

## Tratamento da leucemia linfoblástica do adulto: resultados do protocolo de alto risco do GBTLI85 comparados retrospectivamente com um esquema convencional

ALEXANDRE JOSÉ SILVA FENELON<sup>1</sup>, CARLOS FREDERICO DISTEFANO PINTO<sup>1</sup>, WAGNER BRANT MOREIRA<sup>2</sup>, SEBASTIÃO CABRAL FILHO<sup>2</sup>, EDUARDO CARVALHO BRANDÃO<sup>2</sup>, EUGÊNIO BAUMGRATZ LOPES<sup>2</sup>, MARIA DO CARMO LIMA VIEIRA<sup>2</sup>, MARIA NUNES ÁLVARES<sup>2</sup>, JOÃO AUGUSTO MOREIRA TEIXEIRA<sup>2</sup>, EDUARDO NASCIMENTO<sup>2</sup>, NEDDA MARIA VASCONCELOS NOVAES<sup>2</sup>

### Resumo

*Em um grupo de 43 pacientes acima de 15 anos, portadores de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) do adulto, foram comparados retrospectivamente os resultados obtidos com o protocolo de Stein modificado (Grupo 1) e o programa de alto risco do GBTLI85 (Grupo 2), um protocolo intensivo desenvolvido para LLA de mau prognóstico da infância. Os índices de remissão completa (RC) para o Grupo 2 foram superiores aos do Grupo 1 (54% vs. 19%,  $p = 0,01$ ), mas essa diferença perdeu a significância estatística na análise multivariada. Uma vez obtida a RC, a sobrevida livre de doença a quatro anos para ambos os grupos foi de 25%, mas no Grupo 1 ocorreram 75% de recidivas, enquanto no Grupo 2 ocorreram 41% de recidivas e 33% de óbitos por toxicidade do tratamento pós-remissão. O índice de sobrevida livre de falha (SLF) a quatro anos foi de 4% para o Grupo 1 (95% intervalo de confiança 0-13%) e 13% para o Grupo 2 (95% intervalo de confiança 0-27%). Pelo menos nesse grupo de doentes, o tratamento intensivo baseado nos protocolos de alto risco da infância falhou em aumentar as taxas de curas e esteve associada com índices proibitivos de toxicidade. Novas abordagens baseadas na existência de diversos grupos de risco na LLA do adulto devem ser buscadas.*

**Unitermos:** leucemia linfoblástica aguda; quimioterapia

### Introdução

Os resultados do tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) em adultos são consideravelmente menos satisfatórios do que aqueles obtidos em crianças. O índice de sobreviventes de longo termo entre portadores de LLA da infância situa-se em torno de 60-75% [1, 2]. Em contrapartida, os melhores protocolos empregados no adulto levam a uma sobrevida de longo termo em torno de 25-41% [3], sendo que em algumas vezes esses resultados são obtidos em populações selecionadas, principalmente no que se refere à idade [4, 5]. O sucesso obtido com protocolos de quimioterapia intensiva em crianças com doença de mau prog-

nóstico [1, 6] levou alguns autores a propor uma abordagem semelhante no tratamento para os adultos. A característica desses protocolos é o emprego de consolidação intensiva [4, 5] ou intensificação tardia [7], associada à manutenção com múltiplas drogas [5]. Baseando-se nestes fatos, o Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte, a partir de 1987, começou a tratar os adultos jovens portadores de LLA com o protocolo de alto risco do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tratamento das Leucemias da Infância, que incorpora os conceitos acima descritos. Nesse estudo, comparamos retrospectivamente os resultados desse esquema com o protocolo de Stein modificado [8], que emprega uma consolidação moderadamente intensiva associada a uma manutenção con-

OBS: O presente artigo foi publicado no número 2/94 com vários erros. O Conselho Editorial da revista resolveu republicá-lo com as correções pertinentes.

<sup>1</sup>Residente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte; <sup>2</sup>Médico Assistente do Serviço de Oncologia Clínica da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte. Endereço para correspondência: Centro de Quimioterapia Antineoplásica e Imunoterapia - Av. Antônio Carlos, 1694/Térreo - Cachoeirinha - Belo Horizonte - MG - CEP 31210-010.

vencional com MTX e 6 MP e era anteriormente empregado em nossa instituição.

## Material e métodos

Foram analisados todos os prontuários dos portadores de LLA admitidos neste serviço entre 1/1/83 e 1/7/93. Foram incluídos no estudo os doentes com diagnóstico de LLA ou leucemia aguda indiferenciada, idade igual ou superior a 15 anos e que tivessem sido submetidas pelo menos à primeira dose de QT de indução dos protocolos já mencionados.

