

# LEUCEMIAS AGUDAS NA INFÂNCIA E ADOLESCÊNCIA

## Acute leukemia in childhood and adolescence

### I - LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA (LLA)

#### INTRODUÇÃO

Desde o ano de 1982, o Serviço de Hematologia do INCA vem utilizando o protocolo do Grupo Europeu Berlim-Frankfurt-Münster (BFM) para o tratamento da Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) da criança e do adolescente até 15 anos de idade. Obtendo uma sobrevida livre de doença de 64%, em mais de 6 mil dias, nos três grupos de risco, com os Protocolos BFM-81, BFM-83 e BFM-86, passou-se a adotar o Protocolo BFM-90. Este foi substituído pelo BFM-95, pronto se divulgaram os piores resultados observados no grupo de alto risco com o BFM-90.

Algumas modificações, entretanto, foram feitas pelo Serviço de Hematologia do INCA no atual protocolo: Redução da dose de Methotrexato (MTX) de 5g/m<sup>2</sup> para 2g/m<sup>2</sup>, substituição da Vindesina pela Vincristina e redução da posologia da L-Asparaginase de 25.000 U/m<sup>2</sup> em infusão venosa de 6 horas para 10.000 U/m<sup>2</sup> por via intramuscular. Também, o Serviço incluiu a infiltração testicular ou do sistema nervoso central (SNC) e a faixa etária abaixo de 1 ano e igual ou mais de 10 anos como critérios de inclusão no grupo de alto risco.

Foi mantido o acompanhamento da dosagem do nível sérico de MTX, em todos os grupos de risco, e a utilização do Fator de Crescimento de Colônias (G-CSF) a partir do terceiro dia após o término de cada bloco terapêutico do grupo de alto risco.

Experimentalmente, visando a um maior índice de cura, além de um aprimoramento do diagnóstico e do estudo da LLA da criança e do adolescente, o serviço de hematologia do INCA vem participando do Grupo Brasileiro de Tratamento de Leucemia da Infância (GBTLI) - LLA/99.

### I. AVALIAÇÃO INICIAL

#### 1. CONFIRMAÇÃO DIAGNÓSTICA E CARACTERIZAÇÃO BIOLÓGICA

É feito através do exame citológico do sangue periférico, da medula óssea e do líquido céfalo-raquidiano - LCR). O diagnóstico de LLA é estabelecido, quando 25% ou mais das células nucleadas da medula óssea são linfoblastos.

Os seguintes exames são procedidos:

- Citomorfologia e Citoquímica (PAS, Sudam 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.

**NOTA:** Exame de Biologia Molecular do sangue periférico ou da medula óssea tem sido procedido, servindo, posteriormente, como marcador da Doença Residual Mínima (DRM).

#### 2. PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS NAS MANIFESTAÇÕES EXTRAMEDULARES

- Exame físico, pesquisando as cadeias ganglionares, tamanho do fígado, baço e testículos e alterações neurológicas.
- Radiografia simples (RX) de tórax, com avaliação do mediastino.
- RX do local afetado, quando houver dor óssea, e Cintigrafia Óssea.
- Ultra-sonografia dos testículos, quando houver aumento testicular.
- Biópsia testicular, se houver dúvida quanto ao acometimento.
- Exame do fundo de olhos.

#### 3. GRUPOS DE RISCO

##### 3.1. Grupo de risco básico:

- Células leucêmicas abaixo de 1.000/ µl no sangue periférico, no Dia 8, após 7 dias de Prednisona e 1 injeção de MTX intratecal (IT).

- Fator de Risco (FR)\* < 0,8 (todos os oito critérios devem estar preenchidos).
- Remissão completa no Dia 33 (Medula M1).
- Ausência de translocação t(9;22) - respectivamente recombinação BCR/ABL.
- Ausência de translocação t(4;11) - respectivamente recombinação MLL/AF4.
- Idade  $\geq 1$  ano e < 10 anos.
- Ausência de imunologia T.
- Ausência de infiltração testicular ou do SNC.

### 3.2. Grupo de risco médio:

- Células leucêmicas abaixo de 1.000/  $\mu$ l no sangue periférico no Dia 8, após 7 dias de Prednisona e 1 injeção de MTX IT.
- Remissão completa no Dia 33 (Medula M1).
- Ausência de translocação t(9;22) - respectivamente recombinação BCR/ABL.
- Ausência de translocação t(4;11) - respectivamente recombinação MLL/AF4.
- FR  $\geq 0,8$  e < 1,2 (ver 3.1 e 3.3).
- Ausência de infiltração testicular ou do SNC.

### 3.3. Grupo de risco alto:

- Células leucêmicas  $\geq$  de 1.000/  $\mu$ l no sangue periférico, no Dia 8 após 7 dias de Prednisona e uma injeção de MTX IT.
- Ausência de remissão completa no D33 (Medula M2 ou M3).
- Translocação t(9;22) respectivamente recombinação BCR/ABL.
- Translocação t(4;11) respectivamente recombinação MLL/AF4.
- FR  $\geq 1,2$  (cada critério isolado classifica o paciente como Alto Risco).
- Infiltração testicular ou do SNC.
- Idade < 1 ano e  $\geq 10$  anos.

