

ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA
INSTITUTO NAOUM DE HEMATOLOGIA

EVELYN EUGÊNIA DA SILVA

RADIOBIOLOGIA DAS LEUCEMIAS MIELÓIDES RADIO-INDUZIDAS

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP
2023

EVELYN EUGÊNIA DA SILVA

RADIOBIOLOGIA DAS LEUCEMIAS MIELÓIDES RADIO-INDUZIDAS

Trabalho de Conclusão do Curso de Pós Graduação lato sensu em Hematologia Clínica e Laboratorial da Academia de Ciência e Tecnologia como requisito para obtenção do Título de Especialista em Hematologia.

SÃO JOSÉ DO RIO PRETO - SP
2023

RESUMO

A radiação ionizante amplamente utilizada em campos de tratamentos de doenças primárias ou doenças autoimunes, também é considerada uma das terapias citotóxicas responsáveis pelo desenvolvimento de leucemias mielóides relacionadas à terapia. Apesar do seu uso ser localizado e de ser respeitada a tolerância do tecido exposto, há porções saudáveis que são atingidas, e os danos da radiação ionizante são cumulativos e podem causar desde uma apoptose radio-induzida até translocações cromossômicas, dependendo de variáveis que isoladas ou em conjunto aumentam a radiosensibilidade celular. O presente trabalho utiliza revisões bibliográficas que determinam o mecanismo de ação e importância da radiação ionizante na medicina, assim como seu potencial malefício, como já citado acima o desenvolvimento de doenças secundárias'

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	4
2	DESENVOLVIMENTO	5
2.1	Mecanismo de ação da radiação ionizante.....	5
2.2	Radiação ionizante e ciclo celular.....	5
2.3	Neoplasias mieloides relacionadas à terapia.....	6
3	DISCUSSÃO	8
4	CONCLUSÃO.....	9
	REFERÊNCIAS	10

1 INTRODUÇÃO

A síndrome mielodisplásica relacionada à terapia (t-SMD) e a leucemia mieloide aguda (t-LMA), são neoplasias mielóides que se desenvolvem como uma complicação da terapia citotóxica (quimioterapia e/ou radioterapia) usada no tratamento de uma doença primária, podendo ou não ser um distúrbio neoplásico. Estima-se que atualmente as neoplasias mielóides relacionadas à terapia (t-NM) correspondam de 10% a 30% de todas as LMA/SMD. Geralmente apresentam achados citogenéticos de alto risco, e um cariótipo complexo ou lesões cromossômicas estão associados a uma perspectiva ruim para o paciente, com baixas taxas de remissão e sobrevida média de 6 meses.

A carcinogenicidade da radiação ionizante foi reconhecida no início do século XX, e o seu efeito leucemogênico é resultante da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), que promovem acúmulos de prejuízos oxidativos ao DNA. Os conhecimentos acerca dos efeitos da radiação, inicialmente foram baseados nos sobreviventes da bomba atômica, posteriormente, grupos expostos por razões médicas, laborais e ambientais nos proporcionaram ao longo das pesquisas dados para relacionar o desenvolvimento do Câncer com a exposição de doses radioativas superiores a 100 mSv (milésimos de Sievert). Apesar da literatura epidemiológica não sugerir haver um equilíbrio de doses, sabe-se que os efeitos da radiação são acumulativos durante toda vida, e a há uma maior radiosensibilidade dos órgãos mais jovens, o que nos leva a considerar crianças o grupo de maior risco.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Mecanismo de ação da radiação ionizante

A Radiação Ionizante é responsável por inúmeros exemplos de Câncer radio-induzidos na história mundial, devido a exposição inadequada às ondas de alta frequência.

No contexto histórico, podemos citar o ataque de Hiroshima e Nagasaki, no Japão. Após as explosões das bombas atômicas, houve um aumento na incidência de tumores, principalmente os leucêmicos que aumentaram gradualmente entre os sobreviventes, e tiveram um pico de ocorrência 6 anos após a bomba.

Os avanços tecnológicos racionalizaram o uso da radiação ionizante na medicina, e atualmente os benefícios da sua utilização são amplamente reconhecidos. Em contrapartida, os potenciais malefícios continuam em estudo, mas, comprovadamente a radiação ionizante é um agente carcinogênico.

Apesar das doses de radiação usadas dentro dos campos de tratamento serem baixas, e esses efeitos poderem ser estocásticos (sem relação com a dose recebida), ou dose-dependente, os efeitos biológicos da radiação são acumulativos, e o surgimento de uma neoplasia secundária à terapia depende de variáveis que isoladas ou em conjunto podem elevar os riscos do seu desenvolvimento.

A radiação causa lesões ao DNA de forma direta ou indireta, sendo a primeira correspondente a aproximadamente 30% do efeito biológico total, provocada por partículas como nêutrons e prótons, causando alterações estruturais e funcionais. O segundo mecanismo, denominado efeito indireto, é predominante, e são lesões provocadas por radicais livres, provenientes da ionização de moléculas de água pela radiação. O principal radical livre oxidante, resultante da interação da radiação e injeção de elétrons da água, é a hidroxila.