Os critérios para definição de RC incluíram contagem de blastos no mielograma inferior a 5%, ausência de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas superior a 100.000/mm<sup>3</sup>, contagem de neutrófilos superior a 1.500/mm<sup>3</sup> e ausência de doença extramedular.

As causas de falha na obtenção da RC foram divididas em doença refratária, que incluía os pacientes com doença residual ao término da indução; óbito precoce, que incluía os casos que evoluíram para o óbito antes do D14 de indução sem que a toxicidade fosse avaliada; óbito por toxicidade, que incluía os casos onde a toxicidade da QT tenha causado o óbito em qualquer dia da indução (nesse grupo estão incluídos os casos de síndrome de lise tumoral); e abandono de tratamento, definido como a desistência do paciente em receber a indução programada antes da avaliação da resposta.

A sobrevida global (SG) foi definida como o intervalo entre o início da QT e o óbito ou censura. A sobrevida livre de doença (SLD) foi definida com o intervalo entre a obtenção de RC e a primeira recidiva ou censura. A sobrevida livre de falha (SLF) é calculada como o intervalo entre o início da QT e a censura ou o primeiro dos eventos adversos, que incluem falha em se obter RC, recidiva da doença e óbito por toxicidade.

A toxicidade foi relatada conforme os critérios da OMS. Os óbitos por toxicidade foram relatados separadamente em cada fase do tratamento.

As curvas de SLD, SG e SLF foram calculadas pelo método de Kaplan Meyer. A análise univariada dos índices de resposta foi feita pelo teste do Qui-quadrado. Análise multivariada dos fatores que influíram na RC e na curva de SLF foi feita usando-se o método de regressão logística múltipla e o modelo de Cox, respectivamente.

Os esquemas empregados foram os seguintes:

### *Grupo 1: Protocolo de Stein modificado:*

#### **Indução:**

ADM-25mg/m<sup>2</sup>/semana iv até completar quatro doses; VCR: 1,4 mg/m<sup>2</sup>/semana iv; PDN: 40 mg/m<sup>2</sup> VO/dia. A ADM é omitida se a contagem de neutrófilos es-

tiver abaixo de 500/mm<sup>3</sup>. A indução é feita até que sejam completadas quatro doses de ADM.

#### **Consolidação:**

*Fase I.* AraC-300 mg/m<sup>2</sup> duas vezes por semana, durante duas semanas.

*Fase II.* RT em crânio: 2.400 rads em 2,5 semanas. MTX 20 mg it/semana durante quatro semanas.

*Fase III.* CPM 750 mg/m<sup>2</sup> iv D1; ADM 50 mg/m<sup>2</sup> DI; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> D1; PDN 100 mg VO D1-5.

Essa fase consiste em cinco ciclos de CHOP a intervalos de 21 dias.

#### **Manutenção:**

6 MP 50 mg/m<sup>2</sup>/dia VO; MTX 20 mg/m<sup>2</sup>/dia VO alternando com iv. Essa fase dura 24 meses. São administrados dois ciclos de CHOP, nos meses 12 e 24 da manutenção. As doses são ajustadas para manter o leucograma entre 2.500 e 3.500 leu/mm<sup>3</sup>.

### *Grupo 2: Protocolo de alto risco do GBTL185.*

#### **Indução:**

DNB 30 mg/m<sup>2</sup> iv D1, 8, 15, 22; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv D1, 8, 15, 22; Dex 6 mg/m<sup>2</sup> iv D1-28; AraC 75 mg/m<sup>2</sup> sc D14-21; L-Asp 100.000 mg/m<sup>2</sup> im ou iv D14-21; QT intratecal com MADIT (MTX, AraC, Dex) D1, 14, 28. As doses são de 12 mg (MTX), 2 mg (Dex) e 70 mg (AraC). A QT é administrada independente do hematológico. Em nossos doentes essa rotina não foi seguida. Somente dois pacientes nesse grupo fizeram uso da L-Asp programada para a indução. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feito MADIT semanal até duas punções negativas consecutivas.

#### **Consolidação:**

AraC 1.500 mg/m<sup>2</sup> iv 12/12 h x 6 doses; L-Asp 6.000 UI im ou iv 6 h após a última dose de AraC.

#### **Profilaxia do SNC:**

RT craniana: 2.400 rads em 15 frações. Posteriormente a dose foi reduzida para 1.800 rads. MADIT (conforme descrito na indução) 2 x/semana até cinco doses. Em pacientes com SNC infiltrado ao diagnóstico é feita RT no neuroeixo. Durante essa fase é administrada 6 MP na dose de 50 mg/m<sup>2</sup> VO/dia.

