

Relato de Caso / Case Report

Osteossarcoma e leucemia mielóide aguda – Dois casos em crianças

Osteosarcoma and acute myeloid leukemia – Two cases in children

Helena R. M. Silva¹
 Alessandra C. Borges²
 Maria Pizza³
 Maria Luisa Borsato³
 Helaine C. Castro⁴
 Silvia M. Luporini⁵
 Paula Bruniera⁶

A ocorrência de segunda neoplasia após quimioterapia é mais comum em pacientes com doença de Hodgkin e tumores cerebrais.¹⁻⁴ Na literatura há poucos relatos de ocorrência de leucemia mielóide aguda (LMA) após tratamento para osteossarcoma. Os autores relatam dois casos de osteossarcoma que evoluíram com LMA após tratamento com múltiplos agentes quimioterápicos. O primeiro caso teve diagnóstico de osteossarcoma teleangectásico, foi tratado com carboplatina, ifosfamida, epirrubicina e metotrexato e desenvolveu LMA trinta e oito meses após o início do tratamento. O segundo caso teve diagnóstico de osteossarcoma condroblástico, foi tratado com cisplatina, doxorubicina e ifosfamida e desenvolveu LMA seis meses após o início do tratamento. Os autores discutem a provável relação entre o uso de agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II e compostos da platina e o desenvolvimento de LMA. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):76-78.

Palavras-chave: Osteossarcoma; leucemia mielóide aguda.

Introdução

O prognóstico de pacientes com osteossarcoma melhorou muito nas últimas décadas com a introdução de quimioterapia intensiva, porém a ocorrência de efeitos colaterais também aumentou. A ocorrência de segunda neoplasia é o efeito colateral mais grave do tratamento quimioterápico intensivo. A leucemia mielóide aguda (LMA) é a neoplasia secundária mais comum e letal.^{1,2}

Os autores relatam dois casos de pacientes com osteossarcoma que desenvolveram LMA durante e após tratamento com agentes alquilantes, inibidores da topoisomerase II e compostos da platina. Os autores ressaltam que os pacientes desenvolveram leucemias diferentes, em tempos diferentes em relação ao início do tratamento.

Relato dos casos

Caso 1

Paciente de 14 anos de idade, sexo masculino, com diagnóstico de osteossarcoma teleangectásico em terço distal de fêmur esquerdo não metastático. Foi tratado de acordo com o protocolo do Grupo Brasileiro de Tratamento para Osteossarcoma (GBTO) 91, estudo III- regime B, sendo submetido a amputação a nível de terço proximal do fêmur esquerdo e iniciou tratamento quimioterápico com carboplatina, ifosfamida, epirrubicina e metotrexato com boa evolução. Terminou o tratamento tendo recebido no total 3,6 g/m² de carboplatina, 45 g/m² de ifosfamida, 450 mg/m² de epirrubicina e 72 g/m² de metotrexato. Permaneceu bem por 29 meses, quando evoluiu com palidez e adenomegalia. Realizado

¹Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica.

²Médica residente do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica.

³Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica., Mestre em Pediatria.

⁴Médica assistente do Departamento de Pediatria e Puericultura, Mestre em Pediatria.

⁵Médica assistente do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica, Doutora em Hematologia pela Universidade de São Paulo.

⁶Médica chefe do Serviço de Onco-Hematologia Pediátrica, Doutora em Pediatria.

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Pediatria.

Correspondência para: Helena Reis Marcellino da Silva
 Depto de Pediatria da Santa Casa de São Paulo
 Rua Dr Cesário Motta Júnior, 112 – Vila Buarque
 01277-900 – São Paulo-SP
 Tel:(11)2176-7000 ramal 5533 ou 5553 – Fax:(11)3331-0289
 E-mail: helenareis@uol.com.br

hemograma que mostrou anemia e leucocitose de 35.000, com 73% de blastos. O mielograma evidenciou LMA, caracterizada pela imunofenotipagem como M1. Não foi realizada análise citogenética. Iniciou tratamento para LMA com citarabina e etoposide e evoluiu para óbito em três dias.

Caso 2

Paciente de 12 anos de idade, sexo feminino, com diagnóstico de osteossarcoma condroblástico em terço proximal da tíbia direita, não metastático. Foi tratada de acordo com o protocolo GBTO 2.000 com ifosfamida, cisplatina e doxorubicina. Evoluiu satisfatoriamente, sendo submetida à ressecção do tumor e colocação de endoprótese não convencional seis meses após o diagnóstico, após o quarto ciclo de quimioterapia, tendo recebido no total 540 mg/m² de cisplatina, 160 mg/m² de doxorubicina e 27 g/m² de ifosfamida.

No pós-operatório imediato evoluiu com febre e leucocitose de 78.000 com 78% de blastos no sangue periférico. O mielograma diagnosticou LMA caracterizada pela imunofenotipagem como M5a. A análise citogenética não mostrou alterações cromossômicas. Iniciou tratamento para LMA de acordo com o protocolo European Organization for Research and Treatment for Cancer (EORTC) 1996, com citarabina, vincristina, 6-thioguanina, mitoxantrone e etoposide, evoluindo com remissão clínica e laboratorial da doença.

Permaneceu em remissão clínica contínua por seis meses, quando apresentou recidiva do osteossarcoma no local primário e metástases pulmonares. Foi reiniciado tratamento para osteossarcoma com ifosfamida, etoposide e metotrexato sem resposta favorável, sendo então iniciado tratamento de manutenção para LMA de acordo com o protocolo EORTC 1996. Permaneceu bem por 12 meses, quando apresentou recidiva da LMA evoluindo para óbito em um mês.

Discussão

A ocorrência de segunda neoplasia após quimioterapia aumentou muito nas últimas décadas devido à introdução de novas drogas e intensificação do tratamento das neoplasias malignas. A ocorrência de LMA secundária à quimioterapia é mais freqüente em pacientes com doença de Hodgkin e tumores cerebrais e menos freqüente em pacientes com tumores sólidos.¹⁻⁴ Pui et al⁴ relataram LMA em seis casos entre 447 crianças com doença de Hodgkin (1,3%), um caso entre 180 crianças com tumores cerebrais (0,56%) e nenhum caso entre 1.878 crianças com outras neoplasias malignas (0%). Fatores individuais e o tipo de tratamento podem influenciar no desenvolvimento desta segunda neoplasia. A imunossupressão causada pela doença de Hodgkin provavelmente contribuiu para o alto risco de ocorrência de LMA secundária,¹ além da quimioterapia e radioterapia utilizadas como modalidade terapêutica.

Estudo retrospectivo envolvendo 509 pacientes com osteossarcoma realizado por Aung et al³ encontrou 14 ca-

sos de ocorrência de segunda neoplasia; destes, dois desenvolveram LMA e um desenvolveu síndrome mielodisplásica. Kawai et col¹ relataram a ocorrência de leucemia mielóide aguda em dois de 56 pacientes tratados para osteossarcoma.

Segundo Panizo et al,⁶ pacientes com mutação no gene PT53 apresentam alto risco para desenvolver leucemia aguda secundária. As drogas com potencial leucemogênico mais bem conhecidas são os agentes alquilantes, como ifosfamida, e os inibidores da topoisomerase II, como doxorubicina. As leucemias secundárias aos agentes alquilantes geralmente têm um período de latência entre 5 e 7 anos, são precedidas de fase mielodisplásica e apresentam anormalidades nos cromossomos 5, 7 ou ambos,^{1,2} enquanto as secundárias aos inibidores da topoisomerase II geralmente têm um período de latência curto, sem fase mielodisplásica prévia, apresentam morfologia predominantemente M4 ou M5 e translocação no gene MLL banda 11q23.^{1,2}

Os inibidores da topoisomerase II causam danos ao DNA na via de inibição da atividade da ligase da topoisomerase II. Estima-se que os danos cumulativos causados ao DNA pelos inibidores da topoisomerase II associados aos agentes alquilantes aumentem o risco para o desenvolvimento de segunda neoplasia. A cisplatina tem sido associada a leucemias secundárias em pacientes com tumores de células germinativas^{2,7,8} e parece ter ação semelhante aos agentes alquilantes.¹

Os dois casos relatados neste artigo apresentaram breve período de latência. O primeiro paciente desenvolveu LMA 38 meses após o início do tratamento, 29 meses após o término do tratamento, sem fase mielodisplásica prévia, morfologia M1, sem análise citogenética. O segundo paciente desenvolveu LMA seis meses após o início do tratamento, sem fase mielodisplásica prévia, morfologia M5a e não foram observadas alterações cromossômicas na análise citogenética.

Conclusão

Os dois casos relatados são sugestivos de LMA secundária ao uso de inibidores da topoisomerase II associado ao uso de agentes alquilantes, mas infelizmente não foi possível comprovar através de estudo citogenético que a doença foi secundária ao efeito das drogas. Com o aumento da sobrevida dos pacientes com osteossarcoma, os autores chamam a atenção para o possível aumento desse efeito colateral.

Abstract

A secondary neoplasia after chemotherapy often occurs in patients with Hodgkin's disease or brain tumors.¹⁻⁴ There are a few cases of acute myeloid leukemia (AML) after osteosarcoma treatment reported in the literature. The authors report on two children who developed AML after being treated by chemotherapy for osteosarcoma. The first patient had a telangiectatic osteosarcoma; he was treated with carboplatin, ifosfamide, epirubicin and

methotrexate and developed AML thirty eight months after therapy. The second patient had chondroblastic osteosarcoma; she was treated with cisplatin, doxorubicin and ifosfamide and she developed AML six months after treatment. The authors discuss the role of alkylating agents, topoisomerase II inhibitors and platinum compounds in the development of AML. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):76-78 .

Key words: Osteosarcoma; acute myeloid leukemia.

Referências Bibliográficas

1. Kawai A, Sugihara S, Naito N et al. Development of acute myeloid leukemia after chemotherapy for osteosarcoma. Clin Orthop 2001;391:239-246.
2. Escudero MC, Lassaletta A, Sevilla J et al. Chemotherapy-related secondary acute myeloid leukemia in patients diagnosed with osteosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol 2004;26(7):454-456.
3. Aung L, Gorlick RG, Shi W et al. Second malignant neoplasms in long-term survivors of osteosarcoma. Cancer 2002;95(8):1.728-1.734.
4. Pui CH, Hancock ML, Raimondi SC et al. Myeloid neoplasia in children treated for solid tumors. Lancet 1990;336:417-421.
5. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. Blood 2002; 100:2.292-2.302.
6. Panizo C, Patiño A, Calazans MJ et al. Emergence of secondary acute leukemia in a patient treated for osteosarcoma: implications of germline PT53 mutations. Med Pediatr Oncol 1998;30:165-169.
7. Travis LB, Holowaty EJ, Bergfeldt K et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. N Engl J Med 1999;340:351-357.
8. Chaudhary UB, Haldas JR. Long-term complications of chemotherapy for germ cell tumours in children. Drugs 2003; 63: 1.565-1.577.

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 24/10/2005

Aceito após modificações: 16/01/2006