Os radicais livres podem danificar a dupla hélice de DNA de forma irreversível, impossibilitando o reparo celular dependendo da dose de radiação ou do volume irradiado. Rearranjos cromossômicos, translocações e inversões também podem ocorrer tendo como consequências instabilidades genômicas e aberrações cromossômicas.

2.2 Radiação ionizante e ciclo celular

A radiosensibilidade é diferente em cada fase do ciclo celular, sendo que as fases G2 e mitose (M) são as mais sensíveis. Nestas fases a cromatina encontra-se

mais compacta, o que dificulta o acesso de enzimas de reparo, portanto, há uma maior probabilidade de interação com a radiação. Já na fase de síntese (S), devido a duplicidade, descompactação do DNA e ao “pico” de enzima DNA-PKc, a sensibilidade é mais reduzida.

A apoptose radioinduzida é um dos principais mecanismos de ação da radiação, sendo a sinalização via proteína 53 (p53) muito importante nesse processo. Após detectar lesões nas duplas hélices do DNA, a p53 é ativada atuando na transcrição e induzindo outras proteínas a iniciarem o processo apoptótico.

A radiação também induz a morte clonogênica, quando uma célula irradiada se divide transmitindo aberrações letais para as células “filhas” que ficam incapazes de realizar mitoses. A morte clonogênica por impedir a repopulação do tumor, têm relevância no controle local da doença.

Tecidos com alto índice de proliferação celular, como por exemplo: tecido hematopoiético, são suscetíveis à morte clonogênica e/ou à apoptose, e apresentam respostas rápidas, com alterações nas primeiras semanas após o início da radioterapia.

Tecidos com baixa atividade mitótica, apresentam resposta lenta, e as alterações podem ser vistas apenas meses ou anos após o início da radioterapia. A resposta lenta, geralmente está associada à morte clonogênica, a alterações vasculares, e a perda da atividade metabólica.

Na radioterapia, apesar da localização prévia e de ser respeitado a tolerância dos tecidos normais adjacentes, é inevitável que porções de tecidos normais estejam contidos na área irradiada.

2.3 Neoplasias mieloides relacionadas à terapia

As Neoplasias mieloides relacionadas à terapia (t-NM), de acordo com a classificação revisada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) de 2016, são um subgrupo de leucemia mieloide aguda (LMA), e inclui pacientes com síndrome mielodisplásica (t-SMD) e leucemia mielóide aguda relacionada à terapia (t-LMA). A classificação de t-NM combina t-LMA e t-SMD no mesmo grupo devido à sua patogênese semelhante.

As t-NM se desenvolvem após exposição prévia a agentes alquilantes, radioterapia (RT), ou inibidores de topoisomerase II (TOP2), usados para o tratamento de uma neoplasia primária ou doenças autoimunes.

Comumente as leucemias mieloides secundárias relacionadas a exposição de agentes citotóxicos, se caracterizam pela predominância em pacientes com um diagnóstico prévio de SMD, sendo que aproximadamente 30% dos pacientes com SMD eventualmente progridem para LMA. Mutações do gene TP53 em t-NMs ocorre em aproximadamente 30% dos casos, que por sua vez, estão associadas a um cariótipo complexo, incluindo perda parcial ou total dos cromossomos 5 e/ou 7, monossomia e deleções cromossômicas. As características morfológicas e citogenéticas específicas de t-SMD/t-LMA estão relacionadas ao tipo de terapia citotóxica anterior recebida pelo paciente.

A mielodisplasia, acompanhada de citopenia grave e anormalidades celulares ocorre em ambas as t-NMs, dificultando a diferenciação e a classificação devido ao envolvimento multilinhagem. A t-LMA se diferencia da t-SMD com base na contagem de blastos ser $\geq 20\%$, neste caso ocorre um bloqueio na maturação das células precursoras, levando a um acúmulo de mieloblastos no sangue periférico e na medula óssea. No caso da t-SMD, apesar da maturação e a morfologia celular ser anormal, as células conseguem se maturar.

Além das características biológicas desfavoráveis descritas acima, fatores adjacentes como idade do paciente, comorbidades, tratamento prévio de doenças, e estado de remissão no diagnóstico de t-NM, são fatores significativos que contribuem com a sobrevida do paciente, e na maioria dos casos apresenta um mau prognóstico e resistência aos tratamentos.

3 DISCUSSÃO

A contribuição da radiação para o desenvolvimento da carcinogênese é dependente da capacidade da radiação ionizante de causar danos ao DNA que resultam em mutações, translocações cromossômicas, e instabilidades genômicas, devido as quebras da dupla fita do DNA e perda dos sistemas de reparo.

