

Leucemia Linfóide Aguda em Adulto

Acute lymphoid leukemia in adults

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços no tratamento da Leucemia Linfóide Aguda (LLA) na infância e adolescência, tal progresso não tem sido observado na LLA do adulto. Vários protocolos terapêuticos têm sido desenvolvidos. No entanto, devido à diferença na biologia da doença encontrada entre adultos e crianças, os resultados dos seus tratamentos ainda não

se equiparam.

O índice de remissão completa que, nos adultos, varia entre 65% e 85% e a taxa de cura, que aumentou de menos de 20% para entre 30% a 40%, ainda permanecem insatisfatórios.

Abaixo estão listados os resultados de alguns protocolos de tratamento da LLA no adulto:

Estudo	Ano	Nº de Pacientes	Idade média	RC (%)	Duração média de remissão (meses)	Sobrevida Média (meses)	Sobrevida livre de doença (anos)	Referência
CALGB	1995	197	32	85	29	36	46% (3a) QT 32%	1
LALA87	1993	511	33	76	17	18	AltoTMO 43% AutoTMO 39%	2
GINEMA	1992	541	30	84	20	NR	45% (2a)	3
ECOG 3486	1992	247	35/32	73/58	NR/NR	9/11	17% / 35% (2a)	4
UCSF	1991	109	25	88	NR	NR	35% (5a)	5
MDACC	1990	105	30	84	22	19	34% (5a)	6
SWOG	1989	168	28	68	23	18	NR	7
GMALL 83	1988	368	25	74	24	28	35 (10a)	8
GMALL 89	1998	41	28	73	NR	NR	45% (8a)	9

Foi feita a seguinte modificação no protocolo GMALL-89:

Os estudos sobre resistência a múltiplas drogas têm demonstrado vários mecanismos responsáveis por este fenômeno. Um dado já estabelecido é que existe uma incidência aumentada na expressão desses mecanismos em pacientes adultos, quando comparado a crianças. As antraciclinas são conhecidas como suscetíveis à resistência mediada pela glicoproteína P (gpP), que é uma glicoproteína transmembrana que confere resistência cruzada a uma variedade de drogas citotóxicas. Como a idarubicina é menos suscetível a essa gpP, enquanto a daunorrubicina é mantida na indução, optamos por substituir a doxorrubicina pela

idarubicina na primeira fase da reindução, com o objetivo de atingir células leucêmicas que tenham sobrevivido à indução por este mecanismo de resistência.

AVALIAÇÃO INICIAL

AVALIAÇÃO AO DIAGNÓSTICO

O paciente ao ser admitido no Serviço de Hematologia, é avaliado quanto à sua doença de base e presença de doenças associadas que possam interferir na indicação do protocolo terapêutico.

O critério arbitrário de mais do que 25% de linfoblastos na medula óssea é usado para distinguir a LLA do Linfoma Linfoblástico.

Os seguintes exames são, portanto, procedidos:

- Sangue - Hemograma e plaquetometria.
- Sangue - TAP e Fibrinogênio.
- Sangue - Glicemia.
- Sangue - Avaliação da função renal (uréia e creatinina).
- Sangue - Eletrólitos: Sódio, Potássio, Cloretos, Cálcio e Fósforo.
- Sangue - Transferases (AST Aspartato-amino-transferase e ALT-Alanina-amino-transferase).
- Sangue - Ácido Úrico.
- Sangue - Desidrogenase Lática (DHL) e Beta2-Microglobulina.
- Fezes - Parasitológico.
- Eletrocardiograma.
- Sorologia para: HIV 1 e 2, Hepatite B e C, HTLV 1 e 2, e sífilis.
- Eletrocardiograma.
- Ecocardiograma (avaliar fração de ejeção).
- Radiografia simples (RX) de tórax, com avaliação do mediastino.
- Punção lombar para avaliação citológica do líquido.
- Cintigrafia óssea e RX do local afetado quando houver dor óssea.
- Ultra-sonografia dos testículos, quando houver aumento testicular.
- Citomorfologia e Citoquímica (PAS, Sudan Black e Fosfatase Ácida) do sangue periférico ou da medula óssea.
- Imunofenotipagem do sangue periférico ou

da medula óssea.

- Citogenética convencional da medula óssea ou do sangue periférico.
- Biologia molecular do sangue periférico ou da medula óssea, servindo, posteriormente, como marcador da doença residual mínima.

FATORES DE MAU PROGNÓSTICO

1. Idade igual ou maior que 60 anos.
2. Leucometria igual ou maior de 30.000/mm³ (na LLA-T a leucometria não é fator prognóstico).
3. Ausência de massa mediastinal na LLA e presença de massa volumosa no Linfoma Linfoblástico.
4. Morfologia L3.
5. Imunofenotipagem B ou B mielóide.
6. Presença de t(9:22) ou do gene BCR/ABL.
7. Ausência de remissão completa no D28 da Indução.

Número de fatores	Sobrevida em 3 anos
0	91%
1	64%
2	49%
3	21%
4	0%

Obs.: pacientes com o diagnóstico de LLA de células B são tratados com o protocolo de Linfoma de Burkitt do Serviço de Hematologia.

PROTOCOLO GMALL- 89 MODIFICADO

Indução

FASE 1:		
Prednisona	60mg/m ² /dia	VO D1-28
Vincristina	1,5 mg/m ² (máximo 2mg/dose)	EV D1,8,15 e 22
Dاونورubicina	25 mg/m ²	EV D1 e 8
Dاونورubicina	25 mg/m ² (baixo risco) ou 45 mg/m ² (alto risco)	EV D15 e 22
L-asparaginase	5.000U/m ² /dia	IM D14 - 28
Metotrexato	12mg	IT D1
FASE 2:		
Ciclofosfamida	650 mg/m ² (máx 1g)	EV D29, 43, 57
Citarabina	75 mg/m ²	EV D31-34, 38-41, 45-58 e 52-55
6-Mercaptopurina	60 mg/m ² /dia	VO D29 - 57
Metotrexato	12mg	IT D31, 38, 45 e 52
CONSOLIDAÇÃO:		
Metotrexato	1,5 g/m ² infusão de 24h	EV D1
Ácido folínico	30 mg/m ² 6/6h (5 doses)	EV início 36h após início do Metotrexato
L-asparaginase	10.000U/m ² (1 dose)	IM após infusão do Metotrexato

Obs.: pacientes com mais de 50 anos, LLA de baixo risco e LLA-T, a consolidação muda para dois ciclos de:

Teniposido	60 mg/m ² /dia	EV D1- 4
Citarabina	75 mg/m ² /dia	EV D1- 4
Metotrexato	12mg	IT D1

Reindução

FASE 1:			
Dexametasona	10mg/ m ² /dia	VO	D1 - 28
Vincristina	1,5mg/ m ² (máx 2mg/dose)	EV	D1, 8,15 e 22
Idarrubicina	10mg/ m ²	EV	D1, 8,15 e 22
Metotrexato	12mg	IT	D1
FASE 2:			
Ciclofosfamida	650 mg/m ² (máx 1g)	EV	D29
Citarabina	75 mg/m ²	EV	D31-34, 38-41
6-Tioguanina	60 mg/m ²	VO	D29-42

Consolidação pós indução (2 ciclos):

Teniposido	60 mg/m ² /dia	EV	D1-4
Citarabina	75 mg/m ² /dia	EV	D1-4
Metotrexato	12 mg	IT	D1

Radioterapia craniana e em neuro-eixo: sem acometimento inicial - 24Gy em 12 sessões; acometimento inicial 30Gy em 12 sessões; com massa 30Gy em 12 sessões. No Linfoma Linfoblástico é feito após a fase 2 da indução, devido à maior chance de recaída em SNC.

MANUTENÇÃO:

- 6-Mercaptopurina - iniciar com dose baixa até atingir a dose ideal de 60 mg/m²/dia VO (ou até a dose tóxica limitante) - durante 18 meses.
- Metotrexato - iniciar com dose baixa até atingir a dose ideal de 20 mg/m² VO 1x/ semana (ou até a dose tóxica limitante) - durante 18 meses.

EM CASO DE HIPERLEUCOCITOSE INICIAL:

Em pacientes com grande massa ou leucometria acima ou igual a 30.000/mm³, de modo a evitar a síndrome de lise tumoral, faz-se a citorredução gradativa com prednisona na dose de 30 mg/m²/dia VO por 7 dias e vincristina 0,75 mg/m² (máximo de 2 mg) EV no primeiro e no sétimo dia da citorredução.

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA ALOGENÉICO

Pacientes em primeira recidiva ou segunda remissão da LLA, pacientes que não obtiveram remissão completa (que mantêm mais do que 5% de blastos na medula óssea) após a fase de Indução e pacientes com t(9;22) ou bcr-abl (por biologia molecular) têm indicação de transplante alogênico aparentado (se com até 55 anos de idade) ou não aparentado (se com até 45 anos de idade).

AVALIÇÃO DA REMISSÃO

No D15 da fase de Indução, é feito um mielograma para avaliação de remissão medular.

Se o paciente não estiver em remissão medular completa, far-se-á nova avaliação prévia à fase 2 da Indução.

O mielograma é realizado também a cada mudança de fase do protocolo, assim como na retirada de tratamento.

DURANTE A FASE DE MANUTENÇÃO

- Sangue: Hemograma com plaquetometria,

Transferases, Ácido Úrico, Uréia e Creatinina - mensalmente.

· Fezes: Parasitológico a cada 3 meses.

DETECÇÃO DE FALHA TERAPÊUTICA

Se ao término da indução não se observa resposta medular completa, o caso deverá ser considerado como de falha terapêutica, devendo ser transferido para protocolo de resgate.

CRITÉRIOS DE RESPOSTA

Sem resposta: presença de blastos em sangue periférico e mais de 30% de blastos em medula óssea.

Resposta parcial: normalização do hemograma, porém ainda mais de 5% e menos de 30% de blastos em medula óssea.

Resposta completa: Hemograma normal e menos de 5% de blastos na medula óssea.

EXAMES

AO TÉRMINO DO TRATAMENTO

· Sangue: Hemograma com plaquetometria, Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, DHL e Beta2- Microglobulina.
· Mielograma.
· Exame citológico do líquido.

APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO

O paciente, em resposta completa, deverá ser avaliado a cada 2 meses no primeiro semestre pós-tratamento; a cada 4 meses, no segundo semestre; a cada 6 meses no segundo e terceiro anos; e anualmente a partir do quarto ano fora de tratamento. Os seguintes exames são indicados para essas avaliações:

· Exame físico.
· Exames de sangue: Hemograma com plaquetometria, Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, DHL e Beta2- Microglobulina. As sorologias para Sífilis, Doença de Chagas, Hepatite B e C, HIV e HTLV deverão ser repetidas no 24º mês após a última transfusão de hemoderivados.

BIBLIOGRAFIA

Larson RA, Dodge RK, Burns CP, Lee EJ, Stone RM, Schulman P, et al. A five drug remission induction regimen with intensive consolidation for adults with acute lymphoblastic leukemia: Cancer and Leukemia Group B study 8811. *Blood* 1995;85(8):2025-37.

Boucheix C, David B, Sebban C, Racadot E, Bene MC, Bernard A, et al. Immunophenotype of adult acute lymphoblastic leukemia, clinical parameters and outcomes: an analysis of a prospective trial, including 562 tested patients (LALA87). *Blood* 1994;84(5):1603-12.

Mandelli F, Annino L, Vegna ML, Camera A, Ciolli S, Deplano W, et al. GINEMA ALL 0288: a multicentric study on adult acute lymphoblastic leukemia. Preliminary results. *Leukemia* 1992;6(Suppl 2):182-5.

Cassileth PA, Andersen JN, Bennett JM, Hoagland HC, Mazza JJ, O'Connell MC, et al. Adult acute lymphocytic leukemia: The Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Leukemia* 1992;6(Suppl 2):178-81.

Linker CA, Levitt LJ, O'Donnell M, Forman SJ, Ries CA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991;78:2814-22.

Kantarjian HM, Walters RS, Keating MJ, Smith TL, O'Brien S, Estey EH, et al. Results of the vincristine, doxorubicin and dexametasone regimen in adults with standard and high-risk acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8(6):994-1004.

Hussein KK, Dahlberg S, Head D, Waddell CC, Dabich L, Weich JK, et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1989;73(1):57-63.

Hoelzer D, Thiel E, Loffler H, Buchner T, Gausser A, Heil G, et al. Prognostic factors in a multicentric study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71(1):123-31.

Ludwing WF, Reider H, Bartner CR, Heinze B, Schuartz S, Gassmann W, et al. Immunophenotypic and genotypic features, clinical characteristics, and treatment outcome of adult pro-B acute lymphoblastic leukemia: results of the German Multicenter Trials GMALL 03/87 and 04/89. *Blood* 1998;92(6):1898-1909.

Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Linfomas na infância e adolescência: condutas do INCA. *Rev Bras Cancerol* 2001;47(2):115-23.