

Artigo / Article

## Perspectivas para a leucemia mielóide aguda na infância após a observação de um grupo de pacientes tratados convencionalmente

### *Pediatric acute myeloid leukemia outcomes after conventional treatment*

Maria Aparecida Zanichelli<sup>1</sup>Lilian Maria Cristófan<sup>2</sup>Maria Tereza A. Almeida<sup>2</sup>Paulo T. Maluf Júnior<sup>3</sup>Vicente Odone Filho<sup>4</sup>

O tratamento atual das leucemias mielóides agudas (LMA) obedece principalmente aos seguintes critérios: precisa caracterização clínica e biológica, adequada e agressiva quimioterapia, intensa terapia de suporte e possível indicação precoce de transplante de medula óssea. Neste artigo, envolvendo crianças tratadas entre 1986 e 1996, são apresentados os resultados passíveis de obtenção com tratamento quimioterápico convencional e discutidas as bases de implantação de um programa terapêutico moderno e de maior eficácia. Quarenta e três pacientes com LMA "de novo", idades entre 6 meses e 14,5 anos, foram tratados conforme programa terapêutico que incluiu indução e consolidação com quatro drogas: DAUNO, ARA-C, VCR e DEXA e 60 semanas de manutenção com os seguintes ciclos administrados seqüencialmente: ARA-C & ASP, CICLO & ETO, DAUNO (6-TG) & ARA-C & VCR & DEXA e 6-TG & ARA-C & VCR & DEXA. Profilaxia de envolvimento de SNC com ARA-C por via intratecal. Nenhuma criança foi submetida a transplante de medula óssea em primeira instância. 38/43 (84%) crianças alcançaram remissão completa e a sobrevida livre de eventos estimada para três anos foi de  $24 \pm 7\%$ . A importância da discriminação das LMA em grupos de risco, que levem em consideração particularmente os achados citogenéticos, além de novas modalidades de abordagem terapêutica, é discutida, destacando-se a importância atual dos transplantes alogênicos de medula óssea. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(4):246-252.

**Palavras-chave:** Leucemia mielóide aguda; idade pediátrica; tratamento convencional; transplantes alogênicos de medula óssea.

### Introdução

Poucas áreas da Medicina evoluíram tanto, em tão curto espaço de tempo, quanto a Oncologia Pediátrica.<sup>1</sup> Esse fantástico progresso coincidiu com o início da moderna era da quimioterapia, a qual pode ser marcada com a publicação pioneira de Farber,<sup>2</sup> em 1948, apresentando as primeiras remissões transitórias em leucemias com o emprego da aminopterin, antagonista do ácido fólico substituído depois na prática clínica pelo methotrexate, até hoje ainda tão am-

plamente utilizado.<sup>3</sup> Em algumas moléstias, como as leucemias linfocíticas agudas<sup>4</sup> e os tumores de Wilms,<sup>5</sup> a principal preocupação atual reside em pelo menos manter os bons resultados já alcançados, às custas de uma toxicidade cada vez mais limitada. Para outras, nas quais as leucemias mielocíticas agudas (LMA) podem ser incluídas, o objetivo fundamental é aprimorar os resultados ainda limitados, ainda que às custas de uma toxicidade expressiva.

Os transplantes alogênicos de medula óssea (TMO Alo) representam um elemento primordial desse aprimoramento

<sup>1</sup>Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP (FMUSP); Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP.

<sup>2</sup>Assistente doutora da Unidade de Oncologia, Departamento de Pediatria da FMUSP.

<sup>3</sup>Professor livre-docente do Departamento de Pediatria da FMUSP.

<sup>4</sup>Professor associado do Departamento de Pediatria da FMUSP; Chefe da Unidade de Oncologia.

**Correspondência:** Maria Aparecida Zanichelli  
Serviço de Hematologia – Hospital Brigadeiro  
Av. Brigadeiro Luís Antônio, 2651  
01401-000 – São Paulo, SP – Brasil  
E-mail: odone@uol.com.br

dirigido às leucemias mielocíticas agudas.<sup>7,8,9</sup> É incontestável seu benefício potencial nesse grupo de moléstias, mesmo que as informações disponíveis possam não ser fundamentadas em estudos de comparação cartesiana, dentro do melhor rigor analítico<sup>7</sup>; razões de cunho ético impedem, por exemplo, que se estude aleatoriamente o valor do recurso transplante alogênico, qual seja, avaliando-o em comparação a tratamentos convencionais, em uma população previamente reconhecida como tendo doadores relacionados HLA-compatíveis.

Neste artigo é apresentada uma série de crianças portadoras de LMA, tratadas no Departamento de Pediatria da FMUSP e no Hospital Brigadeiro, São Paulo, SP, entre 1986 e 1996, com recursos protocolados que não incluíram transplante alogênico de medula óssea. Seu resultado representa o que, em essência, o tratamento convencional pode almejar nessas condições, e oferece a necessária base de reflexões para que a implantação agressiva de novas modalidades terapêuticas, como os transplantes alogênicos, seja efetivada.