#### **Manutenção:**

É feita com três módulos básicos, que são alternados seqüencialmente. O tratamento é feito até comple-

tar 120 semanas de RC. Módulo 1: VP-16-250 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; VCR 2 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; Dex 6 mg/m<sup>2</sup>/dia vo x 4 semanas. Módulo 2: MTX 40 mg/m<sup>2</sup>/semana im ou vo x 4 semanas; 6 MP 75 mg/m<sup>2</sup>/dia vo x 4 semanas. Módulo 3: VM-26 250 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas; AraC 300 mg/m<sup>2</sup>/semana iv x 4 semanas.

### Casos especiais

Pacientes que não estiverem em RC no D28 da indução devem receber o seguinte esquema: VM-26 165 mg/m<sup>2</sup> iv 2 x/semana durante duas semanas; AraC 300 mg/m<sup>2</sup> iv 2 x/semana, durante duas semanas; Dex 6 mg/m<sup>2</sup> vo D29-42; VCR 1,4 mg/m<sup>2</sup> iv D29, 35.

### Resultados

#### Características dos pacientes

No período determinado pelo levantamento, foram incluídos 43 pacientes no estudo, 21 no Grupo 1 e 22 no Grupo 2. As características pré-tratamento dos dois grupos encontram-se ilustradas na Tabela 1, ficando evidente que os pacientes do Grupo 1 tendem a ser mais idosos e apresentar contagens de leucócitos mais elevadas que os doentes do Grupo 2, que por outro lado apresentaram-se mais freqüentemente com trombocitopenia e infiltração do SNC. As diferenças de idade observadas entre os dois grupos se justificam pelo fato de o protocolo do GBTLI85 ser usado apenas em adultos abaixo de 50 anos. As diferenças na freqüência de infiltração do SNC são devidas ao fato que o protocolo de Stein só prever a realização de punção lombar ao término da indução, por isso a grande maioria dos doentes que falharam na indução não teve o SNC avaliado.

#### Resposta ao tratamento

Dos 43 pacientes incluídos no estudo, 16 entraram em RC (37,2%). O índice de RC foi de 19% para o Grupo 1 (4/21) e 54,5% para o Grupo 2 (12/22). A diferença observada foi estatisticamente significativa ( $p = 0,016$ ). As principais causas de falha em se obter RC no Grupo 1 foram doença refratária (48%), óbito precoce (14%), óbito por toxicidade (14%), doença refratária (9%) e abandono de tratamento (5%). Nenhum dos dois pacientes do Grupo 2 que entraram no programa previsto nos Casos especiais obteve RC.

Foram realizadas análises univariadas para a determinação dos fatores pré-tratamento que influenciaram na obtenção de RC. As variáveis analisadas incluíram raça, sexo, idade, leucometria, contagem de blastos no sangue periférico, contagem de plaquetas, morfologia dos blastos, infiltração do SNC, esplenomegalia, linfadenomegalia, infecção e sangramento. As únicas variáveis

Tabela 1. Características pré-tratamento dos pacientes

Característica	Grupo 1	Grupo 2
<b>Cor</b>		
Leucoderma	10 (47,6%)	7 (33,3%)
Faioderma	9 (42,9%)	12 (57,1%)
Melanoderma	2 (9,5%)	2 (9,5%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	11 (52,4%)	15 (68,2%)
Feminino	10 (47,6%)	7 (31,8%)
<b>Idade</b>		
< 20	4 (19%)	9 (40,9%)
29 - 40	10 (47,6%)	13 (53,6%)
> 40	7 (33,3%)	1 (4,5%)
<b>Leucograma</b>		
< 10.000/mm <sup>3</sup>	4 (19%)	12 (54,5%)
10.000/mm <sup>3</sup> +	17 (81%)	10 (45,5%)
<b>Blastos</b>		
< 10.000/mm <sup>3</sup>	11 (52,4%)	13 (59,1%)
10.000/mm <sup>3</sup> +	10 (47,6%)	9 (40,9%)
<b>Plaquetas</b> <sup>1</sup>		
< 20.000/mm <sup>3</sup>	7 (35%)	13 (61,9%)
20.000/mm <sup>3</sup> +	13 (65%)	8 (38,1%)
<b>Infecção</b>	14 (66,6%)	9 (40,9%)
<b>Sangramento</b>	3 (14,3%)	7 (31,8%)
<b>Linfadenopatia</b>	12 (61,5%)	11 (50%)
<b>Esplenomegalia</b>	11 (50,9%)	13 (59,1%)
<b>Morfologia</b>		
L1	3 (14,3%)	4 (18,2%)
L2	7 (33,3%)	13 (59,1%)
L3	1 (4,8%)	2 (9,1%)
Leuc. indiferenciada	3 (14,3%)	3 (13,9%)
Sem informação	7 (33,3%)	3 (13,6%)
<b>SNC infiltrado</b>		
Sim	1 (4,8%)	5 (22,7%)
Não	5 (23,8%)	9 (46,9%)
Sem informação	15 (71,4%)	8 (36,4%)

