

Artigo / Article

Gemtuzumab Ozogamicina: uma opção no tratamento de Leucemia mielóide aguda CD33+

Gemtuzumab Ozogamicin: an option in the treatment of acute myeloid leukemia CD33+

Celso M. Massumoto¹

Ronald F. Pinheiro²

Edilson D. Pinheiro Júnior²

Otávio C. Baiocchi²

Adelson Alves²

Gemtuzumab Ozogamicina (GO) é um derivado semi-sintético de caliqueamicina, um antibiótico citotóxico ligado a um anticorpo monoclonal direcionado contra antígeno CD33 presente nos mieloblastos leucêmicos. O objetivo deste trabalho é avaliar os efeitos colaterais, remissão e a sobrevida de 11 pacientes com leucemia mielóide aguda que utilizaram GO. A maior toxicidade foi atribuída à mielossupressão, a qual esteve presente em todos os pacientes. Um paciente foi a óbito devido a doença hepática veno-oclusiva. Quatro pacientes utilizaram a droga para tratamento de recaída e dois atingiram remissão parcial. Dois pacientes utilizaram a droga para tratamento de doença refratária e um atingiu remissão completa com 12 meses de sobrevida. GO foi utilizada para consolidação de cinco pacientes. Acreditamos que a droga é segura e pode ser uma opção para pacientes que não toleram os esquemas quimioterápicos tradicionais. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):235-238.

Palavras-chave: Gemtuzumab Ozogamicina; leucemia; tratamento.

Introdução

Leucemia mielóide aguda (LMA) continua sendo uma doença de mal prognóstico, principalmente para pacientes idosos.¹ Não há dados precisos de sua real incidência no Brasil, porém a incidência aproximada é de três casos para 100.000 habitantes/ano na população adulta de outros países.¹ Com o envelhecimento da população brasileira, é esperado um aumento na incidência de LMA entre 60-70 anos de idade. Um dos grandes desafios no tratamento dessa patologia nesse grupo alvo é a toxicidade dos regimes clássicos de tratamento. Estes pacientes costumam apresentar muitas comorbidades, como insuficiên-

cia cardíaca, diabetes, hipertensão arterial, função hepática comprometida, dentre outras.¹ Os regimes quimioterápicos convencionais oferecem taxas de remissão completa da ordem de 40%-65%, e o maior problema reside nas recaídas, que são frequentes.¹ As taxas de remissão após recaída nesses doentes é de aproximadamente 20%-40% e muitos não toleram os esquemas clássicos de salvamento.²

Novas drogas foram aprovadas para o tratamento de LMA, dentre elas o Gemtuzumab Ozogamicina (GO) (Mylotarg®; Wyeth Laboratories, Philadelphia, PA), um anticorpo monoclonal anti-CD 33 covalentemente ligado a um derivado semi-sintético, a caliqueamicina.³ O antígeno

¹MD, PhD, Chefe do Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Santa Paula – Centro de Hemoterapia São Lucas.

Médico do Hospital Sírio Libanês.

²Médico do Serviço de Onco-Hematologia do Hospital Santa Paula – Centro de Hemoterapia São Lucas.

Serviço de Onco-Hematologia – Hospital Santa Paula – Centro de Hemoterapia São Lucas – São Paulo-SP.

Correspondência para: Celso M. Massumoto

Rua Dona Adma Jafet, 91

01308-050 – São Paulo-SP – Brazil

Tel.: (11) 3155-0251 – Fax: (11) 3155-0250

E-mail: cmass@attglobal.net

CD 33 está presente em aproximadamente 90% dos mieloblastos, tornando-se um importante alvo terapêutico.³ A caliqueamicina é um potente antibiótico citotóxico originalmente isolado da *Microspora echinospora ssp.*³ Acredita-se que esse antibiótico se intercala no DNA do mieloblasto, desencadeando o processo de apoptose.³

O GO foi liberado pelo United States Food and Drug Administration (FDA) para pacientes acima de 60 anos com LMA em primeira recaída, que não são candidatos aos esquemas convencionais.³

O objetivo desse trabalho é relatar os resultados de 11 pacientes que fizeram uso de GO para tratamento de LMA, com ênfase nos efeitos colaterais, taxas de remissão e sobrevida.

