

## Artigo/Article

Leucemia Mielóide Aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS  
Acute Myelogenous Leukemia: two decades overview – Hematology Service Hospital de Clínicas de Porto Alegre -RS

Rosane Bittencourt<sup>1</sup>  
Laura Fogliato<sup>1</sup>  
Liane Daudt<sup>1</sup>  
Henrique N. S. Bittencourt<sup>1</sup>  
João R. Friederich<sup>1</sup>  
Flavo Fernandes<sup>1</sup>  
Tor Onsten<sup>2</sup>  
Kátia Fassina<sup>3</sup>  
Luís K. Rocha<sup>3</sup>  
Fábio Moreno<sup>4</sup>  
Geórgia Silva<sup>4</sup>  
Matheus S. Cruz<sup>4</sup>  
Régis G. de Garcia<sup>4</sup>  
João C. Masniersky<sup>4</sup>  
Lúcia M. R. Silla<sup>5</sup>

Nos últimos vinte anos, nosso serviço recebeu os pacientes com a suspeita de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) provenientes de todas as regiões do estado. Entre março de 1980 e dezembro de 1999 analisamos 195 pacientes com idades superior a 12 e inferior a 70 anos, apresentando LMA "de novo" excetuando o subtipo M3. Na década de 80 foram registrados 102 pacientes: 47 homens e 55 mulheres. Destes, 84 receberam quimioterapia de indução com Citarabina e Daunorubicina (esquema "7+3"), resultando no índice de remissão de 51% (43/84). As médias de sobrevidas livre de doença e global foram dez meses em 35% e 12 meses em 13% respectivamente. De jan/90 a dez/93 houve 41 novos diagnósticos e todos foram submetidos à quimioterapia com esquema "7+3" atingindo a taxa de 66% de remissão. As sobrevidas livre de doença e global foram estatisticamente ( $p < 0.001$ ) superiores com 17,6 meses em 41% e 22 meses em 17,5% dos pacientes. Em 1994 foi instituído novo protocolo orientado pelo grupo cooperativo brasileiro de estudos de leucemia (CBEL), preconizando a indução com Citarabina + Idarrubicina, seguido dos ciclos de consolidação e dois ciclos de intensificação com altas doses. Entre 1994-99 foram incluídos 52 pacientes neste protocolo, cujo índice de remissão foi 73% ( $p = 0,002$ ). Em 50% destes pacientes, a sobrevida livre de doença alcançou 23,3 meses, enquanto a sobrevida global foi de 26 meses em 25%. As sobrevidas livre de doença e global, neste último período, tiveram diferenças estatisticamente significativas comparadas aos anos anteriores. Observamos uma melhora nas taxas de remissão e de sobrevida na última década, mesmo assim a sobrevida longa livre de eventos permanece inferior a 30%. Nossos resultados são equivalentes aos demais centros nacionais que tratam LMA e corroboram os dados da literatura. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(1):17-24.

Palavras-chave: Leucemia Mielóide Aguda; taxa de remissão; sobrevida livre de doença; sobrevida global.

<sup>1</sup>Médico do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>2</sup>Professor do Departamento de Medicina Interna – UFRGS.

<sup>3</sup>Médico Residente do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

<sup>4</sup>Acadêmico do Curso de Medicina – UFRGS.

<sup>5</sup>Professora do Departamento de Medicina Interna – UFRGS e Chefe do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Correspondência para: Rosane Bittencourt  
Rua: Ramiro Barcelos, 2350 – Bairro: Rio Branco – Porto Alegre-RS – CEP: 90035-003  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Serviço de Hematologia Clínica – Sala 2.235  
E-mail: datapres@portoweb.com.br

## Introdução

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) é uma doença maligna da medula óssea, onde mieloblastos expandem-se, acumulam-se e suprimem a atividade hematopoética normal.<sup>1</sup> Tem incidência de 2,2 casos/100 mil pessoas/ano nos EUA, afetando 2,9 homens:1,9 mulheres. É uma neoplasia hematológica heterogênea constituindo um enorme desafio diagnóstico e terapêutico. Apesar de todos os progressos no campo da onco-hematologia e da obtenção de índices de remissão pós-indução atingindo os 80%, a taxa de cura em LMA permanece em torno de 20%.<sup>2</sup>