### Casística e métodos

Quarenta e três crianças, 20 do sexo masculino e 23 do sexo feminino, com idades variando entre 6 meses e 14,5 anos (mediana: 4 anos), portadoras de LMA de novo, foram admitidas de modo consecutivo ao protocolo institucional denominado LNLA-II-86 (Tabela 1) e prospectivamente acompanhadas.

A caracterização de diagnóstico e classificação de subtipos de leucemia conforme o sistema Francês - Americano - Britânico (FAB<sup>10</sup>) foi realizada através de análise morfológica processada por, pelo menos, quatro observadores e reações citoquímicas, complementadas com estudos citoquímicos<sup>11</sup> (reações utilizadas: PAS, peroxidase, *Sudan black*, cloroacetato e alfa-naftil esterase) e imunofenotípicos com anticorpos monoclonais,<sup>12</sup> através de imunofluorescência indireta (o seguinte painel foi empregado: CD13, CD14, CD33, CD41, aMPO, como marcadores de linhagem mielóide, CD61 como marcador plaquetário, e CD3, CD7, CD10, CD19, CD22 e HLA-DR como marcadores linfóides). Estudos citogenéticos não foram regularmente obtidos.

Análises sistemáticas ao diagnóstico incluíram: perfil bioquímico e de coagulação, eletroforese e imuno-eletroforese de proteínas plasmáticas, sorologia para hepatite A, B e C, citomegalovírus e HIV, análise líquórica, sedimento urinário, protoparasitológico, radiografia torácica, eletro e ecocardiograma.

Os resultados foram analisados, quanto à sobrevida total (ST) e livre de eventos (SLE), empregando-se o método de Kaplan-Meier,<sup>13</sup> a comparação entre os grupos sendo processada através dos testes de *log-rank* e exato de Fisher.<sup>14,15</sup> Adotou-se o nível de significância de 5% e o programa SAS (Statistical Analysis System) foi utilizado na execução das análises estatísticas.

Tabela 1  
Protocolo LNLA-II-86

Fases & ciclos	Drogas	Doses (mg/m <sup>2</sup> )	Administração	Dias
Indução & consolidação	DAUNO	30	Ev	1 - 3
	ARA-C	100	ev contínua	1 - 7
	VCR	1,5 (máximo 2)	Ev	1 e 8
	DEXA	12	Ev	1 - 7
Manutenção*	Ciclo 1			
	ARA-C	1.500	ev, em 3 horas, a cada 12 horas, x 6	1 - 3
	L-ASP	7.000 U**	im, 6 horas após último ARA-C	3
	Ciclo 2			
	CICLO	250	ev ou vo	1 - 4
	ETO	250	Ev	5 - 7
	Ciclo 3			
	DAUNO***	45	Ev	1
	ARA-C	75	Sc	1 - 7
	VCR	1,5 (máximo 2)	Ev	1 e 8
DEXA	12	Vo	1 - 7	
Ciclo 4				
6-TG	100	Vo	1 - 7	
ARA-C	75	Sc	1 - 7	
VCR	1,5 (máximo 2)	Ev	1 e 8	
DEXA	12	Vo	1 - 7	
Medicação intratecal	ARA-C	50	lt	****

DAUNO: daunomicina; ARA-C: arabinosil-citosina; VCR: vincristina; DEXA: dexametasona; CICLO: ciclofosfamida; ETO: etoposide; 6-TG: 6-tioguanina; ev: endovenoso; im: intramuscular; vo: oral; sc: subcutâneo. \*) módulos seqüenciais, durante 60 semanas; \*\*) dose fixa; \*\*\*) após 4 ciclos de manutenção, substituir por 6-TG; \*\*\*\*) a cada 4 semanas na indução e a cada 6 semanas na manutenção, em sendo o sistema nervoso central (SNC) livre de envolvimento; semanalmente até que duas amostras líquóricas consecutivas fossem normais, e a cada 4 semanas na manutenção, caso o SNC fosse comprometido ao diagnóstico

<sup>2</sup>Administração dos ciclos de quimioterapia à máxima tolerância (ver resultados e discussão)

### Resultados

A celularidade inicial das 43 crianças incluídas no estudo variava de 1.900 a 520.000/mm<sup>3</sup> (média: 71.409/mm<sup>3</sup>, desvio padrão: 104.698), sendo superior a 100.000/mm<sup>3</sup> em 11/43 (25,5%); 10/43 (23%) crianças apresentavam comprometimento líquórico inicial.

A distribuição conforme os subtipos da classificação FAB revelava predomínio dos subtipos M1 e M4, assim quantificados: 2/43 (4,5%) M1, 14/43 (32,5%) M2, 6/43 (14%) M3, 11/43 (25,5%) M4, 9/43 (21%) M5, 12/43 (2,5%) M7. 32/43

(74%) crianças foram estudadas imunofenotipicamente, corroborando a análise morfológica realizada; 3/43 (7%) crianças foram refratárias ao esquema indutório protocolar e a esquemas alternativos oferecidos; 4/43 (9%) faleceram durante o processo indutório em função de intercorrências infecciosas, com medulas aplásicas; 38/43 (84%) crianças alcançaram remissão clínica completa (RCC).