## II. TRATAMENTO

### 1. FUNDAMENTOS DA DOSAGEM

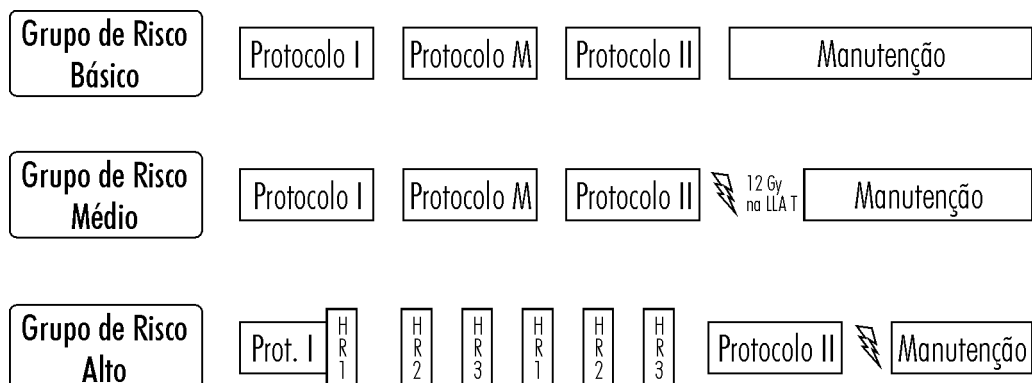
- A dosagem dos citostáticos é feita de acordo com a superfície corpórea que deve ser determinada a cada mudança de fase de cada protocolo.
- Profilaxia da cistite: Mesna - 1/3 da dose da Ciclofosfamida ou da Ifosfamida, endovenoso, no momento 0, 4 e 8 hs após início da quimioterapia.
- Lactentes recebem, de acordo com a idade, uma dose reduzida de citostáticos: Do nascimento ao 6º mês de vida: 2/3 da dose calculada; do 7º ao 12º mês de vida: 3/4 da dose calculada.
- Dosagem de **MTX IT** ou intra-ventricular de acordo com a idade:

IDADE	DOSE
< 1 ano	6 mg
$\geq 1$ ano < 2 anos	8 mg
$\geq 2$ anos < 3 anos	10 mg
$\geq 3$ anos	12 mg

- Dosagem do **MADIT** (Methotrexato/Ara-C/ Dexametasona IT):

IDADE	MTX IT (mg)	ARA C IT (mg)	DEXA IT (mg)
< 1 ano	6	16	2 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2mg)
$\geq 1$ < 2 anos	8	20	2 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2mg)
$\geq 2$ < 3 anos	10	26	2 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2mg)
$\geq 3$ anos	12	30	2 mg/m <sup>2</sup> (máximo 2mg)

### PLANO GERAL DO PRODUTO



\*Fator de Risco (FR) é baseado no número de blastos do sangue periférico ao diagnóstico e no tamanho do baço e do fígado, conforme Protocolos do Grupo Europeu BFM, anteriores ao Protocolo BFM 95.

**2. INDUÇÃO - PROTOCOLO I**

Comum a todos os grupos de risco.

PROTOCOLO I	DOSES	DIAS
Prednisona	60 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 28
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> IV	8, 15, 22, 29
Daunorubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV	8, 15, 22, 29
Asparaginase	5.000 U/m <sup>2</sup> IM	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 e 33
MTX IT, se SNC negativo	dose segundo idade	1, 12, 33, 45 e 59
MTX IT, se SNC positivo	dose segundo idade	1, 12, 18, 27, 33, 45 e 59

**3. PROTOCOLO M**

No grupo de Risco Básico e no grupo de Risco Médio.

PROTOCOLO M	DOSES	DIAS / OBS
Mercaptina	25 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 56
MTX	2.000 mg/m <sup>2</sup> IV em infusão contínua por 24 horas	8, 22, 36 e 50 (semanas pares)
Resgate com Leucovorin (conforme nível do MTX sérico)	30 mg/m <sup>2</sup> IV	36 horas pós MTX
	15 mg/m <sup>2</sup> IV	48, 54, 60 horas pós MTX
MTX IT	Dose segundo a idade	8, 22, 36 e 50

**4. PROTOCOLO II**

Após o Protocolo M nos grupos de Risco Básico e Risco Médio e após os Blocos HR do grupo Alto Risco:

PROTOCOLO II	DOSES	DIAS / OBS
Dexametasona	10 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 22, com redução gradativa da dose.
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> IV	8, 15, 22 e 29
Doxorubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV	8, 15, 22 e 29
L-Asparaginase	10.000 u/m <sup>2</sup> IM	8, 11, 15 e 18
Ciclofosfamida com Mesna	1.000 mg/m <sup>2</sup> IV	36
6-Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> VO	36 a 49
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> IV	38 a 41 e 45 a 48
MTX IT	Dose segundo a idade	38 a 45

**5. BLOCO HR-1**

Após o Protocolo I no grupo Alto Risco.

BLOCO HR-1	DOSE	DIAS / OBS
MTX	2.000 mg/m <sup>2</sup> IV em infusão contínua por 24 horas (com dosagem e resgate com Leucovorin conforme no Protocolo M)	1
Ciclofosfamida com Mesna	200 mg/m <sup>2</sup> IV	2 a 4
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 5
Citarabina	2.000 mg/m <sup>2</sup> IV	5 (de 12/12 horas)
MADIT	Dose segundo a idade	1

## 6. BLOCO HR-2

BLOCO HR-2	DOSE	DIAS / OBS
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 5
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> IV	1
Daunorubicina	30 mg/m <sup>2</sup> IV	1
MTX	2.000 mg/m <sup>2</sup> IV em infusão contínua por 24 horas (com dosagem e resgate com Leucovorin conforme no Protocolo M)	1
Ifosfamida com Mesna	800 mg/m <sup>2</sup> IV	2 a 4 (de 12/12 horas)
Asparaginase	10.000 U/m <sup>2</sup> IM	6
MADIT	Dose segundo a idade	5

## 7. BLOCO HR-3

BLOCO HR-3	DOSE	DIAS / OBS
Dexametasona	20 mg/m <sup>2</sup> VO	1 a 5
Citarabina	2.000 mg/m <sup>2</sup> IV	1 e 2 (de 12/12 horas)
Etoposido	100 mg/m <sup>2</sup> IV	3 a 5 (de 12/12 hs - 5 doses)
L-Asparaginase	10.000 U/m <sup>2</sup> IM	6
MADIT	Dose segundo a idade	5

## 8. IRRADIAÇÃO CRANIANA PROFILÁTICA

Somente na LLA-T e idade  $\geq$  1 ano, com 12 Gy, após o Protocolo II do Grupo de Risco Médio e do Grupo de Risco Alto.

