



## ARTIGO ORIGINAL

## *Leucemia mielóide aguda na criança: experiência de 15 anos em uma única instituição*

*Acute myeloid leukemia in childhood: a fifteen-year experience in a single institution*

Marcos B. Viana<sup>1</sup>, Keyla C.C.M.S. Cunha<sup>2</sup>, Gilberto Ramos<sup>2</sup>, Mitiko Murao<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Verificar a sobrevida de crianças com leucemia mielóide aguda antes e após a adoção de quimioterapia baseada no protocolo Berlim-Frankfurt-Munich-83. Analisar a influência prognóstica dos fatores idade, gênero, estado nutricional, leucometria inicial e introdução da droga etoposida na fase de indução da remissão.

**Métodos:** Estudo prospectivo/retrospectivo com 83 crianças portadoras de leucemia mielóide aguda, diagnosticadas no Hospital das Clínicas da UFMG entre 1986 e 2000. Até 1990, 15 crianças foram tratadas com dois a três ciclos de citarabina e daunorrubicina, seguidos de esquemas variados de consolidação/manutenção; de janeiro de 1991 a novembro de 1992, 15 pacientes em estudo piloto utilizaram etoposida na fase de indução do protocolo alemão; de dezembro de 1992 a junho de 1999, a etoposida foi utilizada aleatoriamente.

**Resultados:** O tempo mediano de seguimento foi de cinco anos. As taxas de remissão iniciais foram de 40% e 66%, antes e após a adoção do protocolo alemão ( $p = 0,11$ ). O óbito durante a indução, causado por infecções e/ou hemorragia, foi a principal causa para não se obter a remissão. As probabilidades estimadas de sobrevida e de remissão clínica completa aos cinco anos foram de  $31\% \pm 5,4\%$  e  $49,7\% \pm 7,4\%$ , respectivamente. Recidivas ocorreram em 22 casos, todas medulares. Crianças abaixo de seis anos de idade tiveram prognóstico significativamente pior. Gênero, leucometria inicial e estado nutricional não influenciaram o prognóstico. Crianças que aleatoriamente utilizaram a etoposida tiveram a duração da remissão menor do que aquelas que não a usaram.

**Conclusões:** A utilização de terapia baseada no protocolo alemão melhorou o prognóstico. A administração da etoposida foi desfavorável, não se encontrando explicação plausível para tal observação.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):489-96: Leucemia mielóide aguda, etoposida, criança.*

### Abstract

**Objective:** To investigate the survival of children with acute myeloid leukemia (AML) before and after the introduction of a Berlin-Frankfurt-Munich-83 based protocol. To analyze the prognostic impact of age, gender, nutritional status, initial white blood cell count and use of etoposide in the remission induction phase.

**Methods:** This partly prospective/retrospective study comprised 83 children with AML diagnosed at Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil, between 1986 and 2000. Before 1991, 15 children were treated with 2-3 pulses of cytarabine plus daunomycin, followed by several consolidation/maintenance schemes. From January 1991 to November 1992 a pilot study ( $n = 15$ ) was carried out to test etoposide toxicity in the induction phase. Etoposide was randomized from December 1992 to June 1999.

**Results:** Median follow-up period was 5 years. Initial remission rates were 40 and 66% before or after the introduction of the German protocol, respectively ( $p = 0.11$ ). Induction failure was largely due to death caused by infection and/or hemorrhage. The 5-year estimated probabilities of survival and of continuous complete remission were  $31 \pm 5.4\%$  and  $49.7 \pm 7.4\%$ , respectively. All 22 relapses involved the bone marrow. Age below 6 years at diagnosis was significantly associated with a poor prognosis. Sex, initial leukocyte count, and nutritional variables were not significant prognostic factors. The randomized addition of etoposide in the induction phase unexpectedly decreased the probability of complete remission at 5 years.

**Conclusions:** The introduction of a German-based protocol in 1991 significantly improved survival and duration of first remission. No plausible explanation for the unfavorable effect of etoposide was found.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(6):489-96: Leukemia, myelocytic, acute/therapy/mortality, etoposide, child.*

1. Professor Titular, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, UFMG.  
2. Serviço de Hematologia, Hospital das Clínicas, UFMG.

Artigo submetido em 26.05.03, aceito em 03.09.03.

## Introdução

As leucemias são a neoplasia mais comum na criança, correspondendo a cerca de 30% de todas as doenças malignas em pacientes com menos de 14 anos de idade. A leucemia mielóide aguda (LMA) corresponde a 20% das leucemias agudas em crianças. Progressos limitados têm ocorrido na cura da LMA nas últimas décadas, em contraste com a forma linfoblástica<sup>1,2</sup>.