<sup>1</sup>Não havia informações sobre contagem de plaqueta em dois pacientes.

veis significativamente associadas com maiores índices de RC foram contagem de leucócitos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> (68% vs. 22%,  $p = 0,00098$ ) e contagem de blastos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> (54% vs. 16%,  $p = 0,009$ ). A contagem de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> (50% de RC) e a ausência de linfadenopatias (56% de RC) também estão associadas com uma tendência a maiores índices de RC, mas essa diferença não chegou a atingir significância estatística. Na análise multivariada apenas a contagem de leucócitos abaixo de 10.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,01$ ) e a de plaquetas abaixo de 20.000/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,02$ ) atingiram níveis de significância estatística. As diferenças entre os dois esquemas de QT perderam a significância estatística na análise multivariada.

**Seguimento**

Entre os 43 pacientes incluídos no estudo, ocorreram 35 óbitos. Dois doentes do Grupo 1 estão perdidos de seguimento a 0,2 e 21,6 meses, ambos com doença em atividade. Quatro pacientes encontraram-se em RC contínua (RCC) com seguimento variando de 18,6 a 98,1 meses (um paciente no Grupo 1 e três no Grupo 2). Outros dois pacientes no Grupo 2 encontram-se vivos em segunda RC após recidiva precoce no SNC, com seguimento de 5 e 10,5 meses, respectivamente.

A curva de sobrevida global (Gráfico 2) não diferiu para os dois protocolos empregados ( $p = 0,61$ ). Para o Grupo 1 a sobrevida mediana foi de 1,4 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 10% (95% intervalo de confiança entre 0 e 23%). Para o Grupo 2 a sobrevida mediana foi de 2,6 meses e a sobrevida a quatro anos foi de 19% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 38%). A SLD mediana para os pacientes que obtiveram RC foi de 6,9 meses para o Grupo 1 e 1,7 meses para o Grupo 2. A SLD a quatro anos foi de 25% para os dois grupos (Gráfico 3). As curvas de duração da resposta não diferiram entre os dois grupos ( $p = 0,32$ ). Não ocorreram recidivas após 6,9 meses de RC. A curva de SLF (Gráfico 1) também não mostrou diferenças significativas entre os dois programas de tratamento ( $p = 0,15$ ). A SLF mediana para o grupo 1 foi de 1,4 meses, enquanto que a SLF a quatro anos foi de 4% (95% de intervalo de confiança entre 0 e 13%). Para os pacientes do Grupo 2 a SLF mediana foi de dois meses e a SLF a quatro anos foi de 13% (95% de intervalo de confiança entre 0% e 27%). Na análise univariada da curva de sobrevida livre de falha os únicos fatores prognósticos adversos que atingiram níveis de significância estatística foram leucócitos abaixo de  $10.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ) e plaquetas acima de  $20.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ). Idade acima de 19 anos ( $p = 0,055$ ) e contagem de blastos acima de 10.000 ( $p = 0,08$ ) estiveram associados a uma tendência com piora do SLF, sem atingir significância estatística. Nenhum paciente com infecção ou SNC infiltrado ao diagnóstico obteve RCC a quatro anos, mas esses valores não foram estatisticamente significativos. Na análise multivariada a contagem de leucócitos abaixo de  $10.000/mm^3$  ( $p = 0,02$ ) e a de plaquetas inferior a  $20.000/mm^3$  ( $p = 0,03$ ) foram preditores de melhoria do SLF.

**Toxicidade**

**Indução**

Entre os pacientes do Grupo 1, 17 foram considerados avaliáveis para toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 foi observada em 13 pacientes (71%), plaquetopenia G3 ou G4 em sete (41%) e anemia G3 ou G4 em sete (41%). Infecção atribuível à toxicidade do tratamento

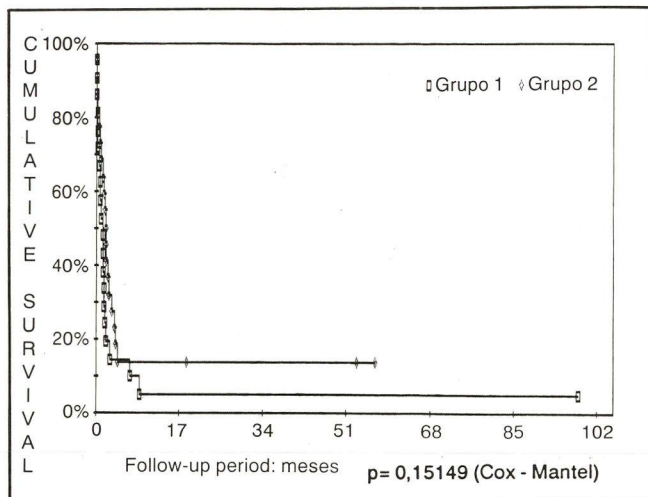


Gráfico 1. Sobrevida livre de falha.