Está estabelecido que a indução mielossupressora permite uma remissão completa na LMA,<sup>3</sup> o que, no entanto, não é suficiente para impedir as recidivas, deixando o prognóstico a médio e longo prazos ainda desanimador. A maioria dos pacientes recai dentro de um período de 12 a 18 meses. É bem provável que vários fatores estejam implicados na falha terapêutica e no baixo percentual de cura da LMA, entre estes a própria heterogeneidade da doença, o envolvimento de muitos rearranjos cromossômicos, a resistência a antraciclinas e à citarabina, o pico de acometimento na vida adulta em indivíduos com Performance Status (PS) já comprometidos antes do diagnóstico e as contagens de leucócitos acima de 20.000 são os principais responsáveis pela remissão não sustentada.<sup>2,4</sup> Cada vez mais estamos aprendendo a olhar cada subgrupo de LMA como uma doença própria e não mais considerar uma doença única.<sup>5</sup> As diferenças na citomorfologia, na imunofenotipagem, nas alterações citogenéticas e nos estudos moleculares pelas técnicas de Reação da Cadeia de Polimerase (PCR) ou de Hibridização *in situ* (FISH) estão legitimando que existem muitas leucemias mielóides agudas,<sup>6,7</sup> fator que justifica o baixo sucesso dos tratamentos padronizados para uma única doença e, ao mesmo tempo, serve de impulso para diversificação de condutas clínicas.

Até a década de 70, somente 10% dos pacientes atingiam cinco anos livres de doença. Nos anos 80, a introdução de intensificações e, posteriormente, o transplante de medula óssea estenderam a taxa de sobrevida livre de doença

em cinco anos para 40% dos pacientes.<sup>4</sup> Entretanto, a LMA ainda é associada a alta taxa de mortalidade, sendo responsável pela morte de dois em cada 100 mil/indivíduos/ano nos EUA.

Os dados apresentados neste trabalho retratam a realidade dos pacientes com LMA acompanhados no serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS e são semelhantes aos apresentados em outros estudos brasileiros<sup>8,9</sup> e aos dados da literatura,<sup>2,4</sup> onde apenas 20% atingem sobrevida além de cinco anos. Uma recente publicação nacional<sup>10</sup> faz uma compilação de resultados de oito resumos brasileiros sobre LMA em diferentes locais do país, mostrando taxas de respostas à terapia de indução variando de 22% a 73% e sobrevidas livre de leucemia e global com variações entre 12% a 47% e 18% a 25% respectivamente.

A despeito do incremento em drogas e doses antiláblicas da imunoterapia e das modalidades de transplante de medula e célula tronco-periféricas, a experiência dos grandes centros mundiais continua reportando a cura global da LMA inferior a 40%.

## Casuística e Métodos

Os tópicos analisados foram obtidos através da revisão dos prontuários dos 195 pacientes com LMA, tratados pela equipe de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, entre janeiro de 1980 e dezembro de 1999. O estudo inclui diagnósticos de LMA M1, M2, M4, M5, M6 ou M7 "de novo". Os pacientes com LMA M3 foram excluídos da análise porque, a partir do ano 90, todos foram tratados com esquemas incluindo o ácido transretinóico (ATRA), protocolo AIDA, e analisados separadamente. Os dados de interesse foram: sexo, idade, classificação FAB, número de leucócitos no diagnóstico, resposta à terapia de indução e tempo de sobrevidas livre de doença e global. Após 1994, o exame citogenético entrou na rotina diagnóstica das LMAs, mas apenas 60% dos pacientes o realizaram.

Para fins de analisar os dados, os pacientes foram divididos em grupos levando em consideração a época do diagnóstico. Os pacientes atendidos na década de 80 constituíram o cada

meiro grupo, enquanto os da década de 90 foram subdivididos em dois novos grupos de acordo com o tratamento a que foram submetidos.