## 9. IRRADIAÇÃO CRANIANA TERAPÊUTICA

Pacientes com acometimento inicial do SNC recebem 18 Gy (12 Gy no 2º ano e 0 Gy no 1º ano de vida) após o Protocolo II, bem como duas doses adicionais de MTX IT.

## 10. ACOMETIMENTO TESTICULAR INICIAL

Não está previsto orquiectomia e nem radioterapia testicular. Se após o 2º Bloco HR-3 permanecer dúvida quanto à normalização testicular (por meio de exame físico e ultra-sonográfico), o caso deverá ser discutido na Mesa Redonda do Serviço.

**NOTA:** Levantamento feito no Serviço de Hematologia do INCA, compreendendo o período de julho de 83 a dezembro de 98, incluiu 109 casos de LLA, com idade que variou entre 6 meses e 15 anos (idade média 5,6 anos) e mostrou que 59 (54,1%) dessas crianças eram do sexo masculino. Essas crianças foram tratadas com o Protocolo Europeu BFM/LLA- 81, 83, 86 e 90, e a

grande maioria recebeu 500mg/m<sup>2</sup> de MTX em infusão contínua por 24 horas. Com um tempo de observação de 6.000 dias, gráfico de sobrevida global (SG) mediana de 3.483 dias e gráfico de sobrevida livre de doença (SLD) mediana de 2.953 dias, a SG desses pacientes foi de 63,4% e a SLD foi de 60%. A literatura mostra que o índice de recaída testicular chegava até 8,8%, previamente ao tratamento com infusão contínua de MTX. Análise feita a partir de diversos protocolos BFM (idêntico ao levantamento feito no INCA) mostrou que o grupo que não recebeu MTX em infusão contínua apresentou um índice de 6,7% de recaída testicular, enquanto que o que havia recebido apresentou uma taxa de recaída de 2,5%; e o grupo que foi tratado com altas doses (5 g/m<sup>2</sup>) de MTX, mostrou um índice de recaída semelhante (2,3%). Como a infusão do MTX contribuiu para a melhora dos resultados da LLA, a tendência agora é utilizar nas crianças com acometimento testicular o MTX em infusão contínua, deixando a radioterapia testicular apenas para os casos que não respondem ou para uma segunda recaída testicular. A persistência de doença local é indicativo de orquiectomia bilateral.

Um dos objetivos desse tratamento é preservar a função gonadal, já que a radioterapia testicular leva a uma futura infertilidade.

### 11. TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

A duração total do tratamento de manutenção é de 24 meses (104 semanas), calculado a partir do início do Protocolo I, para todos os grupos de risco, sendo dados:

- 6-Mercaptina - 50 mg/m<sup>2</sup> - VO/dia, 2 horas após o jantar (com água).
- MTX - 20 mg/m<sup>2</sup> - VO/semana.

**NOTA:** Crianças em 1ª recidiva ou 2ª remissão da LLA, crianças que não obtiveram remissão completa (que mantêm mais do que 5% de blastos na medula óssea) no D33 da Indução e crianças com t(9;22) ou t(4:11) que não mostrem menos de 1.000 blastos/μl no sangue periférico com 7 dias de Prednisona e uma dose de MTX IT têm indicação de transplante de medula óssea alogênico aparentado ou não aparentado.

## III. EXAMES DE ACOMPANHAMENTO

### 1. PRÉVIO AO TRATAMENTO

- Sangue - Hemograma e plaquetometria
- Sangue - Estudo da Hemostasia (incluindo Fibrinogênio)
- Sangue - Glicemia
- Sangue - Avaliação da função renal com dosagem de 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

### 2. AO INÍCIO DO TRATAMENTO

- Sangue - Hemograma, Estudo da hemostasia, Glicemia, Uréia, Creatinina, Ácido Úrico, Eletrólitos, Transferases, Amilase e pesquisa sorológica para HIV,

HTLV, Hepatite B e C e Sífilis.

- Ecocardiograma com Fração de Ejeção.
- Mielograma a cada mudança de fase (Protocolo I, Protocolo M, Protocolo II e Manutenção) do tratamento.
- Exame citológico e bioquímico do LCR a cada punção lombar.

### 3. DURANTE A FASE DE MANUTENÇÃO

- Sangue - Hemograma com plaquetometria, Transferases, Ácido Úrico, Uréia e Creatinina mensalmente.
- Fezes - Parasitológico a cada 3 meses.

### 4. AO TÉRMINO DO TRATAMENTO

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

### 5. APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO

O paciente deverá ser avaliado a cada 2 meses no primeiro semestre, a cada 4 meses no 2º semestre, a cada 6 meses no 2º e 3º anos e anualmente a partir do 4º ano fora de tratamento, por meio de:

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

**NOTA:** A criança deverá ser acompanhada por Endocrinologista, para prevenção, avaliação e tratamento de possíveis efeitos colaterais tardios do tratamento.

### 6. NOTA FINAL

Para o INCA, qualquer conduta aplicada em suas unidades hospitalares que se encontre fora das aqui especificadas é considerada experimental ou irregular.

