

LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA NA CRIANÇA

Experiência de dez anos com o protocolo DFCI 81-01

ANA FORJAZ DE LACERDA, MÁRIO CHAGAS, ANA NETO, ESTER VIEIRA, MARIA JOSÉ RIBEIRO,
FILOMENA PEREIRA, ANTÓNIO AMBRÓSIO, MÁRIO SOUSINHA
Serviço de Pediatria. Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil, Lisboa.

RESUMO

A leucemia linfoblástica aguda é a patologia oncológica mais frequente na idade pediátrica. Com os esquemas terapêuticos actuais cerca de 70% dos casos são curáveis. Descrevemos neste artigo a experiência do nosso Serviço nos últimos dez anos com a utilização de um protocolo adaptado do DFCI 81-01 (do Dana-Farber Cancer Institute, Boston). Trata-se de um protocolo de fácil execução, bem tolerado, e que permitiu melhorar substancialmente os resultados obtidos nos nossos doentes (sobrevivência global de 80% aos cinco anos). Reflectimos no entanto sobre a necessidade de mudar para um esquema mais actual, com menor toxicidade a longo prazo sem prejuízo da sobrevivência.

SUMMARY

Acute lymphoblastic leukemia in childhood - a 10-year experience with protocol DFCI 81-01

Acute lymphoblastic leukemia is the most frequently encountered pediatric cancer. Approximately 70% of cases can be cured of the disease. In this article, we describe the experience of our Center in the last ten years with a treatment protocol adapted from protocol DFCI 81-01 (from the Dana-Farber Cancer Institute, Boston). We conclude that it is easily accomplished, well tolerated and that it allowed us to significantly improve the outcome of our patients (80% 5 year-survival). Nevertheless, we are currently in the process of changing to a new protocol – one that will hopefully achieve a comparable cure rate with less long-term toxicity.

INTRODUÇÃO

Actualmente cerca de 70% das crianças com leucemia linfoblástica aguda (LLA) são curáveis. As restantes, após sobrevivências variáveis, por vezes longas, acabarão por falecer.

Estes resultados testemunham o progresso notável realizado desde que, nos anos 50, se introduziu a quimioterapia no tratamento da LLA. Contribuíram para este progresso nomeadamente a identificação de factores de risco, primeiro clínicos e depois laboratoriais, progressivamente mais sofisticados – caracterização morfológica, imunocitoquímica, fenotípica e citogenética da célula leucémica – e a realização de protocolos cooperativos que conseguiram adaptar a esses factores de risco a intensidade da quimioterapia.

Foi na década de 80 que muito deste progresso teve lugar, dando origem a novos protocolos, responsáveis por curvas de sobrevivência que tornaram obsoletos os esquemas anteriores¹. De entre estes merecem referência especial o ALL BFM-81, do grupo cooperativo alemão Berlin-Frankfurt-Münster, e o DFCI 81-01, do grupo cooperativo centrado no Dana-Farber Cancer Institute, que embora com estratégias de tratamento diferentes apresentaram resultados semelhantes².

Em 1987 optámos por tratar os nossos doentes com o protocolo DFCI 81-01. Para além dos excelentes resultados, revelava-se de fácil execução, permitindo a sua quase integral efectivação (durante os dois anos de tratamento) em Hospital de Dia / Consulta Externa, necessitando apenas de um período de internamento curto

durante a indução de remissão. Este facto possibilitava ultrapassar algumas limitações então existentes no nosso Serviço.