O tratamento quimioterápico da LMA inclui, sucintamente, uma fase de indução da remissão, seguida da consolidação da remissão, e uma fase de manutenção quimioterápica, a qual, para alguns autores, seria – diferentemente do que é consenso para a leucemia linfoblástica – desnecessária<sup>2,3</sup>. A fase de indução da remissão tem como objetivos tornar a criança assintomática e reduzir a porcentagem de blastos mielóides, normais ou neoplásicos, a menos de 5% do total das células nucleadas no esfregaço de medula óssea.

O uso de transplantes medulares nas crianças com LMA estaria reservado aos casos com recidiva ou àqueles sabidamente portadores de pior prognóstico, geralmente definido pela citogenética ao diagnóstico ou por verificação de doença residual mínima, detectada por métodos imunológicos ou de biologia molecular, durante o seguimento do paciente<sup>2</sup>.

A LMA em crianças é uma doença pouco estudada, principalmente em nosso país. Até o momento, existem poucos dados sobre a doença e a sobrevida das crianças por ela acometidas no Brasil<sup>4-6</sup>. A maioria dos artigos publicados refere-se a estudos em adultos<sup>7-11</sup>.

O presente estudo tem como objetivos verificar o prognóstico de crianças com LMA diagnosticadas entre 1986 e 2000 no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC/UFMG); comparar as curvas de sobrevida antes e após a adoção do protocolo do Grupo Mineiro para Tratamento de Leucemia Mielóide Aguda na Infância (GMTLMAI); e avaliar a influência de fatores prognósticos como idade, gênero, leucometria inicial, estado nutricional e administração aleatória da etoposida (VP-16) na quimioterapia de indução.

## Casuística e métodos

A população deste estudo foi constituída por crianças com idade inferior a 16 anos e diagnóstico de LMA feito no HC/UFMG no período de 1986 a 2000.

O estudo foi retrospectivo até janeiro de 1991, e prospectivo a partir de então. Foram coletados os seguintes dados: idade, gênero, peso e estatura ao diagnóstico; leucometria inicial; morfologia dos blastos medulares (classificação FAB)<sup>12</sup>; tipo de tratamento recebido; tempo de sobrevida global; tempo de sobrevida livre de eventos; e tempo de remissão clínica completa. O diagnóstico de LMA foi feito por vários hematologistas quando da admissão de cada criança.

Os esquemas de tratamento realizados no HC/UFMG, a partir do ano de 1986, foram três: 1) até dezembro de 1990 (Grupo I, 15 crianças), eram utilizadas, na indução da remissão, a citarabina (100 a 200 mg/m<sup>2</sup>/dia), do primeiro ao sétimo dias, e a daunorrubicina (20 a 50 mg/m<sup>2</sup>/dia), do quinto ao sétimo dias. Eram feitos dois a três ciclos, com intervalo de aproximadamente 30 dias. As fases de consolidação e manutenção, por não haver ainda um único protocolo a ser seguido, foram variadas: consolidação com doses altas de citarabina (ARA-C), seguidas ou não de esquemas de manutenção não-uniformes (6-mercaptopurina com ARA-C; VP-16 e ciclofosfamida, por exemplo); 2) em janeiro de 1991, iniciou-se o protocolo do GMTLMAI, baseado no grupo cooperativo alemão Berlim-Frankfurt-Munique (BFM) de 1983<sup>13</sup>. Nessa fase piloto todos os 15 pacientes receberam o VP-16 (Grupo II); 3) a partir de dezembro de 1992, o mesmo protocolo foi utilizado em outras 53 crianças (Grupo III), mas com a utilização aleatória do VP-16 na fase de indução da remissão. Pacientes com diagnóstico morfológico de leucemia promielocítica aguda (n = 18) foram excluídos da randomização, não recebendo o VP-16; aqueles que apresentavam contagem de leucócitos abaixo de 5.000/mm<sup>3</sup>, ao diagnóstico, receberam ácido transretinóico na dose de 40 mg/m<sup>2</sup>/dia por até 30 dias. A partir de junho de 1999, suspendeu-se a randomização, pois em análise preliminar verificou-se sobrevida menor nos pacientes que utilizaram o VP-16<sup>14</sup>.

O esquema de tratamento baseado no protocolo BFM-83 (Tabela 1) é constituído de uma pré-fase (feita em pacientes com contagem de leucócitos acima de 100.000/mm<sup>3</sup> ou aumento considerável de órgãos) e três fases (indução da remissão, consolidação, manutenção). A terapia de manutenção se estende até completados dois anos de tratamento, contados a partir do início da fase de indução.