### 7. AGRADECIMENTO

O Instituto Nacional de Câncer agradece, penhoradamente, à Dra. Norma Wollner por sua valiosa contribuição com a revisão do texto desta Conduta do INCA.

#### IV. BIBLIOGRAFIA

Dordelmann M, Reiter A, Zimmermann M, Fengler R, Henze G, Riehm H, Schrappe M. Intermediate dose methotrexate is as effective as high dose methotrexate in preventing isolated testicular relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998 Sep-Oct;20(5):444-50.

Protocolo original do Estudo Terapêutico Multicêntrico ALL-BFM 95 para o tratamento de crianças e adolescentes com Leucemia Aguda Linfoblástica - cedido pelo Prof. H. Riehm ( Medizinische Hochschule Hannover) e traduzido pela Dra. Lieselotte Laun.

Philadelphia Chromosome-Positive (Ph+) Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Good Initial Steroid Response Allows Early Prediction of a Favorable Treatment Outcome - Martin Schrappe et al - *Blood*, Vol. 92 no. 8 (Oct 15), 1998: pp 2730-2741.

Schrappe M, Reiter A, Henze G, Niemeyer C, Bode U, Kuhl J, Gardner H, Havers W, Pluss H, Kornhuber B, Zintl F, Ritter J, Urban C, Niethammer D, Riehm H. Prevention of CNS recurrence in childhood ALL: results with reduced radiotherapy combined with CNS-directed chemotherapy in four consecutive ALL-BFM trials. *Klin Padiatr* 1998 Jul-Aug;210(4):192-9.

## II - LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA)

### INTRODUÇÃO

A Leucemia Mielóide Aguda (LMA) representa cerca de 20% das leucemias agudas na infância.

Mesmo com os avanços verificados nos esquemas de tratamento e nas medidas de suporte, a expectativa de sobrevida livre de doença prolongada ainda varia de 35% a 60%.

Atualmente, a associação de uma antraciclina com citarabina (ARA C) é o esquema terapêutico mais eficaz, observando-se remissão em 75% a 80% dos casos. O acréscimo de outros quimioterápicos, como etoposido, tioguanina ou vincristina, tem sido utilizado por alguns grupos, porém permanece discutível se eles melhoram esses percentuais de remissão.

Apesar do elevado índice de remissão, 90% dos pacientes apresentam recaída, caso não recebam quimioterapia de consolidação e de intensificação. A consolidação/intensificação tem como finalidade, portanto, a erradicação de células leucêmicas residuais não detectadas pelos métodos utilizados para avaliar a remissão.

Algumas estratégias são utilizadas: O uso de quimioterápicos que não apresentam resistência cruzada e altas doses de ARA C. Estes ciclos podem ser administrados por alguns meses, como no protocolo VAPA. Já o grupo BFM utiliza sete diferentes quimioterápicos em 6 semanas, seguido por dois cursos de ARA C em altas doses.

O tratamento de manutenção, tanto em adultos como em crianças, ainda é discutível. Em dois estudos realizados com pacientes adultos, a manutenção prolongada após quatro cursos de consolidação intensiva não melhorou a sobrevida livre de doença (SLD). Por outro lado, Bückern e col. demonstraram que a SLD em 5 anos é de 25% para pacientes que receberam manutenção e de apenas 13% para os que não receberam esse tratamento. Já o estudo CCG não indica o tratamento de manutenção após consolidação e intensificação com altas doses de ARA C em regime sequencial de 7 dias.

O tratamento profilático do sistema nervoso central (SNC) nos pacientes com LMA é feito geralmente com ARA C intratecal (IT) ou com ARA C em altas doses, porém o grupo BFM demonstrou que a probabilidade de SLD por 5 anos é maior nos pacientes irradiados, se comparados com aqueles que não receberam radioterapia craniana.

Com isso, o esquema de tratamento adotado no INCA é fundamentado nos protocolos do Grupo Europeu (BFM 83) e (BFM 87).

### 1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Pacientes com diagnóstico de LMA, segundo a classificação FAB, idade > 12 meses e < 16 anos.
- Crianças com diagnóstico de LMA secundária a Mielodisplasia sem doador para transplante de medula óssea.
- Leucemia mielóide aguda secundária a quimioterapia e Leucemia Mielóide Crônica Juvenil (LMCJ).

### 2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Tratamento anterior com quimioterapia,

exceto citorredução com Hidroxiuréia ou ARA C por período não superior a 7 dias.

- Existência de doenças graves associadas que impeçam o uso de quimioterapia intensiva.
- LMA associada à Síndrome de Down.
- Leucemia Promielocítica.

### 3. DIAGNÓSTICO E EXAMES INICIAIS

O diagnóstico será feito segundo critérios citomorfológicos (estabelecidos na classificação FAB), citoquímicos; imunofenotípicos e de cariotipagem do aspirado de medula óssea ou do sangue periférico.

De acordo com a classificação FAB, distinguem-se oito subtipos morfológicos de LMA:

Subtipo FAB	%	Crítérios
M0	2	Blastos com mínima diferenciação. Sudam Black e mieloperoxidase, negativos pela citoquímica.
M1	10-18	Blastos com alguma maturação e ocasionais bastões de Auer
M2	27-29	Mieloblastos com diferenciação (< 20% de monoblastos). Bastões de Auer mais proeminentes.
M3	5-10	Promielócitos anormais, hipergranulares com bastões de Auer e as vezes núcleo reniforme ou bilobulado.
M4	16-25	Mieloblastos e monoblastos com diferenciação M4Eo: variante que apresenta mais de 5% de eosinófilos displásicos.
M5	13-22	Monoblástica; sem diferenciação, M5a ou com diferenciação, M5b.
M6	1-3	Eritroleucemia com deseritropoese e fatores megaloblásticos.
M7	4-8	Megacarioblástica