Porque decorreram seis anos entre a abertura do protocolo original e a nossa opção, efectuámos algumas alterações ao esquema de tratamento (*Figuras 1 e 2*), baseados na experiência posterior dos seus autores e na de outros Centros. Assim, reduzimos a dose de radioterapia

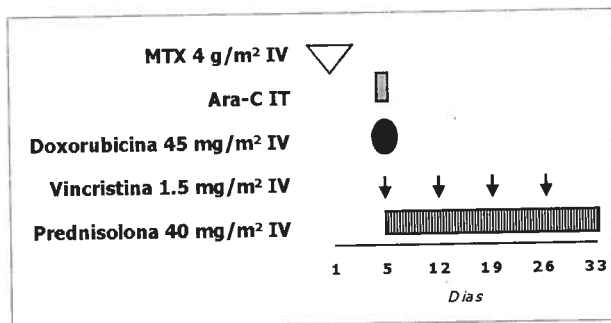


Fig. 1 - Fase de indução de remissão. [Ara-C: dose idade-dependente (15-40 mg)]

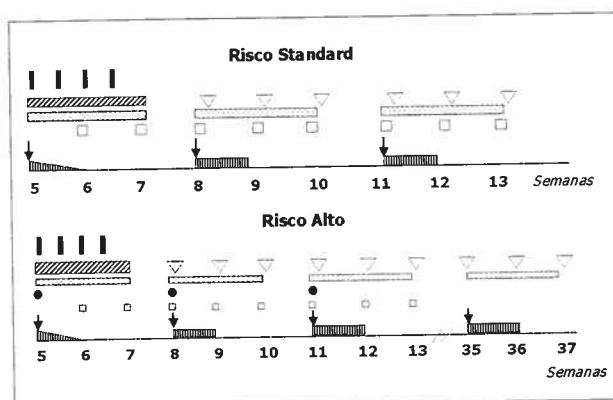


Fig. 2 - Fases de intensificação e manutenção

- Metotrexato IT (dose idade-dependente, de 6 a 12 mg; repetido de 18/18 semanas)
 - ▨ Irradiação profilática do SNC (18 Gy)
 - ▩ 6-MP, 50 mg/m²/dia PO x 14 dias
 - ▧ Prednisolona, 40 mg (RS) ou 120 mg (RA)/m²/dia PO x 7 dias
 - Doxorubicina, 30 mg/m² IV (até dose cumulativa de 345 mg/m²)
 - ↓ Vincristina, 2 mg/m² IV
 - Erwinase, 25 000 U/m² IM (RS = 20 doses; RA = enquanto continuar doxorubicina)
 - ▽ Metotrexato 30 mg/m² IM
- Duração total do tratamento - 24 meses

profilática do sistema nervoso central (SNC) nos doentes de risco alto para 24 Gy e posteriormente para 18 Gy, como os próprios autores vieram a fazer em protocolos subsequentes⁴. Por outro lado, a partir de Julho 1990 substituímos a Asparaginase (ASP) por Erwinase (ERW), por aquela ter deixado de ser comercializada no nosso país. Finalmente, na fase de indução de remissão optámos sistematicamente pelo braço do protocolo com Metotrexato (MTX) em alta dose (4 g/m²), em detri-

mento da dose convencional (40 mg/m²); decidimos também não proceder à radioterapia testicular profilática no grupo de risco alto (RA). Na verdade, havia já referências na literatura à importância do MTX em alta dose na sobrevivência dos doentes e na prevenção da recaída testicular, mais tarde comprovadas pelo grupo de Boston⁵⁻⁸. Por fim, decidimos excluir as crianças abaixo do ano de idade na altura do diagnóstico, por nenhuma ter sobrevivido mais de seis meses com a utilização deste protocolo.

MATERIAL E MÉTODOS

De Outubro 1987 a Dezembro 1997 foram admitidas no nosso Serviço 138 crianças com o diagnóstico de LLA elegíveis para terapêutica com este protocolo. Foi efectuada uma análise retrospectiva destes casos através da consulta do processo clínico único do Instituto.

Para efeitos de estratificação da terapêutica os doentes foram divididos em dois grupos de risco (alto e standard), de acordo com os critérios definidos no protocolo original. No grupo RA encontra-se pelo menos um dos seguintes factores de mau prognóstico: leucocitose igual ou superior a 20 000/mm³, fenótipo T, massa mediastínica, invasão do SNC, idade inferior a dois ou superior a nove anos.

