

---

# LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA: VARIAÇÃO DOS AGENTES QUIMIOTERÁPICOS NAS ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS

WESLEY BOTELHO SOUSA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> BIOMÉDICO PÓS GRADUANDO EM HEMATOLOGIA AVANÇADA PELA ACADEMIA DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO.

---

A leucemia promielocítica aguda (LPA) foi descrita inicialmente em 1957 pelo autor sueco Leif Hillestad. A LPA é caracterizada por uma translocação t (15;17), que gera uma fusão de dois genes distintos. O gene PML do cromossomo 15 e o gene do receptor  $\alpha$  do ácido retinóico (RAR $\alpha$ ) no cromossomo 17. O resultado é a combinação de dois genes de fusão que formam as proteínas híbridas PML-RAR $\alpha$  e RAR $\alpha$ -PML. O tratamento da LPA é usualmente dividido em três fases: indução de remissão, ONDE as antraciclina, daumorrubicina e idarrubicina sozinhas atuam na RC da

LPA de 55% a 90% dos casos. A fase de consolidação, onde o uso do ATRA em indivíduos com risco médio a alto da doença, pode melhorar o estado clínico. E a fase de manutenção com adição 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. O tratamento da recidiva da doença é baseado no uso do ATO sendo método padrão para a recidiva da LPA. Os resultados do tratamento da LPA nos últimos anos têm melhorado satisfatoriamente devido a incorporação do ATRA.

## Introdução

A leucemia promielocítica aguda (LPA) foi descrita inicialmente em 1957 pelo autor sueco Leif Hillestad, com anos

após os primeiros relatos de Bennett e Virchow sobre a leucemia.<sup>1,2</sup> Três pacientes foram descritos por Hillestad contendo uma doença rápida e fatal com

duração de algumas semanas, presença de promielócitos e uma intensa manifestação hemorrágica, ocasionada provavelmente pela fibrinólise e trombocitemia.<sup>1,2</sup>

A LPA, também conhecida como LMA-M3, é um subtipo que difere da leucemia mieloide aguda (LMA), pois ocorre o bloqueio do desenvolvimento clonal dos precursores da hematopoiese na fase promielocítica.<sup>3</sup> A LPA é caracterizada por uma translocação t(15;17), que gera uma fusão de dois genes distintos. O gene PML do cromossomo 15 e o gene do receptor  $\alpha$  do ácido retinóico (RAR $\alpha$ ) no cromossomo 17. O resultado é a combinação de dois genes de fusão que formam as proteínas híbridas PML-RAR $\alpha$  e RAR $\alpha$ -PML.<sup>4,5</sup> A proteína PML-RAR $\alpha$  inibe a diferenciação das células mieloides através de fatores de transcrição anormais e modificação de histonas, gerando uma oncoproteína resistente a ação dos retinóides.<sup>4,5</sup>

Com esta mudança genética, a LPA é atualmente classificada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) com t(15;17)(q22;q12); PML-RAR $\alpha$ .

No âmbito clínico a LPA apresenta uma alta taxa de mortalidade precoce ocasionada na maioria das vezes pela coagulação intravascular disseminada (CIVD).<sup>3</sup>

O tratamento da LPA é usualmente dividido em três fases: indução de remissão, consolidação e manutenção.<sup>6</sup>

Até 1992, o tratamento de indução de doentes com LPA se assemelhava ao tratamento utilizado para a LMA, baseando-se na antraciclina e citarabina. Com isso, o tratamento com antracíclicos foi o método de primeira linha da LPA, atingindo taxas de remissão completa (RC) de 75-80% dos casos. No entanto, este padrão terapêutico foi associado ao aumento dos índices de mortalidade associada a CIVD, onde apenas 35-45% dos pacientes eram completamente curados com este único agente quimioterápico.<sup>7</sup>

Em 1987 os padrões de tratamento da LPA passaram por mudanças com o surgimento do ácido all-trans retinóico (ATRA). Taxas elevadas de ATRA eleva a expressão normal do gene RAR $\alpha$  presente no rearranjo PML-RAR $\alpha$ , promovendo a remissão através do desenvolvimento das células neoplásicas e células hematopoiéticas maduras. 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 $\alpha$  como: PLZF (Promyelocytic Leukemia Zinc Finger), NPM (Nucleoplasmin), NUMA (Nuclear Mitotic Apparatus) e Stat

5b (Signal Transducer and Activator of Transcription), pode ser ou não sensíveis ao ATRA, necessitando que se incluam outras substâncias na terapia da LPA, como por exemplo, o trióxido de arsênio (ATO).<sup>6</sup>

O tratamento da LPA está em intensa evolução, tendo como base principal o ATRA. Esta revisão busca expor de maneira atualizada, os agentes quimioterápicos utilizados nas variadas estratégias terapêuticas, visando o aumento da taxa de cura da LPA, e perspectivas futuras.<sup>6</sup>