Casuística e Métodos

Avaliamos 11 pacientes com LMA FAB M1 (um caso), M2 (três casos), M3 (quatro casos), M4 (dois casos) e M5 (um caso). Todos apresentavam CD33+ em >70% da população blástica em imunofenotipagem por citometria de fluxo (aspirado de medula óssea). Oito pacientes eram do sexo masculino e três, do sexo feminino. A mediana da idade foi de 62 anos (intervalo 26-87 anos). Quatro pacientes se encontravam em recidiva de doença, dois eram refratários e cinco utilizaram GO para consolidação. Todos receberam GO na dose de 9 mg/m² no D1 e D14 associados aos esquemas convencionais de tratamento das LMAs (arabinosídeo + antracíclico e ATRA nos casos M 3-FAB).

Foram considerados em remissão completa os pacientes que apresentaram menos que 5% de blastos na medula óssea e hemograma com mais que 1.500 segmentados/mm³ e contagem de plaquetas maior que 100.000/mm³ no vigésimo primeiro dia pós-quimioterapia.

Foram considerados em remissão parcial os pacientes que apresentavam blastos na medula óssea entre 6% e 10% e hemograma com mais que 1.500 segmentados/mm³ e contagem de plaquetas maior que 100.000/mm³ no vigésimo primeiro dia pós-quimioterapia.

Todos os pacientes fizeram pré-medicação com acetaminofem (650-1000 mg) e 50 mg de difenilhidramina, conforme preconizado.³

Resultados

Como principais efeitos colaterais encontramos: mielossupressão com necessidade de antibioticoterapia de largo espectro para tratamento de infecções em todos os pacientes. Foram detectados neutropenia graus III e IV e plaquetopenia graus II e III em 5/11, 6/11, 7/11 e 4/11 pacientes, respectivamente, além da necessidade de uso de fatores de crescimento hematopoético e transfusão de hemoderivados; 5/11 dos pacientes apresentaram tremores e calafrios relacionados à infusão da droga geralmente

na 4ª hora; um paciente referiu dor lombar; um paciente desenvolveu doença hepática veno-oclusiva fatal (VOD). Quatro pacientes utilizaram GO para tratamento de recaída (após quimioterapia convencional). Dentre estes quatro pacientes, dois (FAB M2) atingiram remissão parcial. A sobrevida média foi de 150 dias. Dois pacientes eram refratários a quimioterapia convencional. Destes, um (FAB M5) atingiu RC e está vivo com seguimento de 12 meses. Cinco pacientes utilizaram GO para consolidação (Quatro casos FAB-M3 e um caso FAB M1). Um foi a óbito por VOD (FAB M1) e quatro estão vivos (FAB M3) com seguimento de dois anos, todos em remissão completa (RC) (Tabela 1).

Tabela 1

Classificação FAB, indicação clínica, resposta e sobrevida global dos pacientes que fizeram uso de Gemtuzumab Ozogamicina

Caso	Indicação	Resposta	Sobrevida
FAB M4 63 anos	Recaída pós-QT convencional	Ausência de resposta ao GO	Sobrevida Global após uso de GO: 120 dias
FAB M4 61 anos	Recaída pós-QT convencional	RP pós-GO	Sobrevida Global após uso de GO: 150 dias
FAB M2 46 anos	Recaída pós-QT convencional	RP pós-GO	Sobrevida Global após uso de GO: 180 dias
FAB M2 80 anos	Recaída pós-QT convencional	Ausência de resposta ao GO	Sobrevida Global após uso de GO: 30 dias
FAB M2 90 anos	Refratário a QT convencional	RC pós-GO	Sobrevida Global após uso de GO: 380 dias
FAB M1 63 anos	RC pós-QT convencional	RC (uso para consolidação)	Sobrevida Global após uso de GO: 30 dias
FAB M3 26 anos	RC pós-QT + ATRA	RC (uso para consolidação)	Sobrevida Global após uso de GO: 700 dias
FAB M3 64 anos	RC pós-QT + ATRA	RC (uso para consolidação)	Sobrevida Global após uso de GO: 780 dias
FAB M3 77 anos	RC pós-QT + ATRA	RC (uso para consolidação)	Sobrevida Global após uso de GO: 370 dias
FAB M3 49 anos	RC pós-QT + ATRA	RC (uso para consolidação)	Sobrevida Global após uso de GO: 750 dias