Como consequência aos intensos danos celulares, quando comparados os pacientes com t-NM e os portadores de LMA e SMD observamos além de um desfecho desfavorável quanto a sobrevida, características citogenéticas e comportamentos clínicos diferentes.

Avanços na imagenologia contribuiram para a redução da exposição de tecidos saudáveis à radiação ionizante, e, isso é possível através de técnicas específicas, como por exemplo a terapia de prótons capaz de delinear e distribuir de uma forma mais precisa o campo a ser irradiado.

Embora técnicas atuais e modernas consigam restringir a dose ao tecido hematopoiético, ainda não é capaz de reduzir o risco limiar citotóxico de dano ao DNA, o que leva a t-NM.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, neoplasias mieloides relacionadas à terapia são uma consequência de uma abordagem terapêutica de extrema necessidade na maioria dos casos de Ca, que é a radioterapia, muitas das vezes, associada à quimioterapia citotóxica. Esse resultado adverso costuma refletir no cariótipo do paciente, no manejo da malignidade primária subjacente, e na sua sobrevida. Até o momento, o transplante de medula óssea, parece apresentar o único método curativo para pacientes diagnosticados com t-NM.

REFERÊNCIAS

- CAPELLI, Debora. Leucemia Mieloide Aguda Secundária: Patogênese e Tratamento. *In*: CAPELLI, Debora. **Leucemia Mieloide Aguda Secundária: Patogênese e Tratamento**. [S. l.], 16 out. 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36395317/>. Acesso em: 2 ago. 2023.
- CHUNG, Jae; PADRON, Eric. TP53 e neoplasias mieloides relacionadas à terapia. *In*: PADRON, Eric. **TP53 e neoplasias mieloides relacionadas à terapia**. [S. l.], 2019. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1521692619300106?via%3Dihub>. Acesso em: 9 ago. 2023.
- DEVEREUX, S. Leucemia associada à terapia. *In*: DEVEREUX, S. **Leucemia associada à terapia**. [S. l.], 10 abr. 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X9190030G?via%3Dihub>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- GODLEY, Lucy; LARSON, Richard. Leucemia mieloide relacionada à terapia. *In*: GODLEY, Lucy. **Therapy-related Myeloid Leukemia**. [S. l.], 1 ago. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2600445/>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- HEUSE, Michael. Neoplasias mielóides relacionadas à terapia: conhecer a origem ajuda a orientar o tratamento?. *In*: HEUSE, Michael. **Neoplasias mielóides relacionadas à terapia: conhecer a origem ajuda a orientar o tratamento?**. [S. l.], 2 dez. 2016. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6142514/>. Acesso em: 5 ago. 2023.
- MENSSEN , Andrew J; WALTER , Matthew J. Genética da progressão da SMD para leucemia secundária. *In*: MENSSEN , Andrew J. **Genética da progressão da SMD para leucemia secundária**. [S. l.], 2 jul. 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7332895/>. Acesso em: 10 ago. 2023.
- NARDI, Valentina. Leucemia Mielóide Aguda e Síndromes Mielodisplásicas Após Radioterapia São Semelhantes à Doença De Novo e Diferem de Outras Neoplasias Mielóides Relacionadas à Terapia. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], p. 19, 14 maio 2012. DOI 10.1200/JCO.2011.38.7340. Disponível em: <https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2011.38.7340>. Acesso em: 15 ago. 2023.
- OKUNO, Emico. Efeitos biológicos das radiações ionizantes: acidente radiológico de Goiânia. *In*: OKUNO, Emico. **Efeitos biológicos das radiações ionizantes: acidente radiológico de Goiânia**. [S. l.], 11 abr. 2013. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/ea/a/xzD9Dgv8GPFtHkxkfbQsn4f/#>. Acesso em: 4 ago. 2023.
- SUZUKI, Keiji; OJIMA, Mitsuaki; KODAMA, Seiji; WATANABE, Masami. Danos ao DNA induzidos por radiação e instabilidade genômica induzida

retardada. **Oncogene**, [S. l.], p. 6988–6993, 13 out. 2003. DOI <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206881>. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/1206881#citeas>. Acesso em: 2 ago. 2023.

VOSO, Maria. O que há de novo na patogênese e tratamento de neoplasias mieloides relacionadas à terapia. *In*: VOSO, Maria. **O que há de novo na patogênese e tratamento de neoplasias mieloides relacionadas à terapia**. [S. l.], 2 set. 2021. Disponível em: <https://ashpublications.org/blood/article/138/9/749/475788/What-s-new-in-the-pathogenesis-and-treatment-of>. Acesso em: 7 ago. 2023.

XIANG, Kexu; JENDROSSEK, Verena. Oncometabólitos e a resposta à radioterapia. *In*: XIANG, Kexu. **Oncometabólitos e a resposta à radioterapia**. [S. l.], 14 ago. 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32799884/>. Acesso em: 2 ago. 2023.