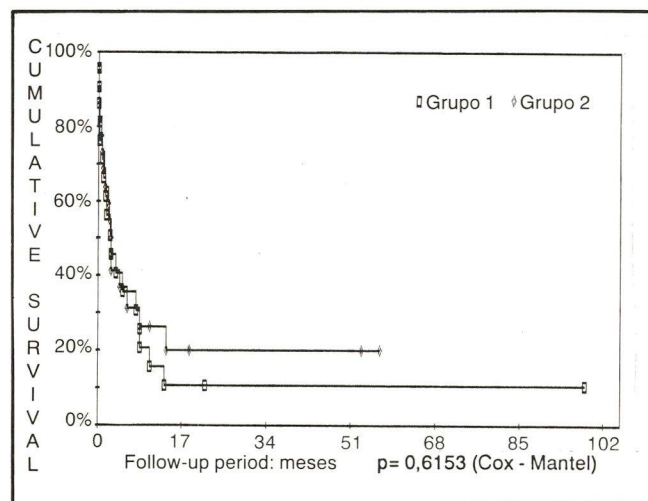


Gráfico 2. Sobrevida global.

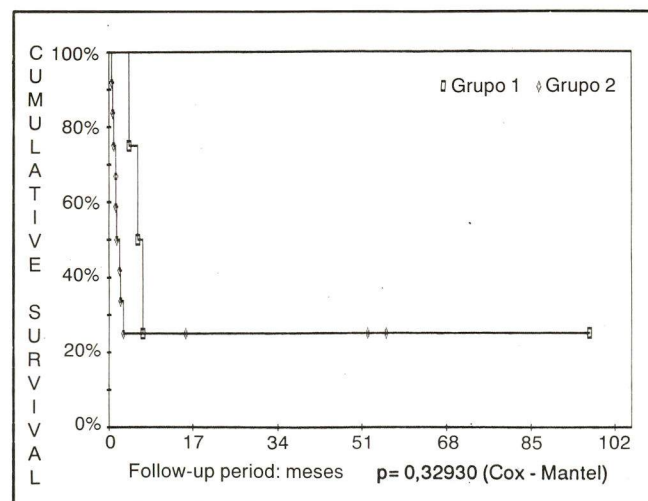


Gráfico 3. Sobrevida livre de doença.

foi observada em 11 pacientes (66%), sendo em sete casos classificada como G3 ou G4. Não foram registradas toxicidades extramedulares, mas tal fato provavelmente se deve a uma avaliação inadequada das mesmas. Ocorreram três óbitos por toxicidade durante a indução, devidos a síndrome de lise tumoral, estrongiloidíase septicêmica e hemorragia intra-abdominal, respectivamente.

No Grupo 2, 17 dos 22 pacientes foram avaliados para toxicidade. Leucopenia G3 ou G4 ocorreu em 13 doentes (76%), anemia G3 ou G4 em seis (35%) e plaquetopenia G3 ou G4 em 12 (70%). Episódios de infecção ocorreram em seis pacientes (35%) sendo classificados como G3 ou G4 em três casos. Nesse grupo foi registrado um caso de íleo paralítico, um de extravasamento de droga e outro de icterícia flutuante, que desapareceu espontaneamente. Mais uma vez as toxicidades extramedulares não foram adequadamente avaliadas. Ocorreram três óbitos devido à toxicidade da QT, sendo um deles por síndrome de lise tumoral, um por aspergilose pulmonar e outro por um processo infeccioso sem causa identificada.

#### Consolidação e profilaxia do SNC

A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas nos pacientes do Grupo 1, onde não ocorreu nenhum óbito por toxicidade. Uma paciente apresentou leucopenia G4 associada a pneumonia bacteriana sem outras complicações. Houve também um episódio de plaquetopenia G4. A RT no SNC teve como efeitos colaterais cefaléia, vômitos e alopecia total em todos os pacientes.