21/38 (55%) crianças que alcançaram RCC apresentaram recidivas, em especial comprometendo isoladamente a medula óssea (14/21, 67%), a medula óssea e o SNC (5/21, 24%) ou isoladamente o SNC (2/21, 9%). Nenhuma das crianças sobreviventes pós-indução de remissão foi acompanhada por período inferior a dois anos. Todavia, 6/36 (17%) das crianças em RCC recidivaram entre o 24º e o 36º mês após havê-la alcançado.

A principal causa de óbito das crianças em remissão foi infecção associada a granulocitopenia, verificada em 4/38 (13%) crianças; um desses episódios ocorreu após a fase de consolidação (Tabela 1); todos os demais foram subsequentes à administração do ciclo número 1 do esquema mantenedor, constando de ARA-C em doses elevadas, com ASP (Tabela 1).

A SLE e ST constatadas para toda a série foram respectivamente de 24 ± 7% (Figura 1) e total de 34 ± 7% (Figura 2) aos três anos de observação. Em três crianças pós-recidiva foram empregados transplantes de medula óssea pós-reindução, 1/3 autólogo e 2/3 alogênicos, a partir de irmãos relacionados.

Os seguintes potenciais fatores de prognóstico foram analisados: idade, sexo, presença de doença extramedular, contagem leucocitária à apresentação, subtipos da classifi-

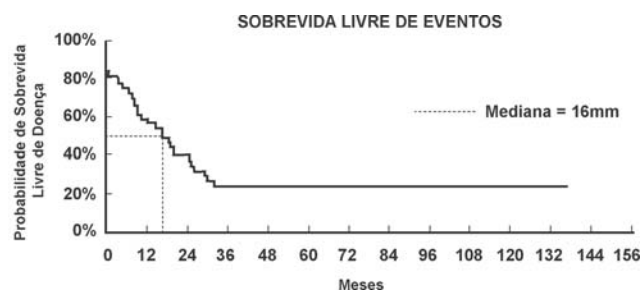


Figura 1. SLE

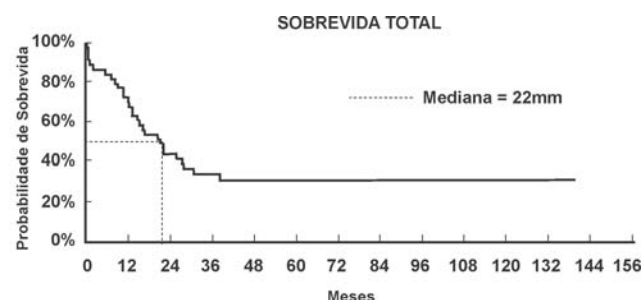


Figura 2. ST

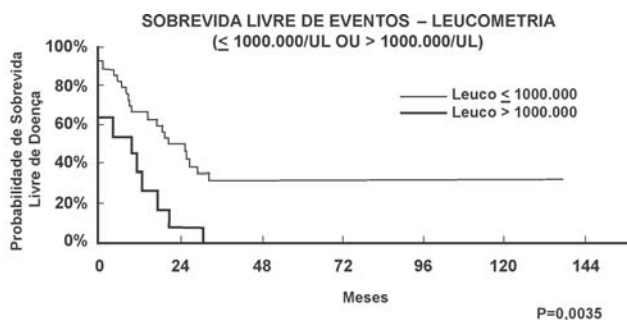


Figura 3. SLE conforme a leucometria

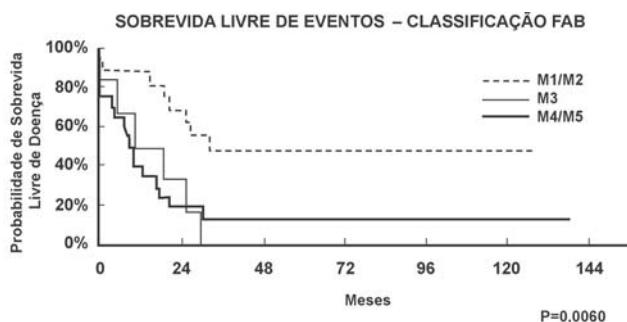


Figura 4. SLE conforme a classificação FAB

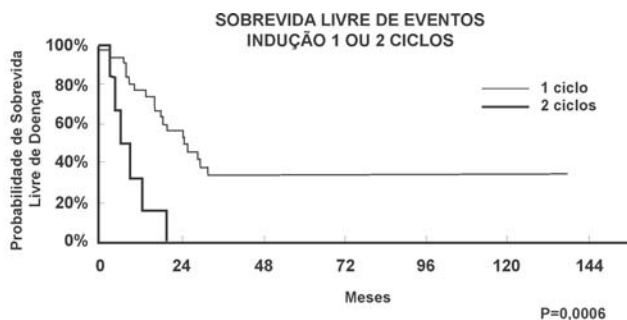


Figura 5. SLE conforme a remissão completa seja alcançada com 1 ou 2 ciclos indutórios

cação FAB, número de ciclos indutórios para que a RCC fosse alcançada e intensidade da quimioterapia mantenedora (caracterizada através da relação entre o tempo de fato constatado para administração dos ciclos correspondentes, tentativamente realizada à máxima tolerância da criança, e o tempo teoricamente previsto para tal, em protocolo); desses, apenas foram univariadamente relevantes a contagem leucocitária (Figura 3), a classificação FAB (Figura 4) e o número de ciclos necessários à obtenção da RCC (Figura 5).

### Discussão

A intensificação do tratamento oferecido às crianças portadoras de LMA, junto com o aprimoramento do tratamento de suporte, tem permitido uma crescente melhoria no prognóstico dessa modalidade de leucemia aguda,<sup>6</sup> ainda

extremamente distante do que é alcançado para as leucemias de tipo linfocítico agudo<sup>4</sup>; dessa forma, das crianças com LMA tratadas exclusivamente com quimioterapia, 70%-85% alcançam RCC, e 30%-45% sobrevivem livres de eventos,<sup>6</sup> índices esses não necessariamente diferentes dos apresentados nesta série de crianças tratadas conforme o protocolo LNLA-II-86. É essa, portanto, a possibilidade concreta de sobrevida e eventual cura que os recursos convencionais de tratamento podem oferecer, os quais devem obedecer a algumas premissas solidamente reconhecidas, todas também integrantes do protocolo LNLA-II-86.

Assim sendo, os ensaios clínicos demonstram, de maneira incontestável, a superioridade do emprego de mais de um agente antineoplásico à indução, em comparação com a monoquimioterapia, e da agressividade indutória conduzindo à rápida hipoplasia medular, para que melhores resultados sejam alcançados.<sup>7,8,16,17</sup> Da mesma forma, reconhece-se na ARA-C e nas antraciclina os mais eficientes agentes quimioterápicos nessa fase,<sup>6,17</sup> via de regra empregados em esquemas seqüenciais respectivos de sete (continuamente ou em duas doses divididas ao dia) e três dias. A antraciclina de escolha para uso indutório associado à ARA-C, conforme demonstrado em estudo comparativo à adriamicina, é a DAUNO.<sup>17</sup>

As vantagens potenciais do tratamento pós-indutório não foram sempre aceitas de maneira universal. Reconhece-se atualmente, todavia, que mais de 90% dos pacientes induzidos com sucesso recidivam em 7 - 8 meses na ausência de tratamento pós-indutório.<sup>6</sup> As estratégias de tratamento pós-indutório incluem o uso puro e simples de esquemas mantenedores, determinantes de mielossupressão de menor relevância quando comparada à indução, que não demonstraram efetividade,<sup>18</sup> o uso de esquemas de consolidação, nos quais as drogas e doses empregadas para a indução são repetidas e o uso de esquemas de intensificação, composto por agentes diferentes dos indutórios, em doses mielossupressivas. Esses dois últimos esquemas, oferecidos em bases agressivas, demonstram claras vantagens. Torna-se evidente, por exemplo, que pacientes que os recebem essencialmente não apresentam recidivas até que todo o tratamento quimioterápico seja suspenso. Em contraste, com o uso exclusivo de esquemas de manutenção, como acima referido, as recidivas tendem a ocorrer precocemente, logo após a indução inicial.<sup>18</sup> Destaca-se nesse contexto o emprego de doses elevadas de ARA-C, com ou sem o uso associado de ASP<sup>8,19</sup> que isoladamente se revelara capaz de induzir remissões em uma parcela considerável de crianças que não respondera ao emprego de doses convencionais de ARA-C.<sup>20</sup>

A estratégia de emprego de drogas de resistência não-cruzada, em grupos seqüenciais, após ser alcançada a RCC, como intuito de expor células leucêmicas resistentes ao maior número possível de agentes efetivos, é igualmente explorada em inúmeros estudos.<sup>21,22</sup> A comparação de dois desses estudos pediátricos, o protocolo AML-83<sup>21</sup> do St. Jude

Children's Research Hospital e o protocolo BFM-83<sup>22</sup> do grupo alemão BFM, semelhantes enquanto intensivos e incluindo drogas análogas como epipodofilotoxinas e não empregando ARA-C em doses elevadas, oferece interessantes e contrastantes resultados: enquanto o primeiro não foi capaz de determinar um aumento relevante na taxa de sobrevida livre de eventos em comparação a programas anteriores, o estudo alemão apontava o elevado índice de 46% em seis anos. Independentemente de eventuais análises indevidas intervenientes (no estudo alemão um grupo potencialmente relevante de crianças que faleciam precocemente era censurado na avaliação), esse estudo incorporava duas drogas classicamente utilizadas para leucemias de tipo linfóide, a VCR e a prednisona. Se considerarmos que um subgrupo específico de pacientes com LMA expressem características linfóides e responda pobremente a tratamentos mielóide-dirigidos,<sup>23</sup> pode aí residir a razão fundamental da diferença encontrada. Saliente-se estar essa estratégia incorporada ao protocolo LNLA-II-86 (Tabela 1).

Outras estratégias visando a modulação das doses de agentes quimioterápicos oferecidas às crianças, em comparação a doses fixas,<sup>6</sup> e o próprio uso de esquemas mantenedores prolongados pós-tratamentos de intensificação,<sup>19</sup> não oferecem resultados de validade clínica consistente. Apesar disso, o protocolo LNLA-II-86 (tabela 1) incluía um esquema mantenedor com essas características não sendo, do modo como aplicado, passível de oferecer contribuições à resolução da questão.