Todas as crianças receberam profilaxia para infecção por *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol-trimetoprim, na dose de 5 a 6 mg/kg/dia de trimetoprim, dividida em duas doses, três vezes por semana.

A escolha aleatória do uso de VP-16 foi feita através de sorteio, à medida que a criança era admitida no estudo. Essa randomização foi feita até junho de 1999, quando foi interrompida, conforme referido anteriormente. O total de crianças submetidas à randomização foi de 32. Uma família recusou-se a ter seu filho randomizado. Outra criança, embora randomizada para receber o VP-16, não o fez devido à reação alérgica durante a primeira infusão da droga. Na análise, esta criança foi considerada pertencente ao grupo com VP-16.

Todos os pacientes foram esclarecidos sobre o tratamento, seus procedimentos e riscos. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido dos pacientes que mantiveram o acompanhamento no Serviço de Hematologia do HC/UFMG.

Os escores Z para peso e estatura tiveram como referência as curvas geradas pelos dados do *National Center for Health Statistics*<sup>15</sup>. O teste do qui-quadrado foi utilizado

**Tabela 1** - Esquema de tratamento utilizado em 68 crianças portadoras de leucemia mielóide aguda, diagnosticadas no Hospital das Clínicas da UFMG (protocolo do GMTLMAI, 1991-2000)

<b>Pré-fase</b>		
<b>Drogas</b>	<b>Dose e via de administração</b>	<b>Dias de administração</b>
Arabinosil-citosina	40 mg/m <sup>2</sup> , uma dose ao dia – endovenoso	Máximo 7 dias
Tioguanina	30 mg/m <sup>2</sup> /dia – via oral	Máximo 7 dias
<b>Indução</b>		
<b>Drogas</b>	<b>Dose e via de administração</b>	<b>Dias de administração</b>
Arabinosil-citosina	100 mg/m <sup>2</sup> /dia – endovenoso, contínuo	1 - 3
Arabinosil-citosina	100 mg/m <sup>2</sup> /dose 12/12h endovenoso	3 - 8
Daunorrubicina	60 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	3 - 5
Etoposida (randomizada)	150 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	6 - 8
Quimioterapia tríplice	Intratecal	1 (a seguir, 4 em 4 semanas)
<b>Consolidação</b>		
<b>Drogas</b>	<b>Dose e via de administração</b>	<b>Dias de administração</b>
<b>Fase 1</b>		
Prednisona	40 mg/m <sup>2</sup> /dia – via oral	1 - 28
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /dia – via oral	1 - 28
Vincristina	1,5 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	1, 8, 15, 22
Adriamicina	30 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	1, 8, 15, 22
Arabinosil-citosina	75 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	1 - 4, 8 - 11, 15 - 18, 22 - 25
Quimioterapia tríplice	Intratecal	4 em 4 semanas
<b>Fase 2</b>		
Tioguanina	60 mg/m <sup>2</sup> /dia – via oral	29 - 56
Arabinosil-citosina	75 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	31 - 34, 38 - 41, 45 - 48, 52 - 55
Ciclofosfamida	500 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	29, 56
Quimioterapia tríplice	Intratecal	
Radioterapia em SNC	Realizada após um ano de manutenção	4 em 4 semanas
<b>Manutenção</b>		
<b>Drogas</b>	<b>Dose e via de administração</b>	<b>Dias de administração</b>
Tioguanina	40 mg/m <sup>2</sup> /dia – via oral	1 - 28
Arabinosil-citosina	40 mg/m <sup>2</sup> /dose – subcutâneo	1 - 4 (4 em 4 semanas)
Adriamicina (ADR)	25 mg/m <sup>2</sup> /dose – endovenoso	4 doses de 8 em 8 semanas
Quimioterapia tríplice	Intratecal	8 em 8 semanas

para verificar a associação entre variáveis nominais. Para testar a diferença entre as médias quando as variáveis eram contínuas e com distribuição normal utilizou-se o Teste t; quando não apresentavam distribuição normal, empregou-se o teste de Mann-Whitney. O modelo de Cox foi usado para a análise de sobrevida dependente de variáveis contínuas<sup>16</sup>. O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estimar a sobrevida global (tempo decorrido entre o diagnóstico e o óbito); a sobrevida livre de eventos (SLE), ou seja, o tempo decorrido entre o diagnóstico e a ausência de remissão, recaída ou morte em remissão; e o tempo de duração da

remissão clínica completa, ou seja, o tempo decorrido entre a remissão medular e a recaída ou morte em remissão<sup>17</sup>. O teste de Logrank foi utilizado para comparação entre as curvas<sup>18</sup>. Uma criança que abandonou o tratamento na indução, sem evidência de remissão, foi considerada morta na análise da curva de sobrevida. Duas crianças que abandonaram o tratamento, uma na consolidação e outra após a suspensão da quimioterapia, foram consideradas vivas até a data da última consulta. Em todos os testes estatísticos, adotou-se o nível de significância de  $p = 0,05$  (bicaudal) em relação ao erro alfa.