GO = Gemtuzumab Ozogamicina; RC = Remissão completa; RP = Remissão parcial

Discussão

O tratamento de LMA no paciente idoso ainda é desafiador devido à toxicidade dos regimes de indução, que costumam ser mal tolerados por essa faixa etária de pacientes. Diante dessa problemática, Gemtuzumab Ozogamicina, um anticorpo monoclonal anti-CD 33 covalentemente ligado a um antibiótico caliqueamicina, foi lançado como uma alternativa à toxicidade dos esquemas tradicionais, além de apresentar a vantagem de infusão em nível ambulatorial.³

O antígeno CD 33 é expresso em aproximadamente 90% dos mieloblastos, podendo assim funcionar como um importante alvo terapêutico nessa patologia. Foi detectado que os anticorpos ligados a esse antígeno eram rapidamente interiorizados pelo blasto CD33+ e, quando da junção com a caliqueamicina, esta poderia exercer seus efeitos tóxicos sobre a célula blástica.³ Esse antibiótico exerce seu efeito através da quebra da dupla hélice do DNA, levando à apoptose.³ Aproximadamente 50% dos anticorpos são ligados a caliqueamicina, com uma média de seis moléculas para cada anticorpo.³

Como efeitos colaterais de GO, detectamos mielosupressão em 100% de nossos pacientes, porém somente um faleceu em sepse decorrente do estado de neutropenia febril. Outros efeitos colaterais encontrados foram calafrios e tremores relacionados à infusão, principalmente após a quarta hora, e um caso grave de hepatotoxicidade que evoluiu com doença veno-oclusiva do fígado fatal (HVOD).

Estudos apresentam incidência de HVOD de aproximadamente 10% a 30% com letalidade <1%.^{4,5} A realização de transplante de medula previamente à infusão de GO parece ser o fator mais associado ao aumento da incidência de HVOD.⁴

Os pacientes que apresentaram calafrios durante a quarta hora de infusão obtiveram resposta imediata ao uso de solução decimal de meperidina. Deve-se lembrar que, se o paciente apresentar leucometria superior a 30.000/mm³, hidroxúria deve ser feita como pré-tratamento para se evitar síndrome de lise tumoral.³ Nenhum dos pacientes apresentados desenvolveu síndrome de lise tumoral.

Em estudos de Fase II, 142 pacientes foram avaliados quanto à tolerabilidade da medicação.⁶ Os sintomas mais comuns relacionados à infusão foram febre, calafrios e hipotensão, que ocorreram mesmo a despeito de pré-medicação com acetaminofem e anti-histamínico. A incidência de hipotensão grau 3-4 foi de 5% e todos resolveram após infusão de volume. Três pacientes apresentaram hipóxia, que resolveu após oxigenioterapia, e foram descritos quatro casos de síndrome de lise tumoral. Quarenta e cinco pacientes (31%) apresentaram hepatotoxicidade grau 3 ou 4, e a maioria dessas anormalidades foi transitória e reversível. Um paciente morreu de insuficiência hepática associada a doença veno-oclusiva. Os níveis

de toxicidade hematológica, mortalidade relacionada ao tratamento e sangramento nesses pacientes foram similares aos apresentados aos tratamentos convencionais.⁶

Quanto ao nível de remissão, GO é capaz de apresentar resposta em torno de 30% dos pacientes idosos refratários aos esquemas convencionais.^{3,6}

Nossos resultados apresentaram remissão parcial em 2/4 pacientes que utilizaram a droga para tratamento de recaída. A sobrevida média destes dois pacientes foi de 150 dias. Dos dois pacientes que utilizaram a droga para tratamento de doença refratária, um atingiu remissão completa morfológica e se encontra atualmente com 12 meses de seguimento ambulatorial, clinicamente bem e sem dependência de terapêutica transfusional.

O tempo de remissão induzido por GO, em média, tem se mantido de 6,8 meses,³ sendo difícil a comparação com os esquemas tradicionais, pois são doentes refratários e ainda não existem estudos randomizados sobre o assunto.