No Grupo 2, 11 pacientes foram avaliados para toxicidade. Durante a consolidação foram registrados três óbitos por toxicidade, todos causados por processo infeccioso. Outro evento fatal ocorreu devido a uma hemorragia digestiva secundária à trombocitopenia durante a RT no crânio e neuroeixo. As toxicidades não fatais também foram freqüentes. Plaquetopenia G4 e Leucopenia G4 ocorreram respectivamente em 81% e 72% dos pacientes tratados com AraC em doses intermediárias. Infecção não fatal (classificada como G2) ocorreu em um caso. Entre os seis pacientes que fizeram a profilaxia do SNC com RT em crânio e QT it não foram observados vômitos ou cefaléia, mas alopecia total foi registrada em todos os casos.

#### Manutenção

Apenas três pacientes do Grupo 1 e quatro do Grupo 2 iniciaram a fase de manutenção, desse grupo, um paciente do Grupo 1 e dois do Grupo 2 terminaram essa etapa, o que torna muito difícil a avaliação da toxicidade. No Grupo 1, apenas uma paciente chegou a apresentar leucopenia G3. Essa mesma paciente apresentou

diarréia G2, e mucosite G2 ao longo da manutenção, que durou 24 meses. Os outros dois pacientes recidivaram com menos de três meses de manutenção, não tendo sido registrada qualquer toxicidade G3 ou G4. Entre os pacientes do Grupo 1 houve um caso de neurotoxicidade severa pela VCR, levando à paraplegia. Leucopenia G3 ocorreu em dois pacientes e G4 em outros dois. Infecção associada com leucopenia e necessitando de internação para antibioticoterapia intravenosa ocorreu em três casos. Trombocitopenia G3 ou G4 ocorreu em dois casos. Anemia G4 em um caso. Mucosite Grau 2 foi registrada em uma paciente. Em nenhum dos dois grupos ocorreram óbitos por toxicidade.

#### Recidiva

Entre os quatro pacientes do Grupo 1 que obtiveram RC, três recidivaram (75%) após 4,2, 5,9 e 6,9 meses de sobrevida livre de doença, respectivamente. Em um caso a recidiva ocorreu no SNC e em dois casos na medula óssea. Nenhum desses pacientes obteve uma segunda RC. Entre os 12 pacientes do Grupo 2, cinco recidivaram (41%), todos eles com menos de três meses desde a RC. Três recidivas ocorreram na medula óssea e duas no SNC. Os pacientes que recidivaram no SNC obtiveram uma segunda RC com MADIT e estão em RC a dois e sete meses desde a recidiva. Nenhum paciente com recidiva medular obteve segunda RC.

#### Discussão

Os protocolos mais recentes de tratamento da LLA do adulto têm obtido índices de RC variando de 68% a 88%. Entre os pacientes que obtêm RC a possibilidade de sobrevida livre de doença a quatro anos varia de 29% a 50% e a duração mediana da RC fica entre 21 e 53 meses. O platô da curva de sobrevida livre de doença é atingido entre quatro e cinco anos na maioria dos estudos. Esses dados apontam para um índice de curas entre 25 e 45% para os casos de LLA do adulto [4, 5, 7, 9-12]. Os resultados obtidos em nossa instituição são claramente inferiores aos da literatura internacional, com um índice de curas estimado em 4% para o protocolo de Stein e 13% para o GBTL185.

A comparação entre os resultados obtidos para o Grupo 1 e o Grupo 2 é bastante dificultada pelas diferenças entre as características pré-tratamento entre os dois grupos. O índice de RC verificado para o Grupo 2 foi superior ao registrado para o Grupo 1 ( $p = 0,01$ ), mas a diferença observada perdeu a significância estatística na análise multivariada. O índice de RC observado para o Grupo 1 foi extremamente baixo, sendo inclusive inferior aos obtidos na literatura com o uso de VCR + PDN isoladas [13]. A maioria das falhas na indu-

ção teve como causa a resistência da doença ao tratamento. No Grupo 2, por outro lado, apenas 9% dos pacientes apresentaram doença refratária, mas o índice de óbitos na indução foi semelhante ao do Grupo 2 e bem superior ao observado na literatura [4, 5, 7, 9, 11].

Uma vez obtida a RC, a possibilidade de se obter sobrevida livre de doença a longo termo não diferiu para os dois grupos. No entanto, o padrão de falhas pós-RC observado para o grupo 1 mostrou um alto índice de recidivas (75%) que ocorreram entre os quatro e sete meses de RC. A consolidação e a profilaxia do SNC foram bem toleradas pelos pacientes, não tendo ocorrido nenhum óbito por toxicidade. No Grupo 2 houve um índice muito elevado de óbitos por toxicidade (33%) todos eles ocorridos durante a consolidação ou profilaxia do SNC. O índice de recidivas foi de apenas 41%, todas ocorridas antes de três meses de RC.

Programas de consolidação intensiva para o tratamento da LLA do adulto têm aparecido com frequência na literatura [4, 5, 7, 8, 11]; no entanto, os dois estudos randomizados que avaliaram a importância dessa abordagem tiveram resultados negativos. Em um trabalho do EORTC [3], a consolidação com AraC e 6TG não aumentou a sobrevida livre de doença em relação ao grupo onde esse tratamento foi omitido. No estudo do CALGB a consolidação com DNB + AraC também falhou em aumentar os índices de SLD em relação ao grupo controle. Por outro lado, é possível que existam subgrupos que se beneficiem da consolidação intensiva. Os protocolos de Linker [4, 12] e do GMALL [14], que empregaram consolidação e intensificação tardia, respectivamente, observaram um melhor prognóstico para os portadores de LLA de células T, com índices de remissão completa contínua (RCC) a cinco anos em torno de 50%, enquanto a RCC para todos os doentes foi de 35%. Em um outro estudo conduzido pela Universidade de Iowa [9], foi empregado um protocolo que omitia a consolidação e utilizava um programa de manutenção moderadamente intensivo com pulsos periódicos de VCR, PDN, BCNU, ADM, ACTD e CPM alternados com o uso da 6 MP e do MTX. Esse grupo também obteve índices de RCC de 35% a cinco anos, mas os pacientes com LLA de células T evoluíram mal com RC mediana de apenas 6,8 meses, contra 74,4 meses para os demais ( $p = 0,001$ ).

Outra questão controversa se refere ao uso do AraC em doses altas ou intermediárias no tratamento da LLA do adulto. Em um estudo retrospectivo do Hospital S. Bartolomeu [15], a incorporação do AraC na dose de 2 g/m<sup>2</sup> 12/12 h x 12 doses ao esquema de indução com L-Asp, ADM, VCR e PDN piorou os resultados do grupo de baixo risco em relação ao tratamento controle. Por outro lado os resultados do grupo de alto risco, que incluía todos os pacientes com mais de 10.000 blastos/

mm<sup>3</sup> no sangue periférico, além dos casos de LLA de células B, T ou nulas, foram bem melhores no grupo que recebeu o AraC em altas doses ( $p = 0,006$ ). Da mesma forma, em estudos não controlados do MDACC (MD Anderson Cancer Center) e GMALL [3], o uso do AraC em altas doses como consolidação em pacientes de mau prognóstico produziu SLD acima de três anos em 30-49% dos casos. Em nosso caso o AraC em doses intermediárias empregado na consolidação apresentou índices proibitivos de toxicidade. Um eventual benefício dessa abordagem em termos de melhora da SLD para nossos pacientes não foi confirmado nesse estudo.

O uso de esquemas de manutenção com múltiplas drogas não teve ainda seu valor comprovado em estudos randomizados, apesar dos bons resultados obtidos pelos protocolos L2-L17 do MSKCC [5] e do HOP-L da Un. de Iowa [9]. Entre nossos pacientes tratados com o GBTL185, apenas um dos quatro casos que iniciaram a manutenção recidivou (25%), mas o reduzido número de casos impede que se tire qualquer conclusão definitiva desses dados.

O valor da profilaxia do SNC em adultos também tem sido questionado. No estudo randomizado [16], conduzido por Omura e cols., a profilaxia do SNC reduziu os índices de recidiva do SNC, mas isso não se refletiu em melhora da sobrevida de longo termo. O melhor esquema de profilaxia do SNC também não está definido. A maioria dos estudos emprega a RT associada à AT it com MTX, mas nos protocolos L-10, L10M e L17 do MSKCC, a profilaxia do SNC foi feita com MTX it isolado, sendo que o índice de recidiva no SNC foi de 4%. Em nossos pacientes tratados com o GBTL185, ocorreram duas recidivas no SNC em 12 pacientes (16%).

## Conclusão

Ressalvadas as limitações referentes à natureza do presente estudo, o uso de um programa de QT agressiva, derivado das experiências favoráveis na LLA da infância, não parece ter trazido benefícios significativos, além de estar associado com índices inaceitáveis de toxicidade. As más condições gerais dos nossos pacientes podem ter contribuído para os baixos índices de RC observados. Os estudos mais recentes apontam para a existência de subgrupos de portadores de LLA com altos índices de cura mesmo com tratamentos menos intensivos [9, 10]. A seleção dos tratamentos de acordo com os fatores de prognóstico na LLA do adulto é uma abordagem que pode aumentar os índices de curas. Infelizmente, a determinação dos grupos de risco parece ser pelo menos em parte dependente da disponibilidade de técnicas para tipagem de linfócitos.