Os eventos considerados foram: morte durante a fase de indução, não entrada em remissão, morte durante a remissão e recaída. As datas foram calculadas a partir da data de diagnóstico / admissão no nosso Serviço.

RESULTADOS

A maioria dos doentes foram referenciados por Hospitais da zona Sul do País (79%) e das Ilhas (14%), tendo 7% vindo dos PALOP. A distribuição por sexos foi semelhante (49% sexo feminino, 51% sexo masculino). A idade mediana foi de 4,75 anos (sexo feminino 4,4 anos; sexo masculino cinco anos) e a moda foi de quatro anos (distribuição 1 a 15,3 anos).

Pelos critérios anteriormente definidos, 85 doentes (62%) foram englobados no grupo RA; os restantes 53 (38%) ficaram no grupo de risco standard (RS). No sexo feminino houve uma distribuição idêntica pelos dois grupos (35 RA: 36 RS) mas no masculino predominou o grupo RA (50 RA: 17 RS). No grupo RA a maioria dos doentes (56%) apresentava apenas um critério definindo a sua entrada naquele grupo, sendo o factor de risco predominante a leucocitose (presente em 69% dos casos). 24% dos casos RA

apresentaram leucocitose acima dos 100 000/mm³ (em 4 doentes > 200 000/mm³). De realçar que em nenhum caso foi detectada invasão inicial do SNC ou dos testículos.

Na avaliação morfológica pela classificação FAB 43% dos casos apresentavam características do tipo L1, 22% L1/L2 e 13% L2; em 22% dos casos não foi possível chegar a uma conclusão (por definição as leucémias L3 são tratadas num grupo à parte). A caracterização imunológica, obtida em 134 doentes, revelou 84 casos (77%) de linhagem B, dos quais 91% eram CALLA positivos e 24% apresentavam marcadores mielóides. Nos 27 casos (20%) de linhagem T, 19% tinham marcadores mielóides. Foi possível efectuar estudo citogenético em 78 casos (57%), encontrando-se alterações favoráveis em sete (5%) e desfavoráveis em sete (5%) doentes.

Os resultados são apresentados no *Quadro I* e nas *Figuras 3* (curvas de sobrevivência sem eventos) e *4* (curvas de sobrevivência global). Nos *Quadros II e III* analisam-se respectivamente as recaídas ocorridas e a toxicidade verificada.

Considerando o total dos doentes, aos cinco anos a sobrevivência sem eventos (SSE) foi de 70% e a sobrevivência global de 80%. A duração média do seguimento dos doentes que entraram em remissão foi de 47 meses (3 - 119 meses).

Quadro I - Resultados

	Total	Risco Standard	Risco Alto
Nº de doentes	138	53	85
Falência de indução	10	1	9
Mortes na indução	2	1	1
Remissão completa	126	51	75
Recaídas	25	6	19
Mortes tóxicas	5	0	5
Remissão prolongada	96	45	51
SSE (60 meses)	70%	85%	61%
Sobrevivência global (60 meses)	80%	92%	76%

