

Colocando as novas classificações de SMD e LMA na prática: como faço na prática. O que é SMD e o que vira LMA?

André Dias Américo
Médico Hematologista

A questão do 'limiar de Blastos'

- 20% de Blastos foi estabelecido como **critério diagnóstico** em 2001 e mantido em 2008 e 2016
- % de Blastos ~ Resposta à terapia intensiva

Pitfalls

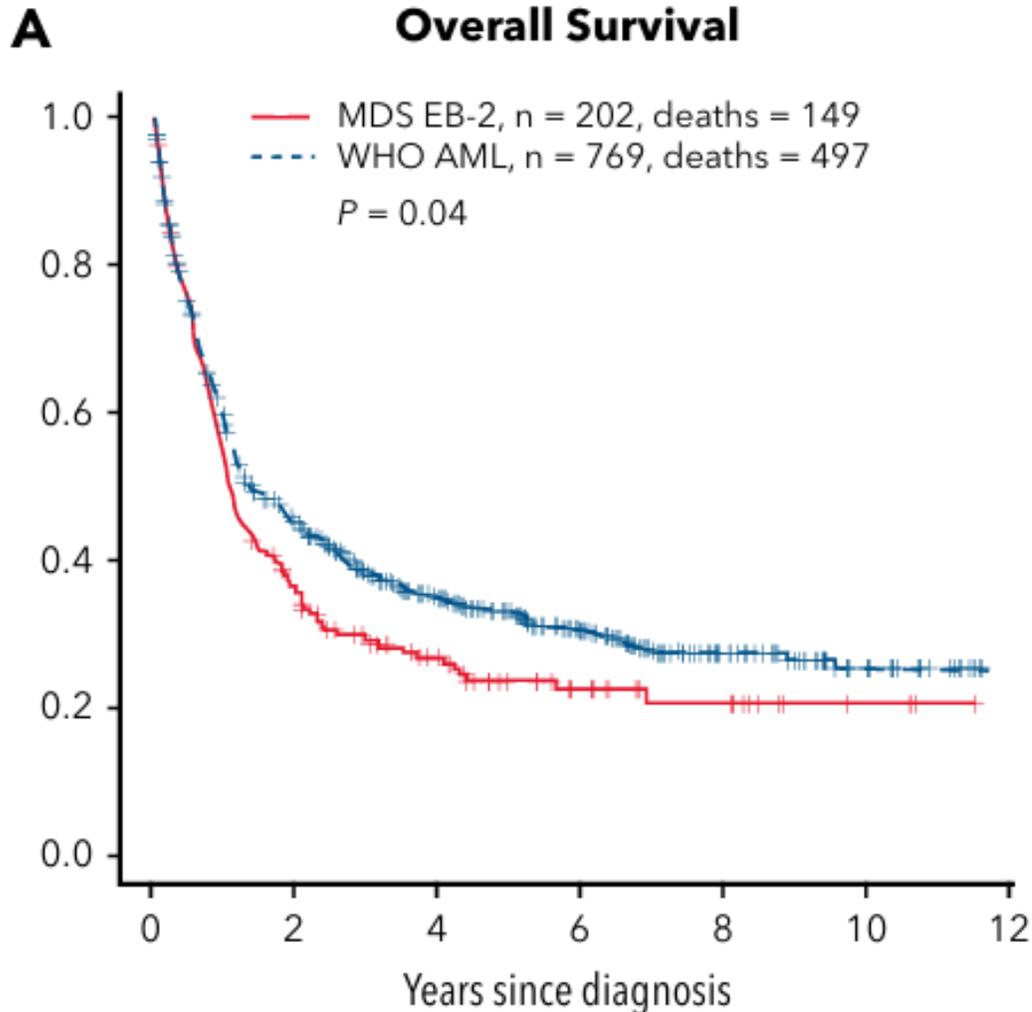
Intervalo de Confiança de 95% --
500 células

19% de Blastos (16%-23%)
21% de Blastos (18%-25%)

Reprodutibilidade (< 10% vs. 10-
19% e > 19%)