No primeiro grupo estão os 102 pacientes diagnosticados pelos critérios FAB entre janeiro de 1980 e dezembro de 1989. Dezoito pacientes deste grupo não entraram no protocolo de tratamento por falta de condições clínicas, apresentavam performance status 3 ou 4 conforme o sistema EGOC. Inicialmente, 84 receberam indução com Citarabina 200mg/m<sup>2</sup>/d, infusão contínua durante sete dias, associada à Daunorrubicina, 45mg/m<sup>2</sup>/dia durante três dias (esquema "7+3"). Aqueles que entraram em remissão após um ou dois ciclos de indução não receberam quimioterapia de consolidação e entraram diretamente em manutenção, recebendo esquema de 6 Tioguanina, 40mg/m<sup>2</sup> via oral diariamente, associado a pulsos mensais de 40mg/m<sup>2</sup> SC de Citarabina durante quatro dias e quatro doses de Daunorrubicina 30mg/m<sup>2</sup> com intervalo de dois meses entre cada aplicação.

Os pacientes diagnosticados nos anos 90 foram divididos em dois grupos usando-se como critério o protocolo de tratamento. Entre janeiro/90 e dezembro/93, os 41 novos pacientes receberam a mesma quimioterapia de indução administrada na década anterior, através de um ou dois ciclos de 7+3, seguidos por esquemas de consolidação não padronizados.

Enquanto alguns repetiam mais um ciclo idêntico à indução, outros receberam esquemas contendo doses altas de Citarabina, variando de 2g/m<sup>2</sup>/dia até 6g/m<sup>2</sup>/dia durante três dias. Os 52 pacientes com diagnóstico após janeiro/94 foram tratados com o protocolo do grupo cooperativo brasileiro de estudos de leucemias (GCBEL) induzido com Citarabina em doses de 100mg/m<sup>2</sup>/dia infusão contínua por sete dias + Idarrubicina 10mg/m<sup>2</sup>/dia durante três dias.

A fase pós-indução segue com um ciclo de consolidação (mesmas drogas e doses da indução) e dois ciclos de inten-

sificação com três dias de Idarrubicina (10mg/m<sup>2</sup>/dia) e Citarabina em doses altas (3g/m<sup>2</sup>/dia – três dias).

Na seção dos resultados descrita a seguir, pode-se entender melhor as características e os detalhes do tratamento com suas taxas de respostas referentes a cada grupo de pacientes.

## Resultados

Nas tabelas a seguir, é possível a visualização dos dados considerados relevantes ao diagnóstico de cada grupo no estudo. A tabela 1 permite um panorama geral da distribuição quanto ao sexo, das médias de idade, número de leucócitos, resposta à terapia de indução e as sobrevidas livre de doença e global dos pacientes estudados. A tabela 2 mostra o número total de leucócitos ao diagnóstico. Na tabela 3 é possível conhecer a classificação FAB da maioria dos pacientes deste estudo. Inclusive, nesta tabela estão os casos de LMA M3 diagnosticados nos anos 90, somente para correlacionar com os demais dados brasileiros, porque as LMAs M3 não foram analisadas por este estudo. As tabelas 4 e 5 são referentes apenas ao grupo tratado a partir de 1994, caracterizando os achados sobre o exame citogenético. Não foram realizadas correlações entre o cariótipo e o desfecho de

Tabela 1  
Dados gerais dos três grupos de pacientes estudados

| Dados (Valor Médio)            | Pacientes anos 1980-1989 | Pacientes anos 1990-1993 | Pacientes anos 1994-1999 |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
|                                | Mediana (Variação)       | Mediana (Variação)       | Mediana (Variação)       |
| Sexo (MF)                      | 47M/55F                  | 19M/22F                  | 26M/26F                  |
| Idade                          | 39 (14-70)               | 29 (14-69)               | 27 (13-66)               |
| Leucócitos                     | 25.000 (700-112.500)     | 17.000 (500-95.500)      | 45.200 (900-164.100)     |
| Pacientes com indução          | 84                       | 41                       | 52                       |
| Índice remissão                | 51%                      | 66%                      | 73%                      |
| Sobrevida livre doença (meses) | 10                       | 17                       | 23                       |
| Sobrevida global (meses)       | 12                       | 22                       | 26,6                     |