O emprego de esquemas profiláticos visando prevenir o envolvimento do sistema nervoso central, que isoladamente pode ocorrer em aproximadamente 20% das crianças que não recebem nenhum tratamento prévio dirigido a esse território,<sup>24</sup> com drogas intratecais apenas ou em associação à radioterapia, embora previna recidivas neurológicas,<sup>24</sup> não determina conspicuamente sobrevidas mais prolongadas, com raras exceções.<sup>25</sup> Além disso, independentemente do tratamento oferecido, a presença de envolvimento inicial de sistema nervoso central não parece afetar de modo adverso quer a indução, quer a própria sobrevida.<sup>26</sup>

A inclusão dos TMO Alo entre os recursos terapêuticos disponíveis contra as LMA acarretou, de fato, um incremento na sobrevida de seus portadores, representando também a única chance real de cura para aqueles que recidivam. Cerca de 50% dos portadores de LMA, transplantados alogenicamente em 1ª remissão, a partir de um irmão doador HLA-compatível, sobrevivem prolongadamente.<sup>27</sup> Saliente-se que a transposição dessa expectativa para transplantes alogênicos com doadores relacionados de parcial compatibilidade ou não-relacionados não tem o devido suporte de resultados de estudos disponibilizados na literatura médica.<sup>28</sup>

Todavia, a realização de estudos de fato adequados, que visem a comparação entre modalidades de transplante de medula óssea, alogênico e autólogo, e o tratamento quimioterápico convencional nas LMA, qual seja, envolvendo a



distribuição aleatória entre esses três grupos de uma população com doadores HLA-compatíveis relacionados reconhecidos, após ser alcançada a remissão completa inicial, esbarra em dificuldades éticas virtualmente intransponíveis.<sup>7</sup>

Essa dificuldade analítica pode ser parcialmente transposta com a inclusão de números expressivos de pacientes alocados a cada um dos grupos estudados, "randomizando-se-os biologicamente", conforme o encontro de irmãos doadores HLA-compatíveis, e obedecendo aos critérios regulares de distribuição em grupos de análise para os demais. A aplicação desse recurso continua determinando resultados que favorecem a superioridade do grupo alogênico.<sup>7,8,9</sup>

No entanto, a realidade brasileira obriga a procura de programas alternativos aos TMO Alo: estimando-se em cerca de 2.300 crianças (até 18 anos de idade) o número de casos novos anuais de leucemia aguda pediátrica em nosso país, dos quais 20% (cerca de 450) correspondem à variedade mielóide,<sup>29</sup> e considerando-se que pelo menos metade deles tivesse uma indicação formal daquela modalidade terapêutica, parte considerável – próxima a 50% – da capacidade atual do país em oferecer TMO Alo estaria comprometida apenas com esta moléstia e nesta faixa etária, na qual ocorre a sua mais reduzida representação.

Assim sendo, as seguintes outras modalidades terapêuticas devem ser consideradas na elaboração de programas de tratamento destinados às LMA pediátricas:

1) *Transplantes autólogos de medula óssea*: enquanto a grande dificuldade para a realização dos TMO Alo reside no encontro de doadores HLA compatíveis, a limitação de fontes de células-tronco sem contaminação neoplásica é o empecilho maior para a realização de transplantes autólogos, embora técnicas de *purging* (retirada *ex-vivo* ou *in-vivo* de células neoplásicas, via de regra empregando anticorpos monoclonais ou agentes antineoplásicos) não incrementem necessariamente os resultados obtidos com essa metodologia.<sup>30</sup> Além disso, a comparação quer com TMO Alo, quer com quimioterapia convencional, não os torna recomendáveis, pelo menos em termos genéricos, para situações de 1ª RCC.<sup>7,8</sup>

2) *Transplantes não-ablativos*: o reconhecido preceito de que os efeitos imunológicos associados a TMO Alo, fundamentalmente constatados em LMA e leucemia mielocítica crônica (reações enxerto *versus* leucemia acompanhando reações enxerto *versus* hospedeiro), podem ter relevância maior que a própria mielossupressão ablativa induzida pela quimioterapia mieloablativa,<sup>31</sup> constitui o fundamento básico dos transplantes alogênicos de medula óssea com regimes de condicionamento de intensidade reduzida.<sup>32</sup> Além do efeito em si, é considerável a menor toxicidade associada ao procedimento, permitindo sua aplicação em situações clínicas nas quais a indicação de programas de fato mieloablativos seria inviabilizada pela toxicidade potencial associada. Embora a maior experiência acumulada com o método seja ainda

em adultos, apontando para uma possível similaridade de resultados entre as duas modalidades,<sup>33</sup> o emprego em idade pediátrica é promissor.<sup>34</sup>