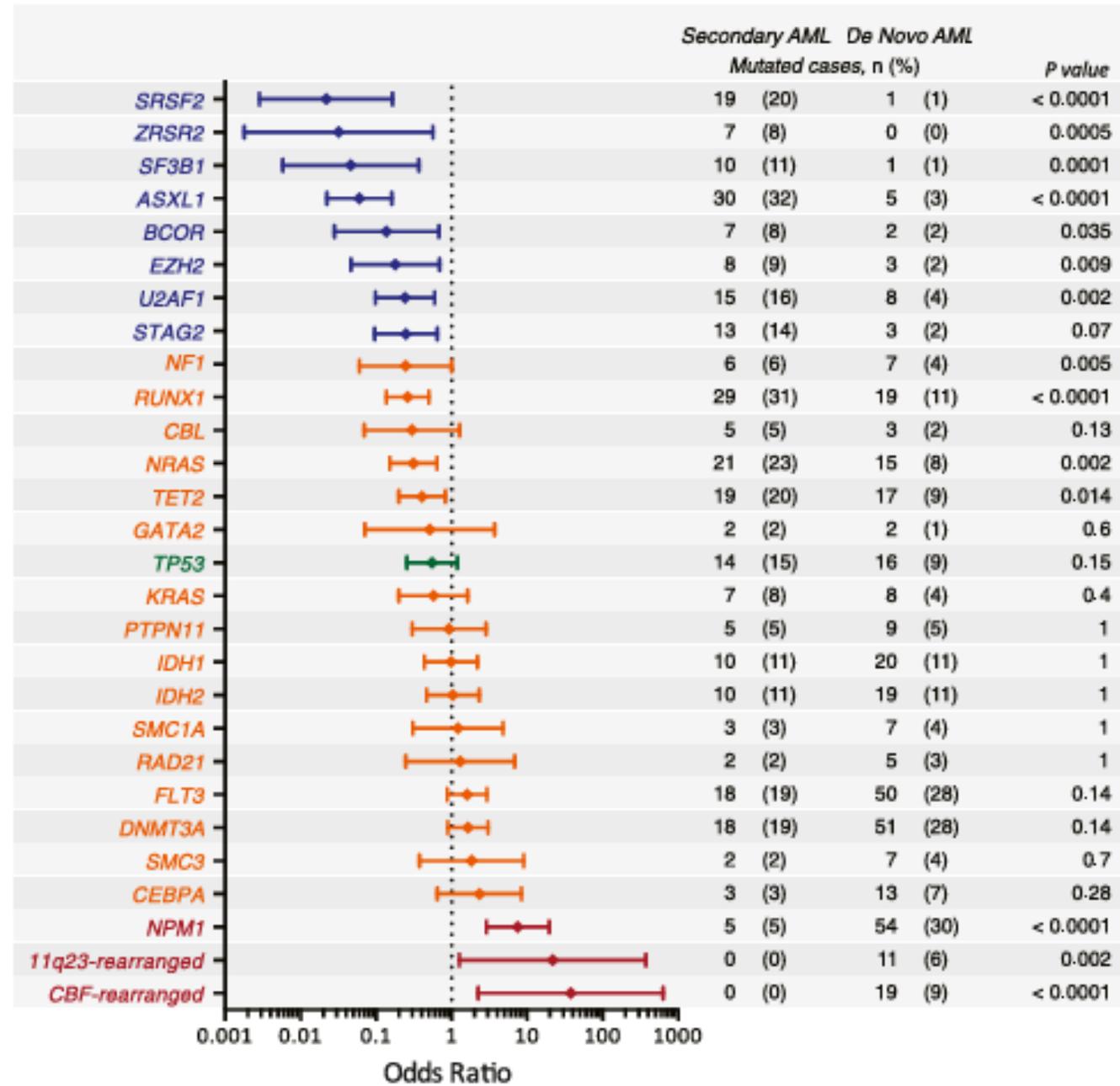
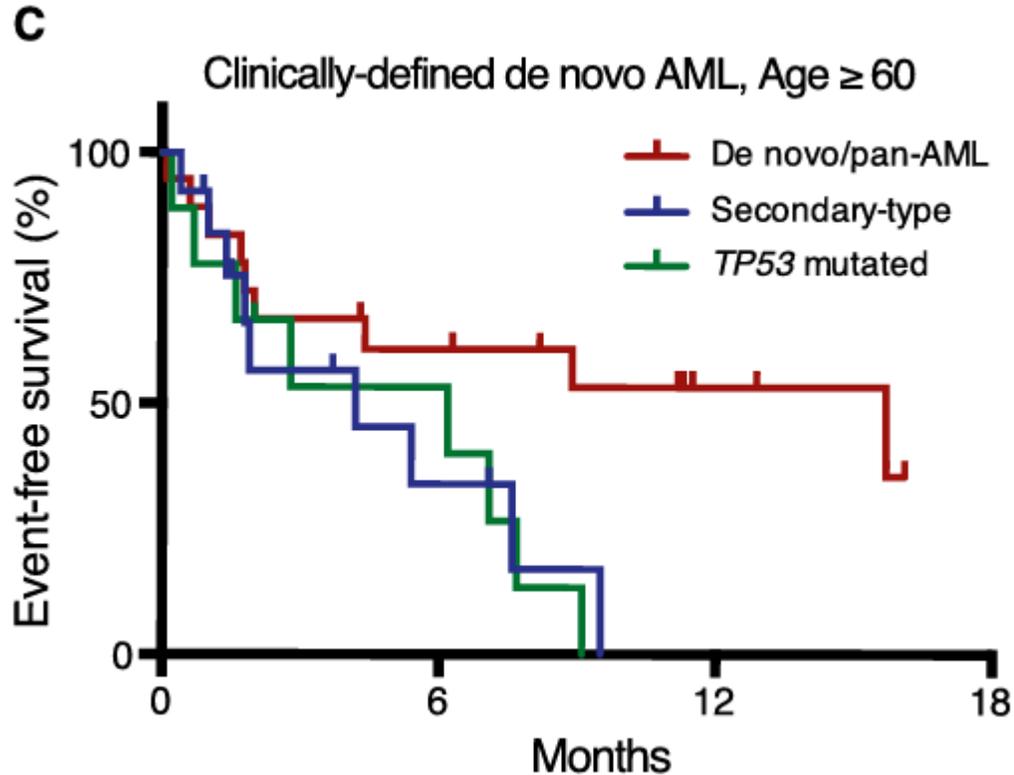
Índice Kappa ~ 0.60

