

FREQUÊNCIA DOS PARÂMETROS APLICADOS AO TRATAMENTO DA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA.

LUANA AFONSO ROMÃO DOS SANTOS¹

¹ BIOMÉDICA PÓS GRADUANDA EM HEMATOLOGIA
CLÍNICA E LABORATORIAL PELA ACADEMIA DE CIÊNCIA E
TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO.

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma variante da leucemia mielóide aguda caracterizada pela translocação t (15;17) que gera uma fusão dos genes 15, o PML e o gene 17, do receptor α do ácido retinóico (RAR α). Esta fusão resulta na formação das proteínas híbridas PML-RAR α e RAR α -PML.

Também conhecida como LMA-M3, classificada assim pelo grupo French-American-British (FAB) a LPA é identificada na Organização Mundial de Saúde (OMS) por seu rearranjo genético característico que apresenta riscos significativos de sangramento na apresentação inicial relacionados a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e eventos tromboembólicos, resultado da liberação de proteínas

procoagulantes presentes nos promielócitos anormais.

Os resultados do tratamento da LPA nos últimos anos têm melhorado satisfatoriamente devido a incorporação do ATRA nas técnicas de quimioterapia, reduzindo as taxas de mortalidade e recaída. Estudos comprovaram que processos de tratamento que combinam ATRA com antraciclinas sem o uso de citarabina, são suficientemente eficazes para tratar pacientes com baixo ou risco intermediário na LPA.

A síndrome do ácido retinóico continua a ser o principal e mais perigoso efeito adverso do tratamento com ATRA, porém a intervenção precoce e a experiência com a agente devem diminuir este efeito controverso.

Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é uma variante da leucemia mielóide aguda caracterizada pela

translocação t (15;17)¹ que gera uma fusão dos genes 15, o PML e o gene 17, do receptor α do ácido retinóico (RAR α).

Esta fusão resulta na formação das proteínas híbridas PML-RAR α e RAR α -PML. ^{2,3}

Também conhecida como LMA-M3, classificada assim pelo grupo French-American-British (FAB) a LPA é identificada na Organização Mundial de Saúde (OMS) por seu rearranjo genético característico que apresenta riscos significativos de sangramento na apresentação inicial relacionados a coagulação intravascular disseminada (CIVD) e eventos tromboembólicos, resultado da liberação de proteínas procoagulantes presentes nos promielócitos anormais. ¹

A LPA foi descrita em 1957 pelo autor sueco Leif Hillestad, cem anos após os primeiros relatos de Bennett e Virchow sobre a leucemia. Foram descritos por Hillestad três pacientes contendo uma doença rápida e fatal com duração de algumas semanas, uma intensa manifestação hemorrágica e presença de promielócitos, ocasionada provavelmente pela fibrinólise e trombocitemia. ^{4,5}

No ponto de vista clínico a LPA apresentam uma alta taxa de mortalidade precoce ocasionada na maioria das vezes pela coagulação intravascular disseminada (CIVD). ⁶

O tratamento de indução dos doentes com LPA se assemelhava ao tratamento utilizado para a LMA,

baseando-se no uso da antraciclina e citarabina. Sendo assim, o tratamento com antracíclicos foi o método de primeira linha de tratamento da LPA, atingindo taxas de 75-80% de remissão completa (RC) dos casos. No entanto, este padrão terapêutico foi associado ao aumento dos índices de mortalidade associada à CIVD, onde apenas 35-45% dos pacientes eram completamente curados com este único agente quimioterápico. ⁷

Os padrões de tratamento da LPA passaram por mudanças com o surgimento do ácido all-trans retinóico (ATRA). Taxas elevadas de ATRA aumentam a expressão normal do gene RAR α presente no rearranjo PML-RAR α , promovendo através do desenvolvimento das células neoplásicas e células hematopoiéticas maduras a remissão da doença. A partir daí, o método padrão de tratamento formou-se pela combinação entre ATRA e antraciclina. Em contrapartida, mesmo com resultados favoráveis ao ATRA, outras translocações mais raras com RAR α podem ser ou não sensíveis ao ATRA, necessitando que se incluam outras substâncias na terapia da LPA, como por exemplo, o trióxido de arsênio (ATO). ⁸

O tratamento da LPA é dividido usualmente em três fases: indução de remissão, consolidação e manutenção. ⁸ O tratamento da LPA tem como base

principal o uso do ATRA, mas por estar em intensa evolução o uso do ATO e agentes quimioterápicos associados também são usados.