### EXAMES INICIAIS:

- Mielograma com coleta de material para exames de citoquímica, imunofenotipagem, citogenética e Biologia Molecular.
- Sangue - Hemograma completo e contagem de plaquetas
- Sangue - Coagulograma com dosagem do fibrinogênio
- Sangue - Avaliação hepática: ALT, AST, Gama-GT, DHL, Fosfatase Alcalina, Bilirrubinas
- Sangue - Glicose, Uréia, Creatinina, Ácido úrico, Proteínas e frações
- Sangue - Sódio, Potássio, Cálcio, Magnésio, Cloretos, Fósforo
- Sangue - Exames sorológicos para Hepatite, CMV, HIV, HTLV I
- Sangue - Imunoglobulinas
- Eletrocardiograma e Ecocardiograma
- Radiografia simples de tórax (RX)

### EXAMES ESPECIAIS:

Ao diagnóstico deverá ser encaminhado sangue periférico ou de medula óssea, por aspirado, para estudo de Resistência a Múltiplas Drogas (MDR).

**NOTA:** Outros exames como ultrasonografias e exames bacteriológicos serão realizados de acordo com indicação médica.

### 4. PLANO GERAL DE TRATAMENTO

- Os pacientes serão estratificados para o tratamento segundo o Grupo de Risco.
- Todos os pacientes deverão, ao diagnóstico, ser encaminhados para realização do HLA, mesmo que a indicação para transplante alogênico de medula óssea não seja absoluta para os pacientes do Risco Baixo.
- Os pacientes que preenchem os fatores de risco do Grupo de Alto Risco serão

considerados para Transplante Alogênico em primeira remissão e, caso não se disponha de doador HLA compatível, deverão ser incluídos em busca de doadores não relacionados. Para estes, o congelamento de medula óssea ou precursores de sangue periférico poderá ser feito na primeira remissão, e o contato com o Centro de Transplante deverá ser feito tão logo seja obtida a remissão completa, embora a coleta deva ser realizada após a intensificação (com ARA C).

- Para os pacientes com leucemia secundária ao uso de Etoposido, o tratamento deverá ser feito sem este quimioterápico.
- O esquema de tratamento baseia-se nos Protocolos do grupo BFM, com as seguintes modificações:
  - substituição da daunorrubicina por idarrubicina na fase de indução;
  - antecipação da fase de intensificação para aqueles que não obtiveram remissão no D 15 de tratamento; e
  - antecipação da fase de intensificação para pacientes de Alto Risco.

## 5. FATORES E GRUPOS DE RISCO

A estratificação dos fatores de risco está baseada na análise dos resultados dos protocolos BFM 78 e 83, pelos quais foi possível identificar um grupo de pacientes que apresenta critérios de bom prognóstico, com sobrevida livre de doença de 70%.

Com base nos parâmetros e resultados dos esquemas de tratamento do grupo BFM 78 e 83, os pacientes serão tratados de acordo com os seguintes Grupos de Risco:

- BAIXO RISCO
  - FAB M1 - com bastonetes de Auer
  - FAB M2 - com < de 10.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>
  - FAB M4 - com Eosinófilos
  - FAB M5 - Sem visceromegalias e com leucometria < 20.000/mm<sup>3</sup>

Remissão no D 15 do tratamento

- ALTO RISCO
  - Demais apresentações
  - Leucemias Secundárias

Já considerando-se também os critérios citogenéticos, os grupos de risco são assim denominados:

- BAIXO RISCO
  - FAB M1/M2 com bastões de Auer e t( 8;21)
  - FAB M4 com eosinófilos e inv (16 )
  - Remissão no D15 da quimioterapia
- ALTO RISCO
  - Todos os demais casos

## 6. CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO DE RESPOSTA

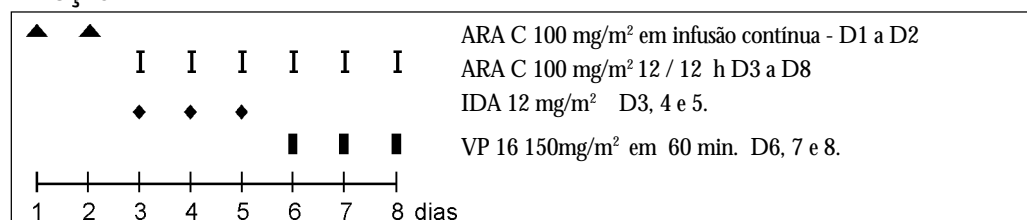
- **Resposta Completa:** Medula óssea normocelular com  $\leq 5\%$  de blastos. Sangue periférico com  $\geq 1.500$  neutrófilos/ $\mu\text{l}$  e plaquetas  $\geq 100.000/\mu\text{l}$ . Ausência de qualquer sinal atribuível à LMA.
- **Resposta Parcial:** Medula óssea normocelular com 6%-25% de blastos ou acometimento orgânico pela LMA.
- **Falha ou Não Resposta:** Para os pacientes de Risco Baixo, demonstração de doença clínica ou medula com > de 5% de blastos ao final da consolidação. Para os demais pacientes, demonstração de doença clínica ou medula com > de 5% de blastos após o primeiro ciclo de ARA C em altas doses.