## **Terapia da Indução na LPA**

### *Papel da citarabina e antraciclina*

Anteriormente a descoberta do ATRA, a terapia de indução dos pacientes com LPA era semelhante aos pacientes com LMA, baseando-se na antraciclina e citarabina. As células da LPA são mais sensíveis às 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. Equipes de estudos realizaram comparações entre daunorrubicina sozinha e daunorrubicina combinada com citarabina e idarrubicina sozinha e combinada com citarabina. Os

resultados demonstraram que não há diferença significativa entre os métodos testados. O grupo italiano GIMEMA e o espanhol PETHEMA obtiveram dados convincentes em que a citarabina pode ser excluída do processo de indução quando uma antraciclina for combinada com ATRA. Em oposição, um grupo europeu realizou um estudo comparando ATRA + daunorrubicina com ATRA + daunorrubicina + citarabina, obtendo índices semelhantes de RC, porém com aumento da taxa de recaída dos indivíduos tratados sem citarabina.<sup>8,9,10</sup>

### *Papel do ATRA*

A remissão completa da LPA pela terapia com o ATRA, foi relatada primeiramente pelo grupo de Xangai, no qual 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. Entretanto, o uso do ATRA tem importante efeito adverso e fatal, chamado de Síndrome do ácido retinóico, caracterizada por elevado número de leucócitos, febre, problemas respiratórios, infiltração pulmonar e aumento de peso.

Esta síndrome ocorre em cerca de 25% dos casos em que pacientes em remissão são tratados com ATRA sozinho, enquanto que apenas 5% para aqueles que forem tratados com ATRA mais a quimioterapia.<sup>11,12</sup>

### *Papel do ATO*

A terapia que utiliza com agente único o ATO em doentes com LPA obtêm resultados satisfatórios. Pesquisadores do Irã trabalharam com dois ciclos de ATO, alcançando 86% de remissão, porém a taxa de recidiva foi de 26,3%, considerada elevada 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. No entanto, o resultado demonstrou não haver melhora significativa em comparação com o ATO sozinho. Em situações em que a LPA não foi tratada, este procedimento pode ser importante, pois parece estimular fortemente mais rápida a taxa de remissão, sem apresentar uma toxicidade maior do que cada agente sozinho. Com isso, doentes que não podem receber antraciclina, como idosos, ou aqueles que possuem problemas cardíacos, passam a ser tratados com ATO e ATRA em ciclos de terapia variados.<sup>13</sup>

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

### **Terapia da Consolidação na LPA**

#### *Doses de antraciclina*

O procedimento terapêutico em pacientes com alto grau de risco na LPA é um foco importante na fase de consolidação. Apesar dos métodos existentes, a taxa de recaída no período de três anos varia de 20 a 30%. O uso do ATRA nesta fase do tratamento em indivíduos com risco médio a alto da doença, pode melhorar o estado clínico. Os pacientes do grupo PETHEMA de estudo, receberam uma dose de 45mg/m<sup>2</sup> de ATRA por dia, do primeiro ao décimo quinto dia, em combinação com três seções de quimioterapia de um único elemento. Porém, os mesmos receberam altas doses de idarrubicina. Como resultado, 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 do agente antracíclico.<sup>12,14</sup>

Por alcançar um índice de remissão de 90 a 99% nos pacientes

através de dois ciclos de quimioterapia após a indução, a metodologia com antracíclicos tornou-se padrão para a terapia de consolidação da LPA.<sup>13</sup>

#### *Doses de ATRA*

O efeito do ATRA na quimioterapia para a consolidação não está bem definida. No entanto, os grupos PETHEMA e GIMEMA apresentaram dados que demonstram melhoria significativa quanto ao uso do ATRA em dose padrão (45mg/m<sup>2</sup>/dia para adultos e 25mg/m<sup>2</sup>/dia para crianças) durante 15 dias juntamente com a quimioterapia, evidenciando a efeito conjunto desta combinação.<sup>12</sup>

#### *Uso da citarabina*

Dois estudos relataram que doses intermediárias e altas de citarabina em doentes de alto risco proporcionaram resultados satisfatórios. O grupo alemão GAMLCG através de uma alta dose de citarabina (3g/m<sup>2</sup>), 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 em pacientes de alto risco na fase de consolidação. O primeiro fase de combinação expos uma

dose 1g/m<sup>2</sup> por dia de citarabina em combinação com idarrubicina no período de quatro dias, o segundo incluiu mitoxantrona e o terceiro idarrubicina, citarabina (150mg/m<sup>2</sup>) e 6-tioguanina a cada 8 horas por 5 cinco consecutivos.