Esta revisão busca expor a eficácia e a segurança das terapias utilizadas nos variados parâmetros de tratamento procurando estabelecer o regime ideal, visando o aumento da taxa de cura da LPA, e perspectivas futuras.⁷

Terapias de Indução, Consolidação e Manutenção na LPA.

Citarabina e antraciclina

A terapia de indução dos pacientes com LPA era semelhante aos pacientes com LMA, baseando-se na antraciclina e citarabina, antes da descoberta do ATRA. As células da LPA são mais sensíveis as antraciclina, pela diminuição da expressão da glicoproteína P. As antraciclina, daunorrubicina e idarrubicina sozinhas atuam na RC da LPA de 55% a 90% dos casos. O grupo espanhol PETHEMA e o italiano GIMEMA obtiveram dados convincentes onde a citarabina pode ser excluída do processo de indução quando antraciclina for combinada ao ATRA. Um grupo europeu realizou um estudo comparando

ATRA + daunorrubicina + citarabina com ATRA + daunorrubicina obtendo resultados semelhantes de RC.^{9, 10, 11}

Os pacientes do grupo PETHEMA de estudo, receberam doses de ATRA sendo 45mg/m² por dia, do primeiro ao décimo quinto dia, em combinação com três seções de quimioterapia de um único elemento. Os mesmos receberam altas doses de idarrubicina. Nos resultados, observou-se que a taxa de recaída e a taxa de sobrevida foram menores entre os pacientes de alto risco e risco intermediário na LPA, tornando os resultados inconclusivos pela adição da antraciclina.^{13,14}

Tornou-se padrão na terapia de consolidação da LPA o uso dos antracíclicos por alcançarem um alto índice de remissão de 90 a 99% nos pacientes submetidos a dois ciclos de quimioterapia após a indução.¹⁵

O grupo alemão GAMLCG através de uma alta dose de citarabina (3g/m²), revelaram que o número elevado de glóbulos brancos não é risco real para recidiva da doença. Similarmente, o grupo GIMEMA trabalhou com dose média deste agente quimioterápico em pacientes de alto risco na fase de consolidação. A primeira fase de combinação expôs uma dose 1g/m² por dia de citarabina em combinação com idarrubicina no período de quatro dias, o segundo incluiu mitoxantrona e o terceiro

idarrubicina, citarabina (150mg/m²) e 6-tioguanina a cada 8 horas por 5 dias consecutivos.

Doses médias de citarabina em uma concentração que atravessasse a barreira hematoencefálica, tornaram-se importante na proteção do sistema nervoso central, já que indivíduos de risco elevado na LPA, podem desenvolver a doença no meio extramedular.^{10,13}

Uso do ATRA

O uso do ATRA foi relatado pelo grupo de Xangai onde ocorreu remissão completa da LPA, que demonstraram uma queda do período caracterizado pelo processo coagulopático, sobre o método quimioterápico padronizado. Desde o início dos anos 90, estudos revelaram que pacientes com LPA quando submetidos ao ATRA seguido de quimioterapia, apresentaram taxa de RC maior.^{12,13}

Entretanto, o uso do ATRA tem importante efeito adverso e fatal, chamado de Síndrome do ácido retinóico, caracterizada por febre, problemas respiratórios, infiltração pulmonar, elevado número de leucócitos, e aumento de peso. Esta síndrome ocorre em aproximadamente 25% dos casos em que pacientes em remissão completa são tratados com ATRA sozinho, enquanto que apenas 5% para

aqueles que forem tratados com ATRA mais a quimioterapia.^{12,13}

Os grupos PETHEMA e GIMEMA apresentaram dados que relataram melhoria significativa quanto ao uso do ATRA em dose padrão (45mg/m²/dia para adultos e 25mg/m²/dia para crianças) durante 15 dias juntamente com a quimioterapia, evidenciando a efeito conjunto desta combinação.¹³

A combinação do ATRA com quimioterapia a base de antracíclicos, mostraram que a frequência de recidivas e a taxa de morte precoce foram reduzidas, resultando numa melhora significativa de longo prazo de sobrevivência e cura provável.¹⁶

Além disso, há uma variabilidade considerável quanto à intensidade e a combinação de quimioterapia. Em pacientes idosos tratados nestes estudos, a taxa de RC foi menor (82 a 90%) e a taxa de morte precoce mais elevada (11 a 18%), em comparação com os resultados do estudo de pacientes mais jovens atingindo principalmente taxas RC entre 90 e 95%. Isto pode, em parte, ser explicado pela pior tolerância aos efeitos secundários relacionados com quimioterapia nos pacientes idosos.¹⁷

Uso do ATO

O ATO é o agente único mais ativo no tratamento da LPA. A droga é considerada menos tóxica em comparação com a quimioterapia convencional.¹⁶

A terapia que utiliza como agente único o ATO em doentes com LPA obtêm resultados bastante satisfatórios. Pesquisadores do Irã trabalharam com dois ciclos de ATO, alcançando 86% de remissão, mas a taxa de recidiva foi de 26,3%, considerada alta para os padrões atuais. Da mesma forma, estudiosos da Índia trataram de 72 pacientes com ATO sozinho obtendo uma taxa de remissão de 80%. Em outro estudo os doentes com recidiva foram tratados combinando-se ATRA e ATO. O resultado demonstrou não haver melhora significativa em comparação com o ATO sozinho. Em casos em que a LPA não foi tratada, este procedimento pode ser importante, pois parece estimular mais rápido a taxa de remissão, sem apresentar uma toxicidade maior do que cada agente sozinho. Com isso, doentes que não podem receber antraciclina, passam a ser tratados com ATO e ATRA em ciclos de terapia variados.¹³

A restrição a utilização do ATO como agente quimioterápico, está ligada ao seu potencial de toxicidade embrionário, tornando-se não recomendável ao tratamento de pacientes gestantes.¹³

Um Intergrupo da América do Norte, após realizarem a indução com ATRA, daunorrubicina e citarabina em doses regulares, aplicaram doses ou não, de dois ciclos de 25 dias de ATO como primeira fase de consolidação. Os pacientes que receberam ATO tiveram a taxa de sobrevida livre de doença maior que os que não receberam ATO. Embora o cronograma da pesquisa recomende 25 dias de ATO, algumas pessoas podem se tornam intolerantes a ele. Estes métodos terapêuticos indicam que estas variadas estratégias são eficazes para pacientes com alto risco da doença.^{12,15}

Relatos de um grupo europeu de pesquisa revelaram que a terapia de manutenção pode ser positiva quando realizada com ATRA. Os resultados mostraram a eficácia da combinação de ATRA, metotrexato e 6-mercaptopurina nos pacientes de alto risco e com altos índices de glóbulos brancos, tornando a taxa de recidiva menor. A introdução do ATRA ocasionou a queda das taxas de recaída, de 68,4% sem o uso do ATRA para 20,6% com o uso do ATRA acompanhado da quimioterapia.^{13, 14,15}

Entre os anos de 1993 e 2000, o grupo GIMEMA estudou 318 pessoas com LPA que foram submetidas a quatro técnicas de manutenção distintas, sendo: ATRA sozinho, ATRA com 6-mercaptopurina e metotrexato, 6-

mercaptopurina e metotrexato, e por fim a não realização da terapia na pós-consolidação. Até 1998, 268 pacientes do estudo em RC após o tratamento de consolidação foram testados com ATRA sozinho e ATRA, 6-mercaptopurina e metotrexato por dois anos. 78 pacientes PML-RAR α negativos foram testados com 6-mercaptopurina e metotretaxo, 83 ATRA sozinho, 81 ATRA mais 6-mercaptopurina e metotrexato, e 76 não realizaram a terapia de manutenção. Dentre as técnicas testadas no estudo, não houve diferença significativa na taxa de sobrevida livre de doença dos doentes com LPA.¹⁶

De uma maneira geral os pacientes com baixo ou risco intermediário na LPA, que conseguiram RC do período de consolidação do tratamento podem não se beneficiar com a terapia de manutenção.

¹⁶

Recidiva na LPA

O tratamento padrão da recidiva da LPA é baseado em uma nova administração do ATRA acompanhada de quimioterapia. A terapia teve mudanças significativas com o surgimento do ATO. Estudos demonstraram que três fases de tratamento com ATO em pacientes com LPA, atingem uma remissão secundária em 80% dos casos com taxas de dois anos de

sobrevida e 50-60% em ciclos repetidos de ATO com quimioterapia. Com isso, atualmente o ATO é considerado o tratamento padrão para a recidiva da LPA.