3) *Imunomodulação*: um elenco crescente de recursos imunomodulatórios tem sido empregado cada vez com maior frequência no tratamento das LMA. Dois exemplos práticos desse emprego são encontrados na utilização de anti-CD33 e IL-2. O anti-CD33, anticorpo dirigido a antígeno habitual das LMA, é empregado de modo seguro e bem tolerado em crianças com LMA,<sup>34,35</sup> mesmo naquelas submetidas a transplantes alogênicos de intensidade reduzida,<sup>34</sup> induzindo respostas em cerca de 30% das crianças com doença recidivada e/ou refratária.<sup>35</sup> Em criança portadora de leucemia linfocítica aguda, com expressão anômala de CD33, recidivada após transplante alogênico de medula óssea, demonstrou-se sua capacidade em reinduzir quimerismo completo,<sup>36</sup> reforçando o elenco de suas potenciais indicações. Já a IL-2 é um dos efetores do efeito enxerto *versus* leucemia, aumentando a atividade citotóxica endógena através da geração de *killer-cells* ativadas,<sup>37</sup> assim reduzindo a probabilidade de recidivas em crianças leucêmicas após TMO Alo quando não há a ocorrência de reações enxerto *versus* hospedeiro agudas.<sup>38</sup> Seu emprego pós-quimioterapia convencional, com a mesma finalidade, também tem sido preconizado<sup>39</sup> e foi, em protocolos de tratamento de LMA utilizados no Departamento de Pediatria da FMUSP após o encerramento do protocolo LNLA-II-86, incorporado.

4) *Novas drogas*: embora o recente desenvolvimento de novos agentes tenha sido bastante reduzido, há que ser destacada a introdução da droga 2-clorodeoxiadenosina (2-CDA), passível de induzir respostas completas e parciais em 59% de crianças com LMA recidivada ou refratária<sup>40</sup> e em 60% de crianças virgens de tratamento, quando oferecida como "janela terapêutica", pré-tratamento convencional.<sup>41</sup> Seu impacto tem sido estudado em programa cooperativo brasileiro, associado ao St. Jude Children's Research Hospital (na qual inclusive foi desenvolvida), revelando-se extremamente promissora, sendo previsível sua futura importância no tratamento atualizado das LMA.<sup>42</sup> Destaque-se também o emprego de citocinas como o G-CSF (fator estimulante de colônias de granulócitos), não apenas no sentido de abreviar os períodos de neutropenia pós-quimioterapia, assim reduzindo a morbidade do tratamento quimioterápico oferecido, mas também sincronizando as células neoplásicas e tornando-as mais suscetíveis à ação de agentes fase-específicos, como o ARA-C.<sup>43</sup>

5) *Discriminação efetiva de grupos de risco, levando em conta particularmente a citogenética*.<sup>44</sup> Neste estudo, no qual a avaliação citogenética não foi sistematicamente realizada, apenas foram univariadamente relevantes a contagem leucocitária, a classificação FAB e o número de ciclos necessários à obtenção da RCC. A ausência de planejamento

terapêutico que leve em consideração aquele fator impede, por exemplo, que se considere a reconhecida interferência positiva da associação LMA/síndrome de Down<sup>8</sup> e as particulares características das LMA M3 (variedade promielocítica aguda) com a presença da t(15;17), que não apenas se beneficiam tremendamente de tratamentos indutores de diferenciação<sup>45</sup> inclusive porque minimizam a coagulopatia induzida pela quimioterapia convencional, responsável por considerável mortalidade indutória.<sup>44</sup> Aliás, apesar de inferências estatísticas adequadas não poderem ser feitas, deve-se destacar o encontro, nesta série, de 6/43 (14%) crianças com LMA M3, 5/6 com idade superior a 2 anos, faixa etária na qual o encontro habitual dessa variedade situa-se em 5%.<sup>46</sup> A definição cada vez mais precisa de fatores de risco associados ao diagnóstico das LMA (principais fatores preditivos de prognóstico nas LMA = favoráveis: presença de síndrome de Down, da t(15;17), inv(16) e resposta precoce; não favoráveis: secundarismo, associação com doenças genéticas como a anemia de Fanconi, a síndrome de Kostmann e a síndrome de Shwachmann-Diamond, celularidade superior a 200.000/mm<sup>3</sup>, presença de del(7), 7q-, presença de cariótipos complexos, de FLT3 ITD e falha indutória)<sup>47</sup> certamente conduzirá, gradativamente, à desejável individualização terapêutica.

Em resumo, o tratamento moderno das LMA assenta-se em um tripé constituído por sólida estrutura clínica, capaz de suportar a agressividade requerida para o êxito dos esquemas oferecidos, por uma base laboratorial capaz de discriminar os reconhecidos grupos de risco e identificar, ou contribuir à identificação, de novos fatores de prognóstico de relevância, sempre intimamente associados à eficácia dos programas empregados e pela disponibilização de recursos terapêuticos não-convencionais, cartesianamente comparados a esquemas clássicos.

