

Leucemia mielóide aguda na criança: como andamos no Brasil?

Childhood acute myeloid leukemia: how are we doing in Brazil?

Nubia Mendonça*

A Oncologia Pediátrica é a subespecialidade que mais sofreu avanços nos últimos 30 anos, época em que surgiu a maioria dos serviços especializados em nosso país. Em todos eles, as leucemias ocupam lugar de destaque na incidência de doenças malignas, sendo predominantemente aguda (95% a 98%). Entre essas, as linfóides respondem por 70% a 80% dos casos. Já nas leucemias crônicas, apenas a mielóide se manifesta em crianças e adolescentes.

Existem três patologias que são frustrantes em relação à sobrevida para os que exercem a oncopediatria: o neuroblastoma, a leucemia mielóide aguda e os tumores do sistema nervoso central. As duas primeiras, pelas insatisfatórias taxas ainda obtidas em nossos dias, e a última, pela qualidade de sobrevida. Temos trabalhado com taxas de sobrevida superiores a 70% para quase todas as malignidades, e o fato de nos depararmos com taxas que oscilam em torno dos 30% a 40% é, por um lado, desanimador, e, por outro, nos instiga a novas pesquisas, tentando descobrir o que se passa no interior da célula maligna que a torna mais ou menos agressiva, mais ou menos responsiva à quimioterapia e à radioterapia.

A relevância do trabalho apresentado neste número pelo Prof. Marcos Borato et al.¹ está em nos mostrar o comportamento das leucemias mielóides agudas em um serviço de referência, relato este pouco freqüente entre nós². O presente trabalho nos fala de pacientes abaixo de 16 anos. O ideal em nossos dias é cuidar dos jovens até os 19 anos ou até os 21, como já ocorre no exterior. Chamo a atenção para esse fato, pois a cada dia aparecem mais artigos sobre o câncer no adolescente, e estamos mudando nosso aprendizado no momento em que olhamos para a incidência e o

comportamento das doenças malignas nessa faixa etária, principalmente de 15 a 19 anos, faixa não contemplada no referido trabalho.

A classificação precisa das leucemias é o ponto de partida para o tratamento adequado e o seu prognóstico. Desde 1976, especialistas franceses, norte-americanos e britânicos publicaram a classificação FAB, essencialmente

morfológica, que foi revista em 1985 e que se tornou o marco no estudo das leucemias agudas. Nela, as leucemias linfóides agudas (LLA) são divididas em L1, L2 e L3. As mielóides foram inicialmente classificadas em M1 (sem maturação), M2 (com maturação), M3 (promie-

locítica), M4 (mielomonocítica), M5 (monocítica), M6 (eritroleucemia) e M7 (megacarioblástica); posteriormente, foi acrescentado o subtipo M0 (sem diferenciação). A análise morfológica, mesmo utilizando-se a citoquímica, é muitas vezes insuficiente para determinar com exatidão a linhagem celular. Outros métodos foram agregados, e, hoje em dia, a *imunofenotipagem* está indicada em todos os casos de leucemia aguda com o objetivo de fazer um diagnóstico preciso, evitando erros na interpretação da morfologia entre os blastos da LLA e alguns subtipos da LMA. Realizada com o uso de anticorpos monoclonais, tem alta especificidade e sensibilidade para distinguí-las.

Em 1988, foi publicado o segundo estudo cooperativo para a classificação morfológica, imunológica e citogenética (MIC)³ das LMA. Ficou estabelecido que a classificação MIC apresenta maior significado clínico que as categorias FAB, pois a associação de suas informações fornece maiores detalhes sobre cada paciente de leucemia, permitindo a formação de grupos distintos, com prognósticos distintos. Em 1998, Bain⁴ publicou novo trabalho em que mostrava a necessidade de incorporação dos estudos da genética molecular (MIC-M) à classificação das leucemias agudas. Sabemos hoje que as anomalias citogenéticas e genéticas moleculares são mais importantes para o prognóstico e para a escolha do tratamento que as características morfológicas ou mesmo as imunofenotípicas. De 70% a

***Veja artigo relacionado
na página 489***

* Especialista em Pediatria e em Cancerologia, com área de atuação em Oncologia Pediátrica. Coordenadora da Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital São Rafael, Fundação Monte Tabor. Chefe do Serviço Dr. Jorge Bahia de Carvalho da Sociedade de Oncologia da Bahia (ONCO). Membro do Conselho Acadêmico da Sociedade Brasileira de Pediatria.

80% dos pacientes com LMA apresentam anormalidades citogenéticas (clonais) não casuais. Os trabalhos relacionando essas alterações e os prognósticos têm se multiplicado. Foram esses estudos que nos mostraram que os subtipos da LMA podem, no futuro, ter tratamentos distintos. Isso já acontece em nossos dias com a LMA M3 (promielocítica), tratada com ácido trans-retinóico e quimioterapia.

O trabalho de Borato et al. está alicerçado na classificação morfológica, o que era o habitual em nosso país, e com isso deixamos de avaliar a sobrevida de seus pacientes com todos os fatores prognósticos conhecidos na atualidade.