## 7. PROTOCOLO LMA 98 - CRIANÇA

### Abreviaturas:

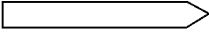
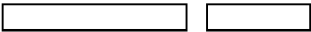
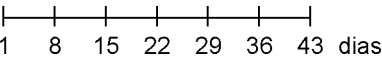
- ARA C - Citarabina
- IDA - Idarrubicina
- VP-16 - Etoposido
- PRED - Prednisona
- TG - Tioguanina
- VCR - Vincristina
- ADR - Doxorubicina (adriamicina)
- CTX - Ciclofosfamida
- IT - Intratecal

## INDUÇÃO



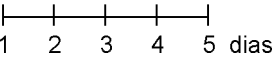


**CONSOLIDAÇÃO**

	PRED	40 mg/m <sup>2</sup>	D1 - 28
	TG	60 mg/m <sup>2</sup>	D1 - 28
I I I I	VCR	1,5 mg/m <sup>2</sup>	D1, 8, 15 e 22.
III III III III III III	ARA C	75 mg/m <sup>2</sup>	D3-D6, D10-D13, D17-D20, D24-D27, D31-34, D38-41
I I I I	ADR	30 mg/m <sup>2</sup>	D1, 8, 15 e 22.
	CTX	500 mg/m <sup>2</sup>	D29 e D43
I I I I	ARA C IT	(*)	D1, 15, 29 e 43.
			

(\*) Dose segundo a idade. A cada punção lombar, enviar liquor para exame citológico.

**ARA C/VP-16 (INTENSIFICAÇÃO)**

▼▼ ▼▼ ▼▼	ARA C	2 gr/m <sup>2</sup>	12 / 12 h em 3 horas	D1 a D3
● ● ● ●	VP 16	125 mg/m <sup>2</sup>	em 1 hora,	D2 a D5. 1 hora antes da ARA C
				

**NOTA:** As seguintes medidas deverão ser observadas antes do início do tratamento quimioterápico:

- Controle de processo infeccioso
- Acesso venoso profundo
- Encaminhamento de doadores de plaquetas ao Serviço de Hemoterapia.

**8. MEDIDAS NA HIPERLEUCOCITOSE****8.1. CITORREDUÇÃO**

Utilizada para aqueles pacientes com grande massa de células leucêmicas (leucometria > 50.000/mm<sup>3</sup> ou grandes visceromegalias), em que existe o risco de leucoestase, sangramento e síndrome de lise tumoral.

A citoredução será feita com **Citarabina** - 50 a 100 mg/m<sup>2</sup> - IV/dia. Iniciar a indução quando a leucometria atingir 20.000/mm<sup>3</sup> ou nos casos em que, após 72 horas de quimioterapia, não se observe redução da leucometria.

**Cuidados especiais e medidas de suporte:**

- Hidratação venosa: Visando a prevenir a Síndrome de Lise Tumoral, 3.000 a

3.500 ml/m<sup>2</sup> de solução de glicose a 5%, com vigilância cuidadosa do balanço hídrico e de eletrólitos.

- Alcalinização da urina com bicarbonato de sódio na hidratação.  
Dose: 20 mEq/500 ml da solução glicosada
- Alopurinol: Inicialmente usar 400 mg/m<sup>2</sup>/dia - VO e, após a citoredução, 200 mg/m<sup>2</sup>/dia.
- Evitar nesta fase outras medidas, exceto as estritamente necessárias, como a coleta de sangue para hemograma, eletrólitos, gasometria.
- Evitar transfusões de concentrados de hemácias, de maneira que o citócrito (hematócrito + leucócrito) permaneça ≤ 30%.
- Transfundir plaquetas de acordo com o grau de plaquetopenia e risco de sangramento.  
Dose: 4 U/m<sup>2</sup>, ou preferencialmente plaquetas de doador único.
- Quimioterapia: Iniciar o mais precocemente possível.

**8.2. IRRADIAÇÃO CRANIANA**

Indicada quando houver sintomas neurológicos. Os casos serão individualmente analisados pela equipe médica do Serviço de Hematologia.

### 8.3. LEUCOFERESE

Poderá ser indicada nos pacientes com sintomas associados a hiperleucocitose, tais como sinais neurológicos ou síndrome respiratória. Neste caso, discutir em equipe, considerando-se as dificuldades técnicas, especialmente em crianças de baixa idade, para as quais geralmente se opta pela exsanguíneo transfusão.

## 9. DETALHAMENTO DA QUIMIOTERAPIA

### Indução:

#### O tratamento de indução consiste de:

- Citarabina - 100 mg/m<sup>2</sup> em infusão contínua por 48 horas, iniciando no D 1
- Citarabina - 100 mg/m<sup>2</sup> a cada 12 horas, infusão de 30 min. D3 a D8. Total de 12 doses.
- Idarubicina - 12 mg/m<sup>2</sup> infusão em 30 min. D3 a D5
- VP 16 - 150 mg/m<sup>2</sup> em infusão de 60 min, D6, D7, D8.
- Citarabina Intratecal - Dose dependente da idade (ver a Tabela 1). Adiar este procedimento em casos de distúrbios da coagulação e plaquetopenia grave.

**No 15º dia de tratamento deve ser feito um aspirado de medula óssea e segundo este resultado adotar as seguintes condutas:**

- Aplasia e menos de 5% de blastos - Aguardar a recuperação hematológica (neutrófilos >1.000/mm<sup>3</sup> e plaquetas > 50.000/mm<sup>3</sup>) para dar continuidade ao tratamento. Esta recuperação deverá acontecer até o 29º dia do tratamento. O mielograma deverá ser repetido para confirmar a remissão.
- Medula óssea com mais de 10% de blastos
- Prosseguir com a quimioterapia. Nestes casos, se o aspirado de medula óssea mostrar-se intensamente hipocelular, é recomendado repetir o mielograma dentro de cerca de 4 dias, para confirmar a ausência de resposta completa. Quando a contagem de blastos for duvidosa ou estiver entre 5%-10%, é recomendável a repetição do mielograma para evitar equívocos, decorrentes inclusive do uso do G-CSF.