SSE – sobrevivência sem eventos

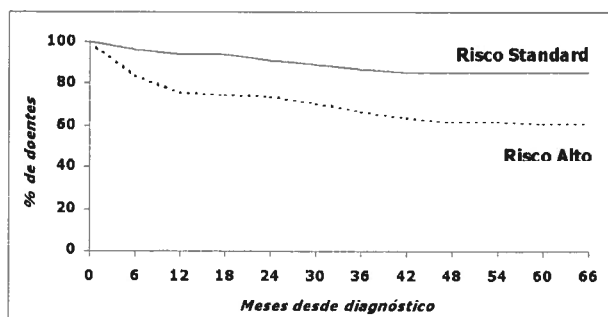


Fig. 3 - Curvas de sobrevivência sem eventos

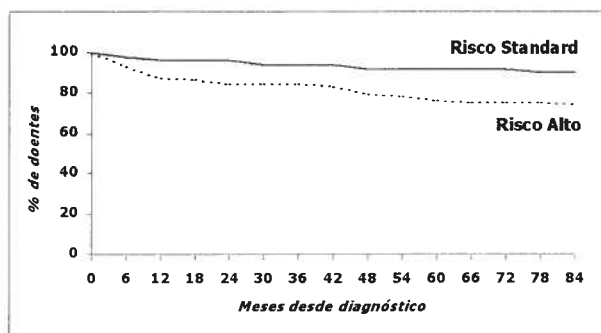


Fig. 4 - Curvas de sobrevivência global

Quadro II – Recaídas

	Total	Risco Standard	Risco Alto
Nº de recaídas	25	6	19
Localização			
MO	16	4	12
MO + SNC	4	2	2
MO + SNC + testicular	2	0	2
Testicular	2	0	2
SNC + testicular	1	0	1
Tempo de ocorrência			
Em terapêutica	12	3	9
Precoce	3	1	2
Tardia	10	2	8

Recaída precoce / tardia - ≤ / > 6 meses após paragem terapêutica

Quadro III – Toxicidade

	Indução	Intensificação	Manutenção
Neutropénia	106	9	3
Infecções documentadas	27	13	5
Mucosite	27	NA	NA
Síndrome pós-RT SNC	-	14	-
Asparaginase		9	
Intolerância	-	6	-
Urticária	-	3	-
Erwinase		4	
Urticária	-	1	-
Diabetes mellitus	-	1	-
Pancreatite	-	1	-
AVC - epilepsia	-	1	-
Neuropatia periférica - VCR	0	1	6
Encefalopatia - VCR	1	0	0
Osteopénia	-	0	1

RT – radioterapia; AVC – acidente vascular cerebral; NA – não avaliado; - - não aplicável

SOBREVIVÊNCIA; EVENTOS

Dos 53 doentes pertencentes ao grupo RS apenas 1 não entrou em remissão após a indução. Neste doente desconhecemos outros factores de prognóstico, uma vez que não foi possível realizar estudos imunofenotípicos

ou citogenéticos. Durante a indução faleceu um doente na sequência de uma diátese hemorrágica incontrolável após colocação de cateter venoso central. Não ocorreu nenhuma morte tóxica nos doentes que continuaram o protocolo. Verificaram-se seis recaídas (12% dos doentes que entraram em remissão), todas envolvendo a medula óssea (MO). Metade das recaídas verificaram-se ainda durante o tratamento. Neste grupo o evento mais tardio ocorreu aos 79 meses de seguimento. 45 doentes mantêm-se em remissão prolongada, sendo a SSE de 85% e a sobrevivência global de 92% aos cinco anos de seguimento.

No grupo RA 75 doentes (88%) entraram em remissão após a terapêutica de indução (dos restantes nove doentes sete vieram a falecer e apenas dois se mantêm em remissão prolongada após a utilização de protocolos de recurso e/ou transplante de medula óssea). Um doente faleceu durante a fase de indução por sepsis em aplasia profunda. Durante o restante período de tratamento registaram-se cinco mortes por episódios infecciosos ocorridos durante a fase de intensificação. Ocorreram 19 recaídas (25% dos doentes que entraram em remissão); destas apenas três não envolviam a MO. De notar ainda a ocorrência de cinco recaídas envolvendo o testículo (apenas uma isolada); neste grupo também não aumentou a probabilidade de recaída após a paragem de terapêutica nem ocorreu nenhuma recaída isolada do SNC. Até à data o evento mais tardio ocorreu aos 60 meses de seguimento. 51 doentes continuam em remissão completa; aos cinco anos a SSE é de 61% e a sobrevivência global de 76%.