¹⁰

A taxa de recidiva parece ser influenciada pela intensidade da quimioterapia e pelo perfil de risco dos pacientes.¹⁶

Conclusão

Os resultados do tratamento da LPA nos últimos anos têm melhorado satisfatoriamente devido a incorporação do ATRA nas técnicas de quimioterapia, reduzindo as taxas de mortalidade e recaída. Estudos comprovaram que processos de tratamento que combinam ATRA com antraciclina sem o uso de citarabina, são suficientemente eficazes para tratar pacientes com baixo ou risco intermediário na LPA. Contudo, altas doses de citarabina se tornam importantes na fase de consolidação em pacientes de alto risco.

A síndrome do ácido retinóico continua a ser o principal e mais perigoso efeito adverso do tratamento com ATRA, porém a intervenção precoce e a experiência com a agente devem diminuir este efeito controverso.

É uma meta importante no tratamento de LPA evitar a morte em pacientes em RC, devido à toxicidade da terapia de primeira linha.

As taxas de morte no RC podem estar relacionadas à vulnerabilidade contra a quimioterapia onde foram uniformemente maiores em pacientes idosos, quando em comparação com os grupos etários mais jovens.

A terapia de recidiva da doença é claramente eficaz com o uso do ATO, podendo ser fortalecida em combinação com ATRA, quimioterapia e transplante.

Referências Bibliográficas

- 1.MOC- Hemato Manual de Oncologia Clínica do Brasil – Hematologia e Transplantes, Sheinberg P., Alencar A., Buzaid A. C., Maluf F. C., Lima C. M. R. Ed Dendrix, 2ª edição, 2014
2. WANG, Zhen-Yi & CHEN, Zhu. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**. v.111, p. 2505-2515. mar.2008.
3. NOWAK, Daniel; STEWART, Daphne; KOEFFLER, H. Phillip. Differentiation therapy of leukemia: 3 decades of development, **Blood**. v. 113, n.16, p. 3655–3665. apr. 2009.
4. DEGOS, Laurent. The history of acute promyelocytic leukemia. **The British Journal of Haematology**, v. 122, p. 539–553. 2003.
5. SANZ, Miguel A. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. 2006
- 6.SANTOS, Flávia Leite Souza et al. Características hematológicas e perfil de expressão de antígenos mielóides de pacientes com leucemia promielocítica aguda. **Revista Associação Medicina Brasileira**. v. 50, n. 3, p. 286-292. 2004
- 7.TALLMAN, Martin S. et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies, **Blood**. v. 99, p. 759-767, feb. 2002.
8. JÁCOMO, Rafael H.; PONTES, Lorena L. F.; REGO, Eduardo M. Do paradigma molecular ao impacto no prognóstico: uma visão da leucemia promielocítica aguda, **Revista Associação Medicina Brasileira**. v. 54, n. 1, p. 82-89. 2008.
- 9.Muchtar E, Vidal L, Ram R, Gafter-Gvili A, Shpilberg O, Raanani P. The role of maintenance therapy in acute promyelocytic leukemia in the first complete remission . **The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, Ltd.** 2013
10. SANZ, Miguel. Management of acute promyelocytic leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet, **Blood**. v. 113, n. 1875-1891. sep. 2009.
- 11.KAMIMURA, Tomohiko et al. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. **Cancer Science**. v. 102, n. 11, p. 1929–1937. nov. 2011.
- 12.LO-COCO, Francesco et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group, **Blood**. v.16, p. 3171-3179. oct. 2010.

13. LOWENBERG, Bob; GRIFFIN, James D.; TALLMAN, Martin S. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. p. 82-101, 2003.

14. TALLMAN, Martin S.; ALTMAN, Jessica K. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. 2008.

15. OHNO, R.; ASOU, N.; OHNISHI, K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate, **Leukemia**. v. 17, p. 1454–1463, mar. 2003.

16. TALLMAN, Martin S.; ALTMAN, Jessica. How I treat acute promyelocytic leukemia, **Blood**. v. 114, n. 5126-5135. oct. 2009.

17. LENGFELDER, E.; HOFMANN, W.K.; NOLTE, F. Management of elderly patients with acute promyelocytic leukemia: progress and problems, **Ann Hematol**. v. 92, p 1181-1188. 2013