### Consolidação:

Utilizada logo após a indução para os pacientes de **Baixo Risco** que tenham obtido a remissão no D15 de tratamento. Nos demais pacientes, esta fase será feita após as intensificações com ARA em altas doses.

### Fase 1 da Consolidação

Sempre que possível esta fase deve ser feita sem pausas:

FASE 1 DA CONSOLIDAÇÃO		
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> - VO	D1 a D28, suspender em 1 semana.
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> - VO	D1 a D28
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> (máx. 2mg)	D1, 8, 15 e 22.
Adriamicina	30 mg/m <sup>2</sup> - IV	D1, 8, 15 e 22.
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> - IV	D3,4,5 e 6. D10, 11,12 e 13. D17, 18, 19 e 20. D24, 25, 26 e 27.
Citarabina intratecal	Dose segundo a idade	D1 e D15

**NOTA:** Por ser um período de quimioterapia contínua, o uso do G-CSF só esta indicado no término da Fase 1 ou caso o paciente apresente neutropenia grave e infecção.

### Fase 2 da Consolidação

Para o início da Fase 2, poderá ser feito um intervalo de no máximo 14 dias, e alguns parâmetros deverão ser observados para o início da ARA C e da Ciclofosfamida, quais sejam Leucócitos > 1.500/m<sup>2</sup> mm<sup>3</sup> Plaquetas > 50.000/m<sup>2</sup> mm<sup>3</sup>

FASE 2 DA CONSOLIDAÇÃO		
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> - VO	D1 a D15
Citarabina	75 mg/m <sup>2</sup> - IV	D3,4,5 e 6. D10, 11,12 e 13.
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> - IV	D1 e D15
Citarabina	Dose segundo a idade	D1

G- CSF - Iniciar 48 horas após o término da quimioterapia, na dose de 5ug/kg de peso. Suspender quando houver recuperação medular .

**Intensificação:**

Utilizada logo após a consolidação, nos casos de pacientes de **Baixo Risco** que tenham obtido a remissão no D15 de tratamento. Nos demais pacientes, esta fase será antecipada para após a Indução, e consta de dois ciclos de ARA C em altas doses e VP 16.

Os seguintes critérios deverão ser observados para o início da intensificação para os pacientes de

- **RISCO BAIXO:**
  - intervalo de pelo menos 2 semanas após a consolidação
  - bom estado geral e ausência de infecção
  - aspirado de medula óssea prévio
  - neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  e plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$

Fases 1 e 2 - Intensificação (Ver adiante os cuidados para administração do ARA C).

Fases 1 e 2 - Intensificação		
Citarabina	2 $\text{gr}/\text{m}^2$ - IV - 12/12 H	D1 a D3. Total de 6 doses.
VP 16	125 $\text{mg}/\text{m}^2$	D2 a D5 Infusão de 1 H. Iniciar 01 hora antes do ARA C

**Pacientes de Alto Risco e com doador HLA compatível - Discutir o encaminhamento para o transplante alogênico após a primeira intensificação, se estiverem em Resposta Completa.**

Crítérios que deverão ser observados para início da Segunda Intensificação nos pacientes de **Risco Baixo:**

- pausa de 1 semana após a normalização do hemograma
- estado geral bom e ausência de infecção
- neutrófilos  $\geq 1.500/\text{mm}^3$  e plaquetas  $\geq 100.000/\text{mm}^3$ .

• **Cuidados especiais para administração do ARA C em altas doses**

- Hidratação venosa - 3.000 a 3.500  $\text{ml}/\text{m}^2$  de solução de glicose a 5 %. Considerar a reposição de sódio e potássio.
- Manter a hidratação venosa até pelo menos 48 horas após a última dose de ARA C.
- Colírio de dexametasona - 2 gotas em cada olho de 6/6 horas.
- Vitamina B6 - 150  $\text{mg}/\text{m}^2$  a cada 12 horas durante 7 dias.

**Observação rigorosa de surgimento de sinais neurológicos, especialmente manifestações cerebelares. Caso isto ocorra, suspender a ARA C.**

**Profilaxia do acometimento do sistema nervoso central (SNC)**

A radioterapia craniana deve ser iniciada após a conclusão da quimioterapia intensiva.

A dose de irradiação será de acordo com a idade (ver a Tabela 1) e a taxa de irradiação diária deve ser de 2 Gy ao dia, ou seja 10 Gy por semana.

Tabela 1 - Doses profiláticas do acometimento do SNC		
IDADE	ARA C IT	IRRADIAÇÃO CRANIANA
> 1 - 2 anos	26 mg	15 Gy
> 2 - 3 anos	34 mg	18 Gy
> 3 anos	40 mg	18 Gy

**Manutenção**

Consiste no uso da associação de 6 TG (Tioguanina) e ARA C por um período total de 1 1/2 anos, a contar do primeiro dia de tratamento.

Para o início da manutenção, é obrigatório a realização de mielograma, como também pesquisa a rearranjos genéticos por Biologia Molecular, caso tenha sido realizada ao diagnóstico.

O tratamento de manutenção será feito concomitante com a irradiação craniana e consiste de TG - 40  $\text{mg}/\text{m}^2$  VO diário e ARA C - 40  $\text{mg}/\text{m}^2$  SC a cada 4 semanas por 4 dias consecutivos.

**Controle do uso de TG e ARA C na Fase de Manutenção**

Tioguanina		
Leucócitos	> 2.000/ $\text{mm}^3$	100% da dose de TG
Leucócitos	1.000 - 2.000/ $\text{mm}^3$	50% da dose de TG
Leucócitos	< 1.000/ $\text{mm}^3$	ZERO

ARA C	
Iniciar somente se leucócitos > 2.000/ $\text{mm}^3$ e plaquetas > 80.000/ $\text{mm}^3$	

**Tratamento do SNC**

Nos pacientes com acometimento do SNC, manter a injeção de ARA C intratecal

até a negatificação do líquido e, após, seguir com as punções previstas no Protocolo. A irradiação craniana (Tabela 2) deverá ser feita 4 semanas após o final da quimioterapia.