TOXICIDADE

Durante a fase de indução ocorreu neutropénia (neutrófilos $< 1000/\text{mm}^3$) em 77% dos casos, com maior incidência no sexo feminino (86% versus 67% no sexo masculino). Na maioria (62%) a contagem foi inferior a $100/\text{mm}^3$. Embora 51% dos doentes neutropénicos tenham apresentado febre, em apenas metade foi documentada infecção. Nos doentes em aplasia profunda ocorreram três casos graves de sepsis, um deles fatal. A incidência de mucosite foi difícil de avaliar retrospectivamente, mas pelo menos 20% dos doentes apresentaram alterações dignas de registo. Ocorreu um caso de encefalopatia (manifestada por convulsões) após a segunda administração de Vincristina (VCR), numa menina de cinco anos do grupo RS; a criança recuperou bem, estando actualmente na fase de manutenção (continua as administrações semanais de VCR sob terapêutica com fenobarbital).

Na fase de intensificação ocorreram 13 casos de toxicidade relacionada com a administração de ASP / ERW; os

três casos mais graves ocorreram com a ERW (*Quadro III*) – note-se no entanto que enquanto a ASP foi administrada a 30 doentes a ERW foi utilizada em 96 casos (incidência de toxicidade de 30% versus 4%). A incidência de síndrome pós radioterapia do SNC (sonolência/febre) foi também difícil de avaliar retrospectivamente, mas ocorreu em pelo menos 10% dos doentes. Os 13 episódios de infecção moderada a grave (em três casos associada a neutropénia) foram: pneumonia (n=6), choque séptico (n=2), hepatite B (n=2; um doente faleceu após um quadro fulminante), meningite (n=1), sepsis a fungos (n=1) e encefalite herpética (n=1). Verificou-se ainda um caso de neuropatia periférica induzida pela VCR, acompanhada de osteopénia grave numa menina do grupo RA (atribuível à corticoterapia).

Na fase de manutenção a complicação mais frequente foi a neuropatia periférica secundária à VCR.

Até à data não verificámos qualquer caso de neoplasia secundária, em particular de leucemia mielóide aguda (LMA) ou de tumor do SNC, nem de cardiotoxicidade. Apenas detectámos atraso de crescimento em duas crianças e dificuldades de aprendizagem em outras duas.

DISCUSSÃO

Conforme esperávamos, o protocolo foi bem tolerado, proporcionando uma boa qualidade de vida durante o tratamento à generalidade dos doentes.

Na globalidade, 91% dos doentes entraram em remissão após a terapêutica de indução, com baixa incidência de toxicidade grave. Ocorreu neutropénia em 77% das crianças nesta fase, mas foi de curta duração (média de 6 dias, conforme revisão efectuada anteriormente) e só em metade dos casos se complicou com febre, obrigando a antibioterapia. Durante a intensificação / manutenção só em 12 doentes houve neutropénia. Assim, a necessidade de internamento verificou-se quase exclusivamente na fase de indução, com a duração de quatro semanas, mas muitos doentes puderam passar a ambulatório ainda antes de atingir a remissão, sem ter havido necessidade de internamentos ulteriores. A incidência de infecção foi também reduzida durante a intensificação / manutenção - 18 casos – embora a mortalidade tenha sido elevada (faleceram cinco doentes durante a intensificação). A maioria destas mortes ocorreu nos primeiros anos de aplicação do protocolo, numa altura em que o apoio intensivista no nosso Serviço era deficiente.

A tolerância à ERW foi boa, sobretudo se comparada com a elevada incidência de toxicidade à ASP encontrada pelo Dana-Farber e por nós próprios durante o período em que esta foi usada no nosso Serviço.