A questão do 'limiar de Blastos'



- Coorte de 2008-2016 de Seattle
- Pacientes com LMA:
 - Receberam mais '3+7'
 - Apresentaram maiores taxas de RC (DRM-)
- Análise multivariada não demonstrou benefício em sobrevida geral

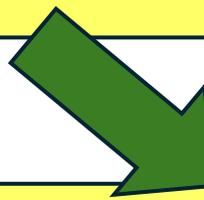
Mutação > Clínica?



Ou seja...

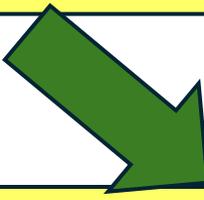
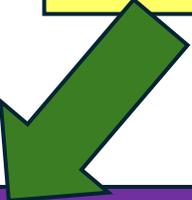
- Limiar de blastos de 20% é **arbitrário**
- Prognósticos entre grupos genéticos estabelecidos (NPM1, MECOMr, KMT2Ar, TP53, CBF, etc.) independe do % de blastos
- Harmonização de decisão terapêutica (terapia intensiva, uso de inibidores do bcl-2, TMO, etc.)
- Harmonização de terapias alvo (ênfase na mutação definidora)
- Harmonização de critério regulatório (seleção e aprovação de tratamentos)

Antecedente ou Condição Predisponente?



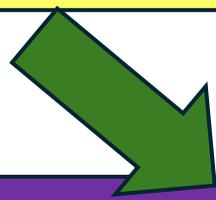
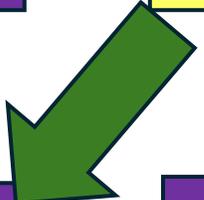
Neoplasia Mieloide Secundária
- Terapia Citotóxica
- Mutação Germinativa
- Síndrome de Down

Tumor Mieloide e Indiltração Medular Ausente



Sarcoma Mieloide

Existe Mutação Genética Definidora?



LMA com anomalias genéticas recorrentes

LMA definida por diferenciação

WHO 2022	WHO 2016
APL with PML::RARA	APL with PML::RARA or t(15:17)**
AML with RUNX1::RUNX1T1	AML with RUNX1::RUNX1T1 or t(8:21)**
AML with CBFB::MYH11	AML with CBFB::MYH11 or inv(16)**
AML with DEK::NUP214	AML with DEK::NUP214 or t(6:9)
AML with RBM15::MRTFA	AML with RBM15::MKL or t(1:22)
AML with rKMTA	AML with t(9:11) or other rKMT2A
AML with rMECOM	AML with inv(3) or t(3:3)
AML with NPM1	AML with NPM1
AML with CEBPA bzip <i>in frame</i> *	AML with CEBPA bi-allelic
AML with BCR::ABL1*	<u>AML with BCR::ABL1 or t(9:22)</u>
AML with MDS changes*	<u>AML with RUNX1</u>
AML with NUP98	
AML with other rare alterations	

Em 2016:

