

# 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/mm<sup>3</sup> (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

<b>FASE 1:</b>		
Prednisona	60mg/m <sup>2</sup> /dia	VO D1-28
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2mg/dose)	EV D1,8,15 e 22
Dاونورubicina	25 mg/m <sup>2</sup>	EV D1 e 8
Dاونورubicina	25 mg/m <sup>2</sup> (baixo risco) ou 45 mg/m <sup>2</sup> (alto risco)	EV D15 e 22
L-asparaginase	5.000U/m <sup>2</sup> /dia	IM D14 - 28
Metotrexato	12mg	IT D1
<b>FASE 2:</b>		
Ciclofosfamida	650 mg/m <sup>2</sup> (máx 1g)	EV D29, 43, 57
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup>	EV D31-34, 38-41, 45-58 e 52-55
6-Mercaptopurina	60 mg/m <sup>2</sup> /dia	VO D29 - 57
Metotrexato	12mg	IT D31, 38, 45 e 52
<b>CONSOLIDAÇÃO:</b>		
Metotrexato	1,5 g/m <sup>2</sup> infusão de 24h	EV D1
Ácido folínico	30 mg/m <sup>2</sup> 6/6h (5 doses)	EV início 36h após início do Metotrexato
L-asparaginase	10.000U/m <sup>2</sup> (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 <sup>2</sup> /dia	EV D1- 4
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /dia	EV D1- 4
Metotrexato	12mg	IT D1

### Reindução

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

### Consolidação pós indução (2 ciclos):

Teniposido	60 mg/m <sup>2</sup> /dia	EV	D1-4
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> /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/m<sup>2</sup>/dia VO (ou até a dose tóxica limitante) - durante 18 meses.
- Metotrexato - iniciar com dose baixa até atingir a dose ideal de 20 mg/m<sup>2</sup> 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/mm<sup>3</sup>, de modo a evitar a síndrome de lise tumoral, faz-se a citorredução gradativa com prednisona na dose de 30 mg/m<sup>2</sup>/dia VO por 7 dias e vincristina 0,75 mg/m<sup>2</sup> (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.