Os resultados globais obtidos com o actual protocolo são muito superiores aos nossos resultados históricos da década de 70, e globalmente sobreponíveis aos de outros Centros¹, traduzindo um progresso assinalável no tratamento dos doentes. De notar que a nossa incidência de recaídas do SNC é semelhante à do protocolo original (6%), embora utilizando menor dose de radioterapia. Contudo, comparando na globalidade a nossa experiência com a do DFCI, verificamos que este Centro apresenta resultados superiores, com menor número de recaídas. Sendo o universo da nossa casuística grande, esta diferença será real e presumivelmente poderá ser atribuída à substituição da ASP pela ERW no período de intensificação. Recentemente várias referências têm sido feitas na literatura chamando a atenção para a diferença na farmacocinética destes dois fármacos e para a consequente diferença de eficácia para uma mesma dose⁹⁻¹³. Não é contudo consensual esta noção⁴, estando actualmente em curso vários estudos prospectivos randomizados no sentido de a esclarecer¹⁴.

Nos últimos anos tem havido uma grande preocupação em reduzir a toxicidade dos tratamentos, sem afectar as curvas de sobrevivência. Questiona-se assim a utilização da radioterapia crâneo-encefálica no tratamento da doença sub-clínica do SNC, nas leucemias de baixo e médio risco, defendendo-se a sua substituição por quimioterapia intra-tecal e/ou intravenosa em alta dose¹⁵⁻¹⁹. A curto prazo, a nossa experiência com a radioterapia é favorável – apenas uma minoria dos doentes apresentou sonolência e febre, que foi quase sempre rapidamente reversível. As perturbações neuro-endócrinas manifestam-se a médio prazo e é admissível que comecem agora a surgir, com a entrada na adolescência dos doentes mais antigos. Também não tivemos até ao momento nenhum tumor secundário do SNC. Estudos neuro-psicológicos efectuados em Boston demonstraram ainda uma baixa significativa do QI, com maior incidência no sexo feminino, nos doentes tratados com este protocolo (utilizando no entanto a dose de 28 Gy para os doentes de RA)²⁰. Em relação a este último aspecto só nos últimos anos temos tido o apoio necessário, por parte de psicólogos, para proceder a avaliações neuropsicológicas sistemáticas, pelo que não pudemos ainda apreciar totalmente o impacto dos tratamentos sobre o desenvolvimento cognitivo dos nossos doentes.

Não tivemos até agora também nenhum caso de LMA secundária, o que está de acordo com os estudos de Boston²¹ que demonstram uma menor incidência desta complicação com a utilização dos protocolos DFCI do

que com outro tipo de esquemas, provavelmente relacionado com a não utilização de epipodofilotoxinas.

Para além da toxicidade sobre o SNC, o nosso protocolo é também potencialmente cardiotoxíco, pela elevada dose cumulativa de antraciclina atingida no grupo RA. Não detectámos ainda nenhum caso de toxicidade cardíaca mas admitimos que eles possam começar a surgir no período de rápido crescimento da adolescência.

Pensamos assim que o actual protocolo cumpriu plenamente os objectivos pretendidos, devendo agora ser substituído por um outro mais adequado aos desafios da Oncologia actual – manter ou melhorar os resultados, com menor toxicidade.