Doses médias de citarabina está em uma concentração que atravesse a barreira hematoencefálica, tornando importante na proteção do sistema nervoso central, já que indivíduos de risco elevado na LPA, podem desenvolver a doença no meio extramedular.<sup>9,12</sup>

#### *Uso do ATO*

O intuito de se utilizar o ATO na terapia de consolidação da LPA é o e diminuir ou até mesmo eliminar o uso da quimioterapia, bem como fortalecer a combinação do ATRA mais a quimioterapia convencional. Entretanto, o uso do ATO deve ser restrito nos indivíduos que não podem ser expostos a quimioterapia.<sup>9</sup>

Intergrupo da América do Norte, após realizar 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, porém, outras suportam esta concentração melhor que concentração médias ou altas de citarabina. Estes métodos terapêuticos indicam que estas variadas estratégias são eficazes para pacientes com alto risco da doença.<sup>11,14</sup>

### **Terapia de manutenção na LPA**

Os dados de uma grupo europeu de pesquisa revelaram que a terapia de manutenção pode ser benéfica quando realizada com ATRA. Os resultados mostraram que a combinação tripla com ATRA, metotrexato e 6-mercaptopurina é eficaz nos pacientes de alto risco e com alto índices de glóbulos brancos, tornando a taxa de recidiva menor. A adição 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.<sup>12,13,14</sup>

Em período de estudo do grupo GIMEMA entre os anos de 1993 e 2000, 318 pessoas com LPA fora submetidas a quatro técnicas de manutenção distintas, sendo: 6-mercaptopurina e metotrexato, ATRA sozinho, ATRA com 6-mercaptopurina e metotrexato, e por fim a não realização da terapia no 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 $\alpha$  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.<sup>15</sup>

O relato do grupo JALSG do Japão, vai ao encontro do que já foi apresentado, pois não encontraram benefícios na terapia de manutenção, tornando a utilidade desta fase por eles questionável. No entanto, é provável que a importância desta terapia esteja associada a vários fatores, como: tipo de antraciclina usada na quimioterapia, intensidade da mesma nos períodos de indução e consolidação e o risco de recaída do paciente.<sup>12,13</sup>

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. Esta informação de torna importante a medida que uma pequena porcentagem de casos apresentam síndromes

mielodisplásicas secundárias entre os pacientes tratados com métodos contemporâneos, como a manutenção.<sup>15</sup>

## **Tratamento da recidiva da LPA**

A terapia padrão da recidiva da LPA é baseada em uma nova administração do ATRA acompanhada de quimioterapia com alta dose de citarabina geralmente. Com o surgimento do ATO, a terapia teve mudanças significativas. Recentemente, estudos demonstraram que três fases de tratamento com ATO em pacientes com LPA, atinge 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.<sup>9</sup>

### *Tratamento através do transplante de células tronco hematopoiéticas*

Como forma de fortalecer o tratamento em pacientes de alto risco, os métodos quimioterápicos podem ser auxiliados pelo transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH). O TCTH autólogo é o procedimento ideal a ser utilizado no tratamento, pois potencializa os efeitos antileucêmicos mantendo a

mortalidade relacionada ao transplante no valor mínimo.<sup>9,12,16</sup>

O grupo de Cooperação para o sangue e tratamento de medula óssea (EBMT) estudou a evolução dos pacientes com LPA em segunda remissão que fizeram auto-transplante de 1993 a 2003, obtiveram uma sobrevida livre de doença em 5 anos de 51% dos pacientes.<sup>9,12,16</sup>

A respeito da consolidação sucessiva, há evidências que o tratamento com TCTH, pode ser favorável a pacientes em segunda remissão após terapia com ATO. A estratégia de consolidação após ATO consiste em TCTH, ficando a escolha do tipo de transplante relacionada ao nível de reação em cadeia de polimerase (PCR).<sup>9,12,16</sup>

## **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. Estudou 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.

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. DEGOS, Laurent. The history of acute promyelocytic leukemia. **The British Journal of Haematology**, v. 122, p. 539–553. 2003.
2. SANZ, Miguel A. Treatment of Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. 2006.
3. 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.
4. WANG, Zhen-Yi & CHEN, Zhu. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. **Blood**. v.111, p. 2505-2515. mar.2008.
5. 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.
6. 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.
7. TALLMAN, Martin S. et al. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies, **Blood**. v. 99, p. 759-767, feb. 2002.
8. 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.
9. KAMIMURA, Tomohiko et al. Advances in therapies for acute promyelocytic leukemia. **Cancer Science**. v. 102, n. 11, p. 1929–1937. nov. 2011.
10. 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.
11. LOWENBERG, Bob; GRIFFIN, James D.; TALLMAN, Martin S. Acute Myeloid Leukemia and Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. p. 82-101, 2003.
12. TALLMAN, Martin S.; ALTMAN, Jessica K. Curative Strategies in Acute Promyelocytic Leukemia, **American Society of Hematology**. 2008.
13. TALLMAN, Martin S.; ALTMAN, Jessica. How I treat acute promyelocytic leukemia, **Blood**. v. 114, n. 5126-5135. oct. 2009.
14. 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.



15. GORE, Steven D. Durable Molecular Remissions With a Single Cycle of Timed Sequential Consolidation Chemotherapy in Acute Promyelocytic Leukemia, **American Journal of Hematology**. v. 79, n. 119–127. 2005.

16. DVORAK, Christopher C. et al. Hematopoietic Stem Cell Transplant for Pediatric Acute Promyelocytic Leukemia, **Biology Blood Marrow Transplant**. n. 14, n. 7, p. 824–830. jul.2008.