**PML::RARA, RUNX1::RUNX1T1 e
CBFB::MYH11
Eram Definidoras de Leucemia
Mieloide Aguda E *prescindiam* da
contagem de Blastos**

WHO 2016

APL with PML::RARA or t(15:17)**

AML with RUNX1::RUNX1T1 or t(8:21)**

AML with CBFB::MYH11 or inv(16)**

AML with DEK::NUP214 or t(6:9)

AML with RBM15::MKL or t(1:22)

AML with t(9:11) or other rKMT2A

AML with inv(3) or t(3:3)

AML with NPM1

AML with CEBPA bi-allelic

AML with BCR::ABL1 or t(9:22)

AML with RUNX1

WHO 2022

APL with PML::RARA

AML with RUNX1::RUNX1T1

AML with CBFB::MYH11

AML with DEK::NUP214

AML with RBM15::MRTFA

AML with rKMTA

AML with rMECOM

AML with NPM1

AML with CEBPA bzip *in frame**

AML with BCR::ABL1*

AML with MDS changes*

AML with NUP98

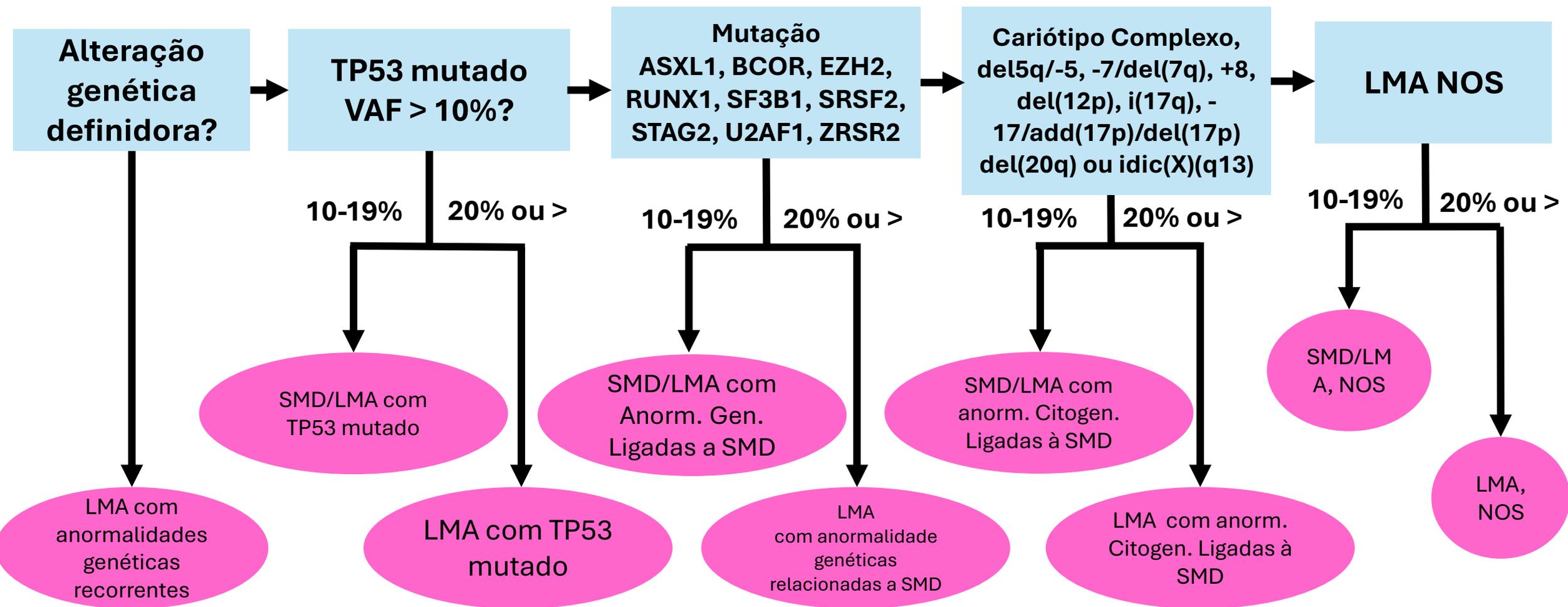
AML with other rare alterations

Em 2022:

Apenas

CEBPA bzip *in frame*, alterações relacionadas a displasia (mutações e cariótipo) e BCR::ABL1 requerem a contagem de blastos > 20%

10% ou mais de blastos ou equivalentes na medula óssea ou sangue periférico?



Qualificantes Diagnósticos?