## Resultados

Entre 1986 e 2000, 122 crianças e adolescentes com diagnóstico inicial de LMA foram admitidas para tratamento no HC/UFG. Destas, 39 foram excluídas da análise pelos seguintes motivos: administração prévia de quimioterapia (21); tratamento por protocolo destinado a adultos e efetuado pela clínica médica (11); diagnóstico prévio de mielodisplasia (3); óbito antes de iniciar o tratamento (2); e LMA reclassificada posteriormente como LLA (2). Restaram, portanto, 83 pacientes, sendo 46 (55,4%) do gênero masculino e 37 (44,6%) do feminino. Abandonaram o tratamento três crianças (3,6%). Para as crianças que não faleceram até a data limite para análise (24/10/2002), o tempo mínimo de seguimento foi de 37 dias e o máximo, de 13 anos, com mediana de cinco anos. Entre as crianças que faleceram, a sobrevivida mínima foi de quatro dias e a máxima de dez anos (mediana de 3,6 meses).

A mediana da idade ao diagnóstico foi de 7,4 anos (8 meses a 15,8 anos); 16 dos pacientes (19,3%) eram adolescentes (maiores de 12 anos). A mediana da contagem global de leucócitos ao diagnóstico foi de 23.300 leucócitos/mm<sup>3</sup>, assim distribuídos: 26 pacientes (32%), abaixo de 10.000; 28 (34%), entre 10.000 e 50.000; 16 (19,5%), entre 50.000 e 100.000; 12 (14,5%), acima de 100.000.

Apenas uma criança não teve seu peso registrado ao diagnóstico. A média dos escores Z (desvio padrão em relação à média para idade) foi de  $-0,79 \pm 1,12$ , com intervalo de confiança a 95% de  $-0,55$  a  $-1,03$ . A probabilidade de que a média obtida fosse igual à da população referenciada é de  $p = 1 \times 10^{-8}$ . Cinco crianças não tiveram estatura registrada ao diagnóstico. A média dos escores Z foi de  $-0,66 \pm 1,16$ , com intervalo de confiança  $\alpha$  95% de  $-0,91$  a  $-0,40$ . A probabilidade de que a média obtida fosse igual à da população referenciada é de  $p = 2 \times 10^{-6}$ .

Segundo o método de Mora, as prevalências estandardizadas da desnutrição, avaliadas pelo peso e estatura ao diagnóstico, foram de 29,4% e 24,6%, respectivamente<sup>19</sup>.

A distribuição das crianças conforme a morfologia dos blastos medulares ao diagnóstico, constante do laudo original do mielograma, apresentou-se da seguinte forma: M0, duas crianças (2%); M1, 11 (13%); M2, 29 (35%); M3, 18 (22%); M4, oito (10%); M5, seis (7%) e M6, quatro (5%). Em cinco pacientes não havia menção da classificação no laudo original, e as lâminas disponíveis no laboratório não eram adequadas para uma reanálise segura do subtipo morfológico.

A Tabela 2 resume a evolução geral das 83 crianças. A taxa de remissão completa foi de 61,5%. Para as crianças tratadas até dezembro de 1990 (Grupo I), a taxa de remissão foi de 40%; para as crianças da fase piloto do protocolo do GMTLMAI (Grupo II), foi de 73%; e para o Grupo III (fase de estudo do protocolo GMTLMAI), 64%. As crianças tratadas com o protocolo GMTLMAI (piloto + estudo) tiveram uma taxa de remissão maior do que aquelas tratadas até 1990, sem significância estatística ( $p = 0,11$ ).

No momento da análise, 56 das 83 crianças haviam falecido. Na fase de indução, ocorreram 24 óbitos (12 por infecção, oito por infecção associada com hemorragia e quatro por hemorragia). Na consolidação, houve três óbitos (dois por infecção e um por infecção associada com hemorragia). Três óbitos ocorreram em crianças que se encontravam em remissão medular (dois por infecção e um pela associação de infecção com hemorragia). Quatro crianças faleceram porque a doença foi resistente à quimioterapia de indução. Os 22 óbitos restantes resultaram de recidiva da doença. Esta ocorreu ainