, and it is well tolerated by patients with low risk of severe adverse events. However, in approximately 10 years of use, there is still some concern about the long-term side effects, such as the development of a second malignancy. **Objective:** To describe the occurrence of multiple neoplasms in a patient with chronic myeloid leukemia. **Method:** We report a patient with chronic myeloid leukemia for 13 years, who had used hydroxyurea and interferon as prior therapies and has been using imatinib mesylate for 9 years. **Results:** Two years ago, the patient developed 2 nodules in his left thigh, which were completely resected. Myxoid lipo sarcoma was diagnosed and he underwent radiotherapy. The computed tomography of the abdomen of control at 6 months detected speculated nodule in the mesenchymal fat adjacent to the jejunum/ileum. After exploratory laparotomy and resection were performed, the pathology showed desmoids fibromatosis. **Conclusion:** A person with a malignant tumor has an increased risk of developing a second cancer, which may occur in patients with chronic myeloid leukemia. This association may be related to the drugs used in its treatment.

Key words: Leukemia, Myelogenous, Chronic, BCR-ABL Positive; Fusion Proteins, bcr-abl; Mesylates; Interferons; Hydroxyurea; Neoplasms, Second Primary

Resumen

Introducción: Leucemia mieloide crónica es un trastorno mieloproliferativa clonal con una anomalía citogenética específica que resulta de la translocación entre los cromosomas 9 y 22 con la consecuente producción de una proteína con actividad tirosina quinasa alterada. Tratamientos históricos con medicinas como busulfán, hidroxiurea e interferón son poco utilizados debido a la aparición de inhibidores de tirosina quinasa, cuyo principal representante es el mesilato de imatinib. Este fármaco es el tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide crónica y fue bien tolerado por los pacientes con bajo riesgo de eventos adversos graves. Sin embargo, alrededor de 10 años de uso, sigue habiendo preocupación por efectos adversos a largo plazo, uno de ellos es el desarrollo de tumores malignos secundarios. **Objetivo:** Describir la ocurrencia de neoplasias múltiples en un paciente con leucemia mieloide crónica. **Método:** Exponemos el caso de un paciente con leucemia mieloide crónica desde hace 13 años, que utilizó hidroxiurea e interferón tratamiento previo y en uso de mesilato de imatinib durante 9 años. **Resultados:** Hace 2 años, el paciente presentó dos nódulos en el muslo izquierdo, que fueron totalmente seco. Liposarcoma mixoide fue diagnosticado y el paciente fue sometido a radioterapia. La tomografía computarizada del abdomen de control a los 6 meses detectó nódulo especulado en la grasa mesenquimal adyacente yeyuno / íleon. Hecha la laparotomía exploratoria y resección, la anatomía patológica demostró fibromatosis desmoide. **Conclusión:** El portador del tumor tiene un riesgo mayor de desarrollar una segunda neoplasia, que por lo tanto puede ocurrir en pacientes con leucemia mieloide crónica. Esto puede estar relacionado con los fármacos utilizados en el tratamiento mismo.

Palabras clave: Leucemia Mielogénica Crónica BCR-ABL Positiva; Proteínas de Fusión bcr-abl; Mesilatos; Interferones; Hidroxiurea; Neoplasias Primarias Secundarias