Sexo: M=masculino F= feminino

Tabela 2  
Número total de leucócitos ao diagnóstico

| Número de leucócitos       | Nº de pacientes |         |           |
|----------------------------|-----------------|---------|-----------|
|                            | 1980-89         | 1990-93 | 1994-1999 |
| Leucócitos <20.000         | 28              | 15      | 15        |
| Leucócitos >20 e < 100.000 | 61              | 16      | 29        |
| Leucócitos >100.000        | 13              | 10      | 8         |
| Total de pacientes         | 102             | 41      | 52        |

Tabela 3  
Classificação FAB

| FAB                | 1980-89 | 1990-93    | 1994-99    |
|--------------------|---------|------------|------------|
| M1                 | 21      | 07         | 13         |
| M2                 | 29      | 15         | 19         |
| M4                 | 06      | 10         | 09         |
| M5                 | 12      | 04         | 05         |
| M6                 | 06      | 02         | 04         |
| M7                 | 02      | 02         | 01         |
| Não Classificadas  | 26      | 01         | 01         |
| M3*                | -       | 16         | 13         |
| Total de pacientes | 102     | 41 + 16 M3 | 52 + 13 M3 |

\*M3: Não dispomos dos registros de casos de M3 na década de 80. Os 29 casos acompanhados entre 1990-99 foram analisados separadamente

Tabela 4  
Avaliação citogenética (1994-99)

| Cariótipo                | Nº de pacientes |
|--------------------------|-----------------|
| Realizaram cariótipo     | 32              |
| Normal                   | 18 (56%)        |
| Alterado                 | 14 (44%)        |
| Não realizaram cariótipo | 20              |
| Total de pacientes       | 52              |

cada paciente e, também, o cariótipo não foi avaliado como fator prognóstico para determinar risco e definir tratamentos. Os dados referentes à resposta aos esquemas de quimioterapia "7+3" (Citarabina + Daunorrubicina) e do GCBEL, usado no último período, estão detalhados nas tabelas 6, 7, 8 e 9. As tabelas 6 e 7 mostram respectivamente as respostas ao esquema "7+3"

Tabela 5  
Alterações no exame de Citogenética

| Alterações          | Quantidade | FAB |
|---------------------|------------|-----|
| t (1;12)            | 1          | M1  |
| t 7                 | 1          | M1  |
| t(11;15)            | 1          | M1  |
| del (7), -9,add(13) | 1          | M1  |
| +der(11) +mar       | 1          | M1  |
| t(8; 21)            | 2          | M2  |
| 46, XX del 21       | 1          | M2  |
| Inv 16              | 3          | M4  |
| 48 XX, +9 +11       | 1          | M5  |
| - 7, -5             | 1          | M6  |
| 47, XY + 8          | 1          | M6  |
| Total               | 14         |     |

Tabela 6  
Resposta à terapia de indução com "7+3" nos anos 80

| Tipo de resposta                | Nº pacientes com resposta/ total de pacientes (%) |
|---------------------------------|---|
| Pacientes que iniciaram indução | 84/102  |
| Remissão completa               | 43/84 (51%)                                       |
| Refratariedade                  | 16/84 (19%)                                       |
| Óbito relacionado à indução     | 25/84 (29,5%)                                     |

Tabela 7  
Resposta à terapia de indução com 7 + 3 anos 90-93

| Tipo de resposta                | Nº pacientes com resposta/ total de pacientes (%) |
|---------------------------------|---|
| Pacientes que iniciaram indução | 41/41   |
| Remissão completa               | 27/41(66%)  |
| Refratariedade                  | 5/41(12%)   |
| Óbito relacionado à indução     | 9/41 (22%)  |

aplicado na indução dos 84 pacientes nos anos 80-89 e nos 41 pacientes dos anos 90-93.