Tabela 2 - Doses terapêuticas do acometimento do SNC	
Idade	Dose de RT
> 1 - 2 anos	24 Gy
> 3 anos	30 Gy

## 10. ORIENTAÇÕES GERAIS

Durante o período da quimioterapia intensiva, é recomendável a seguinte vigilância:

Indução	
Hemograma + Plaquetas	A cada 1-2 dias
Eletrólitos	A cada 1-2 dias
Glicose	A cada 2-3 dias
Coagulograma	A cada 2-3 dias até normalizar e, após, semanal.
Creatinina	A cada 2-3 dias
Hepatograma	Semanal
Exames bacteriológicos	A critério médico
Ácido úrico	Dois vezes por semana até normalizar
Proteínas	Semanal

Consolidação	
Hemograma + Plaquetas	A cada 2-3 dias
Eletrólitos	2-3 vezes por semana
Glicose	Semanal
Coagulograma	Por indicação clínica
Creatinina	A cada 2-3 dias
Hepatograma	Semanal
Ex. Bacteriológicos	A critério médico
Proteínas	Semanal

Intensificação (VP 16 e altas doses de ARA C)	
Hemograma + Plaquetas	2-3 vezes por semana
Eletrólitos	2-3 vezes por semana
Glicose	Ao iniciar a fase
Coagulograma	Ao iniciar a fase
Creatinina	2-3 vezes por semana
Hepatograma	Semanal
Ex. Bacteriológicos	Quando indicado
Proteínas	Semanal

Manutenção	
Hemograma + Plaquetas	Mensal
Creatinina	Mensal
Hepatograma	Mensal
Ácido úrico	Mensal
Desidrogenase láctica	Mensal

### Ao Término do Tratamento:

- Sangue - hemograma com plaquetometria, creatinina, hepatograma, ácido úrico e desidrogenase láctica.
- Mielograma com pesquisa de rearranjos citogenéticos por Biologia Molecular, caso este tenha sido realizado ao diagnóstico.
- Exame citológico do líquido.

### Após o Término do Tratamento:

O paciente deverá ser avaliado a cada 2 meses no primeiro semestre, a cada 4 meses no 2º semestre, a cada 6 meses no 2º e 3º anos e anualmente a partir do 4º ano fora de tratamento, por meio de:

- exame físico;
- exames de sangue: hemograma com plaquetometria, uréia, creatinina, hepatograma, ácido úrico e desidrogenase láctica.

As sorologias para sífilis, hepatite B e C, HIV e HTLV deverão ser repetidas no 24º mês após a última transfusão de hemoderivados.

**Caso este protocolo de tratamento seja aplicado a lactentes, as doses de quimioterapia deverão ser calculadas em mg/kg.**

**Para isto, divida a dose preconizada por 30 e multiplique pelo peso do paciente.**

## 11. NOTA FINAL

Para o INCA, qualquer conduta aplicada em suas unidades hospitalares que se encontre fora das aqui especificadas é considerada experimental ou irregular.

## 12. AGRADECIMENTO

O Instituto Nacional de Câncer agradece, penhoradamente, à Dra. Norma Wollner por sua valiosa contribuição com a revisão do texto desta Conduta do INCA.

**13. BIBLIOGRAFIA**

- Bishop JF, Mathews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 87: 1701-1717, 1996.
- Büchener T, Hiddemann W, Löfler G, Gassmann W, Maschmeyer G, Heit W et al. Improved cure rate by very early intensification combined with prolonged maintenance chemotherapy in patients with acute myelogenous leukemia: data from the AML Cooperative Group. *Semin Hematol* 28:76-79, 1991.
- Craig A Hurwitz, Kevin G. Mounce, Holcombe E. Grier. Treatment of Patients with Acute Myelogenous Leukemia: Review of Clinical Trials of the Past Decade. *Journal of Pediatric Hematologu Oncology* 17(3): 185-197, 1995.
- Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Does cranial irradiation reduce the risk for bone marrow relapse in acute myelogenous leukemia: unexpected results of the childhood AML study BFM 87. *Clin Oncol* 11:279-286, 1993.
- Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study BFM 83 as compared with study BFM 78. *Blood* 75:1932, 1990.
- Creutzig U. Diagnosis and treatment of acute myelogenous leukemia in childhood. *Critical Reviews Oncol Hematol* 1996, 22: 183-196.
- Mandelli F, Vegna ML, Avvisati G, et al. A randomized study of efficacy of post-remission therapy in adult acute nonlymphocytic leukemia: a report of the Italian Cooperative Group GIMEMA. *Ann Hematol* 64:166-172, 1992.
- Ravindranath Y, Steuber CP, Krischer J, et al. High dose cytarabine for intensification of early therapy of childhood acute myelogenous leukemia: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9:572, 1991.
- Weels RJ, Woods WG, Lampkin BC, Nesbit ME, Lee JW, Buckley JD, et al. Impact of high-dose cytarabine and asparaginase intensification on childhood acute myelogenous leukemia: a report from the Childrens Cancer Group. *J. Clin Oncol* 11: 538-545, 1993.
- Weinstein H, Mayer R, Rosenthal D, et al. Chemotherapy for acute myelogenous leukemia in children and adults. VAPA update - *Blood* 62:315-319, 1983.
- Weinstein HJ, Ebb D - Diagnosis and treatment of childhood acute myelogenous leukemia - *Ped. Clin. North America*: 44(4) 847-862, 1997.