BIBLIOGRAFIA

1. PUI C-H, CRIST WM: Treatment of childhood leukemias. *Curr Opin Oncol* 1995;7:36-44.
2. NIEMEYER CM, REITER A, RIEHM H, DONNELLY M, GELBER RD, SALLAN SE: Comparative results of two intensive treatment programs for childhood acute lymphoblastic leukemia: the Berlin-Frankfurt-Münster and Dana-Farber Cancer Institute protocols. *Ann Oncol* 1991;2:745-749.
3. CLAVELL LA, GELBER RD, COHEN HJ et al: Four agent induction and intensive asparaginase therapy for treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1986;315:657-663.
4. SALLAN SE: Overview of Dana Farber Cancer Institute-Consortium childhood acute lymphoblastic leukemia protocols: 1973-1992. In: Büchner et al, eds. *Acute leukemias IV*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1994:322-329.
5. FREEMAN AI, WEINBERG V, BRECHER ML et al: Comparison of intermediate-dose methotrexate with cranial irradiation for the post-induction treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *N Engl J Med* 1983;308:477-484.
6. ABROMOWITZ M, OCHS J, PUI C-H et al: High-dose methotrexate improves clinical outcome in children with acute lymphoblastic leukemia: St. Jude total therapy study X. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:297-303.
7. CAMITTA BM, PULLEN J, MURPHY S: Biology and treatment of acute lymphocytic leukemia in children. *Semin Oncol* 1997;24:83-91.
8. NIEMEYER CM, GELBER RD, TARBELL NJ et al: Low-dose versus high-dose methotrexate during remission induction in childhood acute lymphoblastic leukemia (protocol 81-01 update). *Blood* 1991;78:2514-2519.
9. BOOS J, WERBER G, AHLKE E, NOWAK-GÖTTL U, VERSPOHL E, JÜRGEN H: Significant differences in the pharmacokinetics of two L-Asparaginase preparations from *Escherichia coli*. *Ann Hematol* 1995;70 (suplemento - Abstract 129).
10. WERBER G, BOOS J, AHLKE E, NOWAK-GÖTTL U, VERSPOHL E, JÜRGENS H: Pharmacokinetic/pharmacodynamic monitoring of L-Asparaginase in children. *Ann Hematol* 1995;70 (suplemento - Abstract 130).
11. KRAUZE A, JELENSKA M, PALESTER-CHLEBOWCZYK M, OCHOCKA M: Influence of L-Asparaginase *E. coli* and Erwinina on antitrombin III and coagulation factors during induction therapy of ALL in children. *Ann Hematol* 1995;70 (suplemento - Abstract 132).
12. MULLER HJ, BOOS J: Use of L-asparaginase in childhood ALL. *Crit Rev Oncol Hematol* 1998;28:97-113.
13. NOWAK-GÖTTL U, AHLKE E, KLOSEL K, JURGENS H, BOOS J: Changes in coagulation and fibrinolysis in childhood acute lymphoblastic leukemia re-induction therapy using three different asparaginase preparations. *Eur J Pediatr* 1997;156:848-850.

14. CHILDHOOD ALL COLLABORATIVE GROUP: International register of current randomised trials in childhood acute lymphoblastic leukaemia. 1996;16-21.
15. BUTLER RW, HILL JM, STEINHERZ PG, MEYERS PA, FINLAY JL: Neuropsychologic effects of cranial irradiation, intrathecal methotrexate and systemic methotrexate in childhood cancer. *J Clin Oncol* 1994;12:2621-2629.
16. CONTER V, ARICÒ M, VALSECCHI MG et al: Extended intrathecal methotrexate may replace cranial irradiation for prevention of CNS relapse in children with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia treated with BFM-based intensive chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995;13:2497-2502.
17. TUBERGEN DG, GILCHRIST GS, O'BRIEN RT et al: Prevention of CNS disease in intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia: comparison of cranial radiation and intrathecal methotrexate and the importance of systemic therapy: a Childrens Cancer Group report. *J Clin Oncol* 1993;11:520-526.
18. BLANEY SM, POPLACK DG: Central nervous system leukemia. *Curr Opin Oncol* 1996;8:13-19.
19. PULLEN J, BOYETT J, SHUSTER J et al: Extended triple intrathecal chemotherapy trial for prevention of CNS relapse in good-risk and poor-risk patients with B-progenitor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1993;11:839-849.
20. WABER DP, TARBELL NJ, KAHN CM, GELBER RD, SALLAN SE: The relationship of sex and treatment modality to neuropsychologic outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1992;10:810-817.
21. KREISSMAN SG, GELBER RD, COHEN HJ, CLAVELL LA, LEAVITT P, SALLAN SE: Incidence of secondary acute myelogenous leukemia after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992; 70:2208-2213.