Utilizamos GO em cinco pacientes (quatro casos FAB-M3/ um caso FAB-M1) que se encontravam em remissão no sentido de consolidá-los. Estey e colaboradores⁷ trataram 19 pacientes com leucemia promielocítica aguda (LPA) adicionando GO aos esquemas convencionais de consolidação. A droga foi considerada segura no tratamento das LPAs e sua administração pôde ser repetida por várias vezes. Acredita-se que também possa ser utilizada no tratamento da doença residual mínima.⁷

GO também tem sido utilizado no tratamento de LPA refratária aos esquemas tradicionais. Tafuri e colaboradores⁸ utilizaram GO em um paciente com leucemia promielocítica aguda refratária ao ácido trans-retinóico e a trióxido de arsênico. Após um segundo ciclo de GO, o paciente atingiu remissão completa morfológica e molecular.

Conclusão

Obtivemos apenas uma complicação fatal e o nível de resposta apresentada pelos pacientes foi significativo. Acreditamos que o uso de anticorpos monoclonais ganha espaço diante de tratamentos convencionais, principalmente devido à possibilidade de administração ao nível ambulatorial, priorizando assim a qualidade de vida dos pacientes idosos. Gemtuzumab Ozogamicina deve ser considerada como mais uma opção terapêutica para tratamento de leucemia mielóide aguda em idosos.

Abstracts

Gemtuzumab Ozogamicin consists of a semisynthetic derivative of calicheamicin, a cytotoxic antibiotic linked to a recombinant monoclonal antibody directed against the CD33 antigen present on leukemic myeloblasts. The aim of this report is to evaluate the

side effects, remission and survival of 11 patients with acute myeloid leukemia that took Gemtuzumab Ozogamicin. The major toxicity was myelosuppression that was seen in all the patients. One patient died due to hepatic veno-occlusive disease. Four patients used the drug for relapse and two achieved partial remission. Two patients used the drug for refractory disease and one achieved complete remission with 12 months survival. Gemtuzumab Ozogamicin was also used for the consolidation therapy of 5 patients. We believe that Gemtuzumab Ozogamicin is safe and is an alternative for patients that do not respond to conventional therapy. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(4):235-238.

Key words: Gemtuzumab Ozogamicin; leukemia; therapy.

Referências Bibliográficas

1. Ruutu T, Koivunen E, Nousiainen T et al. Oral treatment of acute myeloid leukemia with etoposide, thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a prospective randomised comparison with intravenous cytarabine, idarubicin, and thioguanine in the second and third treatment cycle. Eur J Haematol 2004;72:38-44.
2. Ruut T, Almqvist A, Hallmam H et al. Oral induction and consolidation of acute myeloid leukemia with etoposide, 6-thioguanine, and idarubicin (ETI) in elderly patients: a randomized comparison with 5 day TAD. Leukemia 1994;8(1):11-15.
3. Bross PF, Beitiz J, Chen G et al. Approval Summary: Gemtuzumab Ozogamicin in relapsed acute myeloid leukemia. Report from FDA. Clinical Cancer Research 2001;7:1.490-96.
4. Tack DK, Letendre L, Kamath PS et al. Development of hepatic veno-occlusive disease after Mylotarg® infusion for relapsed acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant 2001;28(9):895-7.
5. Langston AA, Feinstein B, Hutcherson D et al. Non-fatal veno-occlusive disease in non-transplant patients after treatment of relapsed AML with Mylotarg®. American Society of Hematology 43rd Annual Meeting and Exposition, 2001, Dec 7-11, Abstract [4510].
6. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA et al. Efficacy and safety of Gemtuzumab Ozogamicin in patients with CD33 positive acute myeloid leukemia in first relapse. J Clin Oncol 2001;19(13):3.244-54.
7. Estey EH, Giles FJ, Beran M et al. Experience with Gemtuzumab Ozogamicin (Mylotarg®) and all-trans retinoic acid in untreated acute promyelocytic leukemia. Blood 2002;99(11):4.222-24.
8. Tafuri A, Mandelli F, Lo Coco F. Prolonged molecular remission in advanced acute promyelocytic leukemia after treatment with Gemtuzumab Ozogamicin. Br J Haematol 2001;115(1):63-5.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 14/04/2004

Aceito após modificações: 25/10/2004