Os grandes grupos internacionais de estudo das leucemias publicaram seus protocolos e seus resultados. Foram os alemães que conseguiram maiores taxas de sobrevida tendo difundido seus ensinamentos por todo o mundo: os protocolos BFM (Berlim-Frankfurt-Munique) são seguidos por um grande número de serviços, sofrendo adaptações em muitos deles. A necessidade indiscutível de tratar esses pacientes em protocolos rígidos e o progresso no combate às infecções que atingem sistematicamente esses pacientes fizeram com que, no decorrer das três últimas décadas, fôssemos colhendo vitórias nas taxas de sobrevida. A Oncologia Pediátrica tem se destacado pela disciplina com que segue esses protocolos, como citado em editorial de Schiffer no *Journal of Clinical Oncology*⁵, órgão científico da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO).

As discussões continuam: fazer ou não tratamento de manutenção⁶, indicar transplante de células progenitoras? De qual fonte? Em que momento^{7,8}? Como testar a resistência às drogas e determinar a doença residual mínima como rotina? Há estudos revelando maior resistência dos blastos mielóides a diversas drogas, entre elas a etoposida⁹, usada em um grupo de pacientes de Borato et al., sendo abandonado por revelar resultados inferiores.

Não conhecemos em detalhes o que acontece em nosso país. A incidência e as manifestações clínicas são distintas. Na Bahia, parece haver uma maior incidência das LMA (30% a 35% dos casos de leucemias agudas), com apresentação extramedular freqüente (os chamados cloromas ou sarcomas granulocíticos). No entanto, temos progressos importantes a assinalar: as classificações começam a ser mais refinadas. Estão sendo montados no país oito laboratórios de referência (três já em funcionamento), com o apoio do Programa Criança e Vida, da Fundação Banco do Brasil, em colaboração com o Ministério da Saúde. Em data muito recente, começamos a utilizar todos os métodos classificatórios para as leucemias. Também a Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (Sobope) formou o Grupo Cooperativo Brasileiro em Oncologia Pediátrica (GCBOP), que tem difundido os nossos protocolos pelos

serviços nacionais (www.sobope.org.br). O Colégio Brasileiro de Hematologia começa a fazer o Registro Nacional de Leucemias Mielóides Agudas (cbh@pegasus.fmrp.usp.br).

Restam-nos desafios importantes: reduzir a taxa de mortalidade na fase inicial dos tratamentos (indução à remissão), quase sempre por infecção ou complicações hemorrágicas; garantir suporte hospitalar adequado (custos elevadíssimos!), tendo em vista que de 85% a 90% de nossos pacientes pertencem ao Sistema Único de Saúde; equiparar nossos resultados aos da literatura mundial¹⁰; minimizar a toxicidade das drogas a curto ou a longo prazo; conhecer melhor a leucemia do lactente¹¹, entre outros. Ainda há um longo caminho a percorrer.

Referências bibliográficas

1. Borato MV, Cunha KCCMS, Ramos G, Murao M. Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição. *J Pediatr* (Rio J). 2003;489-96.
2. Rego MFN, Pinheiro GS, Metzke K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2003;35:331-7.
3. Second MIC Cooperative Study Group. Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *Br J Haematol*. 1988;68:487-94.
4. Bain BJ. The classification of acute leukaemia: the necessity for incorporating cytogenetic and molecular genetic information. *J Clin Pathol*. 1998;51:420-3.
5. Schiffer CA. Differences in outcome in adolescents with acute lymphoblastic leukemia: a consequence of better regimens? Better doctors? Both? *J Clin Oncol*. 2003;21:760-1.
6. Perel Y, Auvrignon A, Leblanc T, Vannier JP, Michel G, Nelken B, et al. Impact of addition of maintenance therapy to intensive induction and consolidation chemotherapy for childhood acute myeloblastic leukemia: results of a prospective randomized trial, LAME 89/91. *J Clin Oncol*. 2002;20:2774-82.
7. Castro CG Jr., Gregorian LJ, Brunetto AL. Transplante de medula óssea e transplante de sangue de cordão umbilical em pediatria. *J Pediatr* (Rio J). 2001;77:345-60.
8. Ribeiro RC. Transplante de células hematopoiéticas em pediatria: as dores do crescimento *J Pediatr* (Rio J). 2003;79:383-4.
9. Zwaan CM, Kaspers GJL, Pieters R, Ramakers-Van Woerden NL, den Boer ML, Wünsche R, et al. Cellular drug resistance profiles in childhood acute myeloid leukemia: differences between FAB types and comparison with acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2000;96:2879-86.
10. Laks D, Longhi F, Wasgner MB, Garcia PCR. Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfóide aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique. *J Pediatr* (Rio J). 2003;79:149-58.
11. Pui CH, Raimondi SC, Srivastava DK, Tong X, Behm FG, Razzouk B, et al. Prognostic factors in infants with acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2000;14:684-7.