Sobre os anos 80, ressaltamos que, em dez anos, foram diagnosticadas 102 LMAs, sendo 47 homens e 55 mulheres com a mediana de idade em 39 anos. Destes pacientes, 84 foram tratados com os seguintes resultados: 43 entraram em remissão com a indução, 16 foram refratários e 25 foram a óbito no período pós-indução por complicações da quimioterapia. Entre os 43 pacientes em remissão, 12 recusaram novos ciclos de quimioterapia, nove recaíram em me-

Tabela 8  
Resposta à terapia de indução com  
esquema GCBEL

| Tipo de resposta                | Nº pacientes com resposta/<br>total de pacientes (%) |
|---------------------------------|--|
| Pacientes que iniciaram Indução | 52/52 (100%)   |
| Remissão completa               | 38/52 (73%)  |
| Refratariedade                  | 09/52 (17,3%)  |
| Óbito relacionado à indução     | 05/52 (9,7%)   |

Tabela 9  
Resposta à terapia pós-indução

| Tipo de resposta                                 | Nº pacientes c/ resposta/<br>total de pacientes |
|--|---|
| Iniciaram terapia pós-indução                    | 38 pacientes                                    |
| Óbito nas fases pós-indução                      | 8/38 (21%) [38-8 =30]                           |
| Recaída pós-indução:<br>na consolidação          | 4/30 (13,4%) [30-4=26]                          |
| Completaram protocolo em remissão                | 24/26 (92%)                                     |
| Recaídas tardias(após 12 m<br>término protocolo) | 11/24 (45%)                                     |
| Vivos em remissão no final<br>do estudo          | 13/24 (54%)                                     |

nos de seis meses, cinco abandonaram o acompanhamento e apenas 17 entraram em esquema de manutenção, através de ciclos mensais de Citarabina + 6 Tioguanina + Daunorrubicina durante 24 meses. Em dezembro de 1989, 13/17 pacientes permaneciam vivos, três fora de tratamento e dez ainda em quimioterapia de manutenção. Nesta década, a sobrevida média global foi de 12 meses em 13% dos pacientes.

Nos anos 90-93 houve 41 novos casos: 19 homens e 22 mulheres com idade mediana de 29 anos. Em 27/41 (66%) pacientes, a remissão foi completa, com a mesma terapia usada na década de 80, mas cinco (12%) foram refratários e nove (22%) foram a óbito na fase de pancitopenia pós-quimioterapia. Em 22 meses após o diagnóstico, 17,5% estavam vivos, porém, ao final de quatro anos, restaram apenas 2/27 (7,5%) pacientes.

Os pacientes tratados entre 1980 e 1993 receberam a mesma indução, porém a consolidação e a manutenção foram diferentes: alguns receberam novos ciclos de quimioterapia com

doses idênticas às da indução; outros, altas doses de Citarabina (2g a 6g/m<sup>2</sup>/dia – três dias) associadas a mitoxantrone ou antraciclina, e um grupo logo ingressou em manutenção longa com drogas orais como o metotrexate e a 6 mercaptopurina. Não foi possível analisar as respostas pós-terapia de indução devido à não padronização do seguimento. A partir de 1994, novo protocolo de quimioterapia foi instituído ao grupo de 52 pacientes – 26 homens e 26 mulheres com mediana de idade em 27 anos. O índice de remissão foi de 73% (38/52). A sobrevida global foi de 26,6 meses para 13/52 (25%) dos pacientes.

Apesar da limitação de muitos dados, foi possível analisar os itens resposta à terapia de indução (taxa de remissão), meses de sobrevida livre de doença e global nos três grupos. Comparando os índices de remissão nos três períodos, através de teste de Q-Quadrado (X<sup>2</sup>), é possível afirmar que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos tratados em 94-99 e 80-89 (p=0,002).

Entre os dois grupos que usaram o mesmo protocolo, nos períodos de 80-89 e 90-93, não houve diferenças. A sobrevida livre de doença foi estatisticamente significativa na comparação entre os três grupos, sendo o grupo de 94-99 melhor que o de 90-93 e este melhor que o de 80-89.

Em relação à sobrevida global, houve significância na comparação entre os grupos 90-93 e 80-89 (p<0,0001) e entre os grupos 94-99 e 80-89 (p<0,001). As demais comparações não foram estatisticamente significativas. No final deste texto, os gráficos 1, 2 e 3 permitem a visualização das curvas de sobrevida.