## Agradecimentos:

A Joria Martinho Gonçalves, pela análise estatística dos dados. A Ângela Maria Garcia Vasconcelos, pela edição do texto.

**Apêndice:** significado das abreviaturas de citostáticos empregadas neste estudo: Prednisona (PDN); Dexametasona (Dex); Adriamicina (ADM); Daunoblastina (DNB); Vincristina (VCR); Metotrexate (MTX); 6-Mercaptopurina (6-MP); Citarabina (Arac); Etoposídeo (VP-16); Teniposídeo (VM-26); Ciclofosfamida (CPM); L-Asparaginase (L-Asp).

## Summary

*In a Group of 43 patients aged over 15 years with a diagnosis of Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL), there were compared retrospectively the results of the modified Stein protocol (Group 1) and the GBTL85 (Group 2) regimen, a intensive protocol developed for high risk childhood ALL. The Complete Response (CR) rate was better in Group 2 (54% vs. 19%,  $p = 0.01$ ), but this difference had lost statistical significance after a multivariate analysis. Once a CR was obtained, the 4 year disease-free survival was 25% for both groups, but in Group 1 the relapse rate was 75% and in Group 2, the relapse rate was 41% and 33% of the responders died from toxicity of post remission therapy. The 4 years failure free survival (FFS) was 4% for Group 1 (95% confidence interval 0-13%) and 13% for Group 2 (95% confidence interval 0-27%). In our patients, an intensive therapy based in the high risk childhood protocols had failed in improving the cure rates and was associated to prohibitive toxicity rates. New approaches based in risk grouping for adult ALL must be found.*

**Key Words:** acute lymphoblastic leukemia; chemotherapy

## Referências bibliográficas

1. CLAVELL LA, GELBER RD, COHEN HJ et al. Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *The New Engl J Med* 1986;315(11): 657-663.
2. TUBEGER DG, GILCHRIST GS et al. Improved outcome with delayed intensification for children with acute lymphoblastic leukemia and intermediate presenting features. *A Children's Cancer Study Group Phase III trial. J Clin Oncol* 1993; 11(3): 527-537.
3. HOELZER DF. Therapy of the newly diagnosed adult with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1991; 17(1): 1166-1172.
4. LINKER CA, LEVIT LJ, O'DONNELL M et al. Improved results of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. *Blood* 1987; 69(4): 1242-1248.
5. CLARKSON B, ELLIS S, LITTLE C et al. Acute lymphoblastic leukemia in adults. *Semin Oncol* 1985; 12(2): 160-179.
6. GAYNON PS, BLEYER WA, ALBO VC et al. Intensive therapy for children with acute lymphoblastic leukemia and unfavorable presenting factors. Early conclusion of study CCG-106 by the children's cancer study group. *The Lancet* 1988; 86(17): 921-923.
7. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Intensified therapy in acute lymphoblastic and acute undifferentiated leukemia in adults. *Blood* 1984; 64(1): 38-47.
8. STEIN R, FLEXNER JM, COLLINS RD et al. Effective multidrug, multimodality consolidation therapy of adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1982; 49(3): 846-849.
9. RADFORD JE, BURNS CP, JONES MP, GINGRICH RD et al. Adult acute lymphoblastic leukemia: results of the Iowa HOP-L protocol. *J Clin Oncol* 1989; 17(1): 57-66.
10. ELLISON RR, MICK R, CUTTNER J et al. The effects of postinduction intensification treatment with cytarabine and daunorubicin in adult acute lymphocytic leukemia: a prospective randomized clinical trial by cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* 1991; 9(11): 2002-2015.
11. HUSSEIN KK, DAHLBERG S, HEAD D et al. Treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults with intensive induction, consolidation and maintenance chemotherapy. *Blood* 1991; 73(1): 57-63.
12. LINKER CA, LEVITT LJ, O'DONNELL M et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with intensive cyclical chemotherapy: a follow-up report. *Blood* 1991; 78(11): 2814-2822.
13. LISTER TA, WHITEHOUSE JMA, BEARD MEJ et al. Combination chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in adults. *Br Med Journal* 1978; 1: 199-203.
14. HOELZER D, THIEL E, LÖFFLER H et al. Prognostic factors in a multicenter study for treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71(1): 123-131.
15. ROHATINER AZS, BASSAN R, BATISTA R et al. High dose cytosine arabinoside in the initial treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Br J Cancer* 1990; 62: 451-458.
16. OMURA GA, MOFFIT S, VOGLER WR et al. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood* 1980; 55(2): 199-204.