### Abstract

*Modern treatment of acute myeloid leukemias follows well defined guidelines: precise clinical and biological characterization, adequate aggressive chemotherapy, intensive supportive care and eventual early indication of bone marrow transplantation. In this report we present the best results obtained with conventional chemotherapy delivered to a group of pediatric patients between 1986 and 1996 and discuss the strategies for contemporary and more efficient regimens. Forty-three patients with "de novo" acute myeloid leukemias with ages between 6 months and 14.5 years, were treated with a 4-drug induction and consolidation program: AUNO, ARA-C, VCR and DEXA, followed by 60 weeks of maintenance with sequential cycles of ARAC & ASP, CICLO & ETO, DAUNO (6-TG) & ARA-C & VCR & DEXA and 6-TG & ARA-C & VCR & DEXA. CNS prophylaxis with intrathecal ARA-C was undertaken. No child underwent bone marrow transplantation in first remission. A total of 38/43 (84%) children achieved complete remission and event-free survival at 3 years was estimated at 24 ± 7%. The importance of discriminating AML in risk groups with particular attention paid to cytogenetic criteria and new modalities of treatment are discussed. The current relevance of bone marrow transplantations is*

*emphasized. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(4):246-252.*

**Key words:** *Acute myeloid leukemia; pediatric age; conventional treatment; allogeneic bone marrow transplantation.*

### Agradecimentos

Nossos sinceros agradecimentos aos Laboratórios do Instituto da Criança e Central do Hospital das Clínicas da FMUSP, Laboratório de Citologia do Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro, Laboratório da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, em especial à Professora Mihoko Yamamoto e Sra. Mariza K. Umetsu, responsável pela Biblioteca do Instituto da Criança, pela inestimável colaboração prestada à realização deste estudo.

### Referências Bibliográficas

1. Parker SL, Tong T, Bolden S, *et al.* Cancer statistics 1996. *CA Cancer J Clin* 1996;46:5-27.
2. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, *et al.* Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist 4-aminopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* 1948; 28:787-93.
3. Balis FM, Holcenberg JS, Poplack DG. General principles of chemotherapy. In: Pizzo PA & Poplack DG, eds. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.215-72.
4. Brandalise S, Odone Filho V, Pereira WV, *et al.* Treatment results of three consecutive Brazilian cooperative childhood ALL protocols: GBTLI-80, GBTLI-82 and GBTLI-85. *Leukemia* 1993; 7(Supl. 2):S142-S145.
5. de Camargo B, Franco EL (for the Brazilian Wilms' Tumor Study Group). A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. *Cancer* 1994;73:3.081-6.
6. Hurwitz CA, Mounce KG, Grier HE. Treatment of patients with acute myelogenous leukemia: review of clinical trials of the past decade. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17:185-97.
7. Woods WG, Neudorf S, Gold S, *et al.* A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission. *Blood* 2001;97:56-62.
8. Ravindranath Y, Chang M, Steuber CP, *et al.* Pediatric Oncology Group (POG) studies of acute myeloid leukemia (AML): a review of four consecutive childhood AML trial conducted between 1981 and 2000. *Leukemia* 2005;19:2.101-16.
9. Entz-Werle N, Suci S, van der Werff Ten Bosch J *et al.* Results of 58872 and 58921 trials in acute myeloblastic leukemia and relative value of chemotherapy vs allogeneic bone marrow transplantation in first complete remission: the EORTC Children Leukemia Group report. *Leukemia* 2005;19:2.072-81.
10. Tallman MS. Relevance of pathologic classifications and diagnosis of acute myeloid leukemia to clinical trials and clinical practice. *Cancer Treat Res* 2004;121:45-67.
11. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, *et al.* Proposal for the classification of acute leukemias. *Br J Haematol* 1976;33:451-8.
12. Bene MC. Immunophenotyping of acute leukaemias. *Immunol Lett* 2005;98:9-21.
13. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
14. Swinscow TDW, ed. *Statistics at square one*. 2<sup>nd</sup> ed. London: British Medical Association; 1977.

15. Peto R, Pike MC, Armitage P, *et al.* Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observations of each patient. II. Analysis and examples. *Br J Cancer* 1977;35:1-39.
  16. Mayer RJ. Current chemotherapeutic treatment approaches to the management of previously untreated adults with de novo acute myelogenous leukemia. *Semin Oncol* 1987;14:384-96.
  17. Buckley JD, Lampkin BC, Nesbit ME, *et al.* Remission induction in children with non-lymphocytic leukemia using cytosine arabinoside and doxorubicin or daunorubicin: a report from the Childrens Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:382-90.
  18. Dahl GV, Kalwinsky DK, Murphy S, *et al.* Cytokinetically based induction chemotherapy and splenectomy for childhood acute nonlymphocytic leukemia. *Blood* 1982;60:856-63.
  19. Wells RJ, Woods WG, Lampkin BC, *et al.* Impact of high dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1993;11:538-45.
  20. Capizzi RL, Poole M, Cooper MR, *et al.* Treatment of poor risk acute leukemia with sequential high-dose ara-C and asparaginase. *Blood* 1984;63:694-700.
  21. Kalwinsky D, Mirro J Jr, Schell M, *et al.* Early intensification of chemotherapy for childhood acute nonlymphoblastic leukemia: improved remission induction with a five-drug regimen including etoposide. *J Clin Oncol* 1988;6:1.134-43.
  22. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *Blood* 1990;75:1.932-40.
  23. Pui CH, Raimondi SC, Head DR, *et al.* Characterization of childhood acute leukemia with multiple myeloid and lymphoid markers at diagnosis and at relapse. *Blood* 1991;78:1.327-37.
  24. Dahl GV, Simone JV, Hustu HO, *et al.* Preventive central nervous system irradiation in children with acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer* 1978;42:2.187-92.
  25. Creutzig U, Ritter J, Zimmermann M, *et al.* Does cranial irradiation reduce the risk of bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia? Unexpected results of the childhood Acute Myelogenous Leukemia Study BFM-87. *J Clin Oncol* 1993;11:279-86.
  26. Pui CH, Dahl GV, Kalwinsky DK, *et al.* Central nervous system leukemia in children with acute nonlymphoblastic leukemia. *Blood* 1985;66:1.062-7.
  27. Long GD, Blume KG. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia. In: Forman SJ, Blume KG, Thomas ED, eds. *Bone Marrow Transplantation*. 1<sup>st</sup> ed. Boston: Blackwell Scientific; 1994. p.607-17.
  28. Gluckman E, Rocha V. Cord blood transplantation for children with acute leukemia: an Eurocord registry analysis. *Blood Cells Mol Dis* 2004;33:271-3.
  29. Viana MB, Cunha KCCMS, Ramos G, *et al.* Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição. *J Pediatr* 2003;79:489-96.
  30. Tiedemann K, Waters KD, Tavro GP, *et al.* Results of intensive therapy in childhood acute myeloid leukemia incorporating high dose melphalan and autologous bone marrow transplantation in first complete remission. *Blood* 1993;82:3.730-8.
  31. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, *et al.* Graft-versus-leukemia reactions following bone marrow transplantation in humans. *Blood* 1990;75:555-62.
  32. Stein J, Dini G, Yaniv I. The hope and the reality of reduced intensity transplants in children with malignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(Supl. 1):S39-S43.
  33. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, *et al.* Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukaemia Working Party (ALWP) of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005; 19:2304-12.
  34. Roman E, Cooney E, Harrison L, *et al.* Preliminary results of the safety of immunotherapy with gentuzumab ozogamicin following reduced intensity allogeneic stem cell transplant in children with CD33+ acute myeloid leukemia. *Clin Cancer Res* 2005;11:7164s-70s.
  35. Arceci RJ, Sande J, Lange B, *et al.* Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood* 2005;106:1.183-8.
  36. Odone-Filho V, Carvalho A, Ramos RR, *et al.* Complete chimerism following the use of anti-CD33 antibody in a child with relapsed acute lymphocytic leukemia (ALL) after allogeneic bone marrow transplantation (allo BMT) (abstract [No 153] apresentado aos 2005 Tandem BMT Meetings, Keystone, CO, EUA). *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;1(Supl. 2):58.
  37. Adler A, Chervenick PA, Whiteside TL, *et al.* Interleukin 2 induction of lymphokine-activated killer (LAK) activity in the peripheral blood and bone marrow of acute leukemia patients. I. Feasibility of LAK generation in adult patients with active disease and in remission. *Blood* 1988;71:709-16.
  38. Robinson N, Sanders JE, Beyunes MC, *et al.* Phase I trial of interleukin-2 after unmodified bone marrow transplantation for children with acute leukemia. *Blood* 1996;87:1.249-54.
  39. Stievers EL, Lange BJ, Sondel PM, *et al.* Feasibility, toxicity, and biologic response of interleukin-2 after consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1998;16:914-9.
  40. Santana VM, Mirro J Jr, Kearns C, *et al.* 2-Clorodeoxyadenosine produces a high rate of complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992;10:364-70.
  41. Santana VM, Hurwitz CA, Blakeley RL, *et al.* Complete remissions induced by 2-Clorodeoxyadenosine in children with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *Blood* 1994;84:1.237-42.
  42. Cristofani LM, Vianna S, Pereira WV, *et al.* Childhood acute myeloid leukemia (AML): International Outreach-97 protocol (IO-97) results. *Proceedings of ASCO* 2003; v. 22. p. 808. r. 3.249.
  43. Estey E, Thall P, Andreeff M, *et al.* Use of granulocyte colony-stimulating factor before, during and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994;12:671-8.
  44. Kalwinsky DK, Raimondi SC, Schell MJ, *et al.* Prognostic importance of cytogenetic subgroups in de novo pediatric acute nonlymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:75-83.
  45. Castaigne S, Chomienne C, Daniel MT, *et al.* All-trans retinoic acid as a differentiation therapy for acute promyelocytic leukemia. I. Clinical results. *Blood* 1990;78:1.704-9.
  46. Golub TR, Weinstein HJ, Grier HE. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of Pediatric Oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.463-82.
  47. Lange B, Gibson B. Acute myeloid leukemia. In: *Education Book/ International Society of Paediatric Oncology. XXXVII Congress of the SIOP, Vancouver, British Columbia, Canada 2005*. p.79-86.
- Avaliação: Editor e dois revisores externos  
 Conflito de interesse: não declarado
- Recebido: 31/10/2005  
 Aceito após modificações: 03/05/2006