## Discussão

O transcorrer de duas décadas mostrou diferentes resultados durante o acompanhamento de pacientes com um mesmo diagnóstico e alguns, inclusive, com o mesmo tratamento, sugerindo que devem haver fatores próprios da doença e fatores secundários ao ambiente modificadores da resposta às terapias. O avanço no conhecimento da biologia celular tumoral, a introdução de novas técnicas de imuno e

cariotipagem, bem como a melhora nos tratamentos de suporte podem influir nos resultados de resposta à terapia, proporcionando maiores taxas de remissão e sobrevida em relação aos anos passados.<sup>11</sup>

A resposta à terapia de indução na década de 90 foi melhor em relação aos anos 80, quando comparados os dois grupos que fizeram o mesmo tratamento. Nos anos de 1990 a 1993, o índice de remissão subiu de 51% para 66%, e os tempos de sobrevida livre de doença e global foram superiores, com 17,6 meses em 41% e 22 meses em 17,5% respectivamente, e a mortalidade relacionada com o tratamento foi similar nesses grupos, com 29% de óbitos no primeiro e 21% no segundo grupo. A melhora na infraestrutura pelo acesso à antibioticoterapia de maior espectro, uma hemoterapia com maior vigilância sanitária e uma equipe de médicos e enfermagem mais treinados podem ter influenciado na melhora dos índices de remissão e mesmo na sobrevida global, porém não modificaram a taxa de mortalidade relacionada à quimioterapia de indução nestes períodos de 80-89 e 90-93. Comparados estes resultados com os demais trabalhos brasileiros,<sup>8-10</sup> nossas taxas de indução de remissão, mortalidade relacionada à terapia de indução e as sobrevidas ficam dentro das médias apresentadas.

O último grupo estudado, com diagnóstico após 1994, apresentou taxas de remissão de 73% e de mortalidade relacionada à terapia de indução de 9,7%, com a sobrevida global chegando aos 26,6 meses em 25% dos pacientes. Possivelmente, os resultados deste último grupo refletiram o benefício da padronização de um protocolo incluindo terapia pós-indução com intensificações (altas doses de Citarabina), além do incremento na terapia de suporte através de treinamentos especializados à enfermagem, da ampliação do espectro dos antimicrobianos, da introdução dos fatores de crescimento e da modernização da hemoterapia. Estes resultados foram otimistas em relação aos resultados publicados pelo grupo da UFMG, em 1995, onde a média de indução de remissão ficou em 41%, com uma mortalidade pós-indução de 45%.<sup>8</sup> Comparados às demais publicações nacionais,<sup>9,10</sup> nossos índices de indução de remissão foram

discretamente superiores, mas a taxa de sobrevida mantém-se equivalente.

Encerrando os comentários sobre os dados das tabelas, ainda parece relevante chamar a atenção para: a) na tabela 5: na análise dos cariótipos havia cinco pacientes com alterações citogenéticas consideradas de bom prognóstico (3 inv 16 e 2 t (8;21), porém, quatro/cinco pacientes recaíram após 12 meses do tratamento; b) na tabela 8: o percentual de 73% de remissão pós-indução (medula com menos de 5% de blastos no D21), revelando-se um percentual alto em comparação com os demais resultados nacionais; c) na tabela 9: o número de óbitos relacionados aos efeitos da quimioterapia de consolidação, mostrando que a melhora dos cuidados médicos e de enfermagem, além de antibióticos de maior espectro, não evitaram os oito óbitos no período de pancitopenia imediata pós-quimioterapia de consolidação, atribuídos às infecções oportunistas pela mielossupressão; d) tabela 9: a remissão não foi sustentada em 17 pacientes, com quatro recaídas precoces e 13 tardiamente; e) chegaram no final do estudo em dezembro de 1999 apenas 13 dos 52 pacientes (25% dos casos) com diagnóstico de LMA a partir de janeiro de 1994, perfazendo a estimativa de sobrevida de 25% em quatro anos.

Este levantamento tem muitas limitações, a maior delas é o fato dos grupos estudados pertencerem a épocas diferentes, o que dificultou comparações. As anotações dos prontuários, principalmente na década de 80, foram sumárias, não permitindo a busca de mais dados.

No resumo geral, os dados avaliados entre 1994-99 permitiram a projeção de uma sobrevida acumulada de 25% em quatro anos, concordando com as publicações internacionais e mantendo a LMA como uma doença de baixo índice de curabilidade quando usada apenas a quimioterapia convencional.

O olhar de modo prospectivo para os resultados deste estudo local fez com que o Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre mudasse a postura frente aos diagnósticos de LMA. Nos anos 2000 não mais iniciamos tratamentos sem analisar os fatores prognósticos, sendo a citogenética nosso leme para definir a intensificação de terapias e indicação

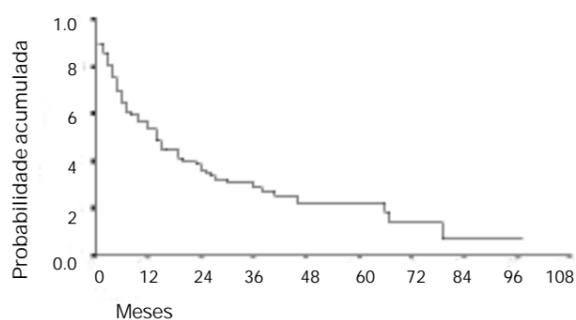


Gráfico 1 – Análise da sobrevida global no grupo tratado entre 1980-89 – 84 pacientes

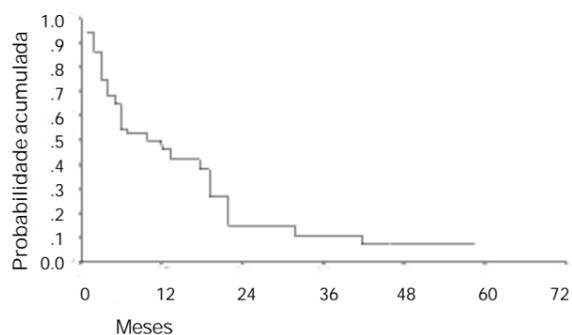


Gráfico 2 – Análise de sobrevida global no grupo tratado entre 1990-93 – 41 pacientes

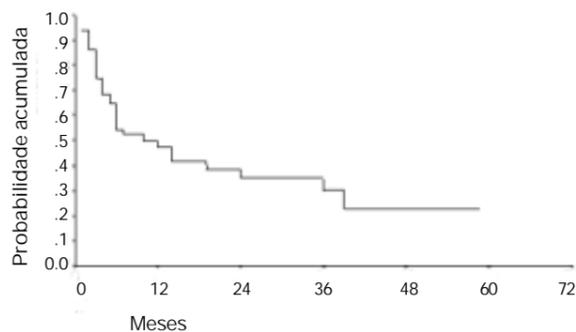


Gráfico 3 – Análise da sobrevida global no grupo tratado entre 1994-99 – 52 pacientes

das modalidades de transplantes de medula óssea ou células tronco periféricas para consolidar a remissão nas leucemias mielóides agudas, mesmo nos casos considerados de bom prognóstico, com o intuito de cura ou de extensão de sobrevida livre de doença.<sup>12-14</sup>

Hoje, a recomendação do Serviço de Hematologia do HCPA para os novos diagnósticos de LMA, exceto a Promielocítica (M3), é o tratamento inicial com quimioterapia de indução através do esquema "7+3" com citarabina 100mg/m<sup>2</sup>/dia em sete dias de infusão contínua, associado à Daunorrubicina na dose de 60mg/m<sup>2</sup>/dia por três dias, seguido de um ciclo de consolidação igual à indução e, posteriormente, dois ciclos de intensificação com 6g/m<sup>2</sup>/dia de Citarabina durante três dias. Ao término do protocolo, os pacientes em remissão, com idade inferior a 50 anos e doador HLA compatível, são encaminhados ao transplante alogênico, e aqueles sem doador ou maiores de 50 anos são submetidos ao transplante autólogo.

Os pacientes com leucemia promielocítica (M3) representam 18% dos nossos diagnósticos de LMA e são tratados com o protocolo AIDA, do grupo italiano GIMEMA.