Relacionada à terapia

SMD/NMP prévia

Predisposição Germinativa

WHO 2022	ICC 2022
APL with PML::RARA	t(15;17)(q24.1;q21.2); PML::RARA
AML with RUNX1::RUNX1T1	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1::RUNX1T1
AML with CBFB::MYH11	Inv(16)(p13.1q22); CBFB::MYH11
AML with DEK::NUP214	t(6;9)(p22.3;q34.1); DEK::NUP214
AML with RBM15::MRTFA	
AML with rKMTA	t(9;11)(p21.3;q34.1); MLLT3::KMT2A
AML with rMECOM	Inv(3)(q21.3q26.2); GATA2::MECOM
AML with NPM1	NPM1 mutado
AML with CEBPA bzip <i>in frame</i> *	Mutação bzip <i>in frame</i> do CEBPA
AML with BCR::ABL1*	t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR::ABL1*
AML with NUP98	Rearranjos que incluem o NUP98 (11p15)
AML with MDS changes*	LMA com alterações (cito)genéticas relacionadas a mielodisplasia
	Mutação do TP53 com VAF > 10%

Exemplo 1.

Paciente feminina, 71 anos, tratada para LNH há cerca de 3 anos com esquema CHOP.

Ao hemograma, pancitopenia e 3% de blastos circulantes.

Ao estudo medular: 19% de Blastos mieloides, cariótipo apresenta t(8;21)

Exemplo 1.

Paciente feminina, 71 anos, tratada para LNH há cerca de 3 anos com esquema CHOP.

Ao hemograma, pancitopenia e 3% de blastos circulantes.

Ao estudo medular: 19% de Blastos mieloides, cariótipo apresenta t(8;21)

Classificação		
OMS 2016	OMS 2022	ICC
Leucemia Mieloide Aguda com Alterações Relacionadas a Mielodisplasia	Leucemia Mieloide Aguda associadas com condição predisponente (terapia citotóxica)	LMA com t(8;21) ou RUNX::RUNX1T1 Qualificante: relacionada à terapia

Exemplo 2.

Paciente feminina 31 anos, história de zigodactilia.

Ao hemograma: leucocitose, 15% de blastos circulantes, anemia e plaquetopenia.

Ao estudo medular: 29% de blastos. Mutação bzip *in frame* do CEBPA, em dois alelos.

Exemplo 2.

Paciente feminina 31 anos, história de zigodactilia.

Ao hemograma: leucocitose, 15% de blastos circulantes, anemia e plaquetopenia.

Ao estudo medular: 29% de blastos. Mutação *bzip in frame* do CEBPA, em dois alelos.

Classificação		
OMS 2016	OMS 2022	ICC
Leucemia Mieloide Aguda com mutação CEBPA bi-alélica	Leucemia Mieloide Aguda com mutação do CEBPA	Leucemia Mieloide Aguda com CEBPA mutado

Exemplo 3.

Paciente feminina 55 anos, história de LHC tratado com poliquimioterapia, radiação e TMO autólogo há 17 anos.

Ao hemograma: pancitopenia.

Ao estudo medular: 15% de blastos, cariótipo complexo com monossomias, ao painel de mutações TP53 mutado VAF 23%

Exemplo 3.

Paciente feminina 55 anos, história de LHc tratado com poliquimioterapia, radiação e TMO autólogo há 17 anos.

Ao hemograma: pancitopenia.

Ao estudo medular: 15% de blastos, cariótipo complexo com monossomias, ao painel de mutações TP53 mutado VAF 23%

Classificação		
OMS 2016	OMS 2022	ICC
SMD com EB2	SMD com EB2	SMD/LMA com TP53 mutado

Exemplo 4.

Paciente masculino 73 anos, pancitopenia em investigação, tabagista ativo.

Ao hemograma: pancitopenia 1-2% de blastos circulantes.

Ao estudo medular: 21% de blastos, cariótipo 46, XY, +1, dic(1;15)[2] / , ao painel de mutações RUNX1 p.R201Q, VAF 47%

Exemplo 4.

Paciente masculino 73 anos, pancitopenia em investigação, tabagista ativo.

Ao hemograma: pancitopenia 1-2% de blastos circulantes.

Ao estudo medular: 21% de blastos, cariótipo 46, XY, +1, dic(1;15)[2] / , ao painel de mutações RUNX1 p.R201Q, VAF 47%

Classificação		
OMS 2016	OMS 2022	ICC
LMA com RUNX1 mutado	LMA com alterações relacionadas a displasia	LMA com anomalias genéticas relacionadas a displasia