#### Abstract

We have treated many AML patients in the last twenty years. We followed, between March 1980 and December 1999, 195 patients with ages ranging from 12 to 70 years and presenting "de novo" AML, excluding the M3 subtype. In the eighties, 102 patients are on record: 47 males and 55 females. Among these, 84 received induction chemotherapy with Cytarabine plus Daunorubicin (7+3), resulting in a 51% (43/84) remission rate. The average disease-free and overall survival was 35% at ten months and 13% at 12 months. Forty-one new diagnoses were performed from January 1990 and December 1993, all patients were submitted to the "7+3" chemotherapy protocol and a 66% remission rate was obtained. The disease free and overall survival rates were statistically ( $p < 0.001$ ) higher with 41% of the patients at 7.6 months and 17.5% at 22 months. In 1994 a new protocol was introduced under the guidance of the Brazilian Cooperative Group on Leukemia Studies (GCBEL). It recommended induction with Cytarabine + Idarubicin followed by consolidation and two intensification cycles with high doses of Cytarabine. Between 1994 and 1999, 52 patients were included in this new protocol and the remission rate was 73% ( $p = 0.002$ ). In 50% of these patients disease free survival was about 23.3 months, while the overall survival was 25% at 26 months. Both disease free

survival and overall survival rates in the last period showed statistically significant differences when compared to the previous years. We observed a progressive improvement in remission and survival rates in the last decades, however the prolonged event-free survival stayed below 30%. Our results are similar to the national centers that treat AML and in accordance with the literature data. Rev. bras. hematol. hemoter. 2003;25(1):17-24.

Key words: Acute Myeloid Leukemia; remission rates; disease free survival; overall survival.

#### Referências Bibliográficas

1. Geer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute Myelogenous Leukemia IN: Lee RG, Foerster JL, Paraskevas F, Geer JP, Rodgers GM. Wintrobe's Clinical Hematology Philadelphia, Williams & Wilkins 1999, 10<sup>th</sup> ed. Cap 88:2.272-2.319.
2. Appelbaum FP, Gilliland G, Tallman MS. The Biology and Treatment of Acute Myeloid Leukemia. American Society of Hematology- Education Program Book: 1998, p. 15-43.
3. Appelbaum FPP, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute Myeloid Leukemia. ASH – Education Program Book. 2001:62-86
4. Baudard M, Beauchamp-Nicoud A, Delmer A, Rio B, Blanc CM, Zittoun R, Marie JP. Has the prognosis of adult patients with acute myeloid leukemia improved over years? A single institution experience of 784 consecutive patients over a 16 year. Leukemia 1999; 13:1.481-1.490.
5. Mayer R. Current. Chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. Seminars in Oncol 1987;14(4):384-396.
6. Bandini G, Zuffa E, Rosti R et al. Long-term outcome of adults with acute myelogenous leukemia: results of a prospective, randomized study of chemotherapy with minimal follow-up of 7 years. B J Haematol 1991;77: 486-490.
7. Wiernick PH et al. Cytarabine plus Idarubicin or Daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 1992;79:313-319.
8. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC, Viana MB. Leucemia Mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. Bol Soc Bras Hematol e Hemoter 1995;17:33-39.
9. Pagnano KB, Traína F, Takahashi T, Oliveira GB, Rossini MS, Lorand-Metze I, Vigorito AC, Miranda ECM, Souza CA. Conventional Chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. São Paulo Medical Journal 2000;118:173-178.
10. Fagundes EM. Leucemia Mielóide Aguda no Brasil: Como podemos melhorar nossos resultados de tratamento? Série de Monografias Esc Bras Hematol 2002;9:107-116.
11. Cassileth PA et al. Varying intensity of post-remission therapy in acute myeloid leukemia. Blood 1992;79:1.924-1.930.
12. Rowe JM. Uncertainties in the standard care of acute myelogenous leukemia. Leukemia 2001;15:677-679.
13. Brostrom B et al. Bone marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia in first remission: analysis of prognostic factors. Blood 1985;65(5):1.191-1.196.
14. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. N Engl J Med 1994; 331:896-903.

Recebido: 15/07/2002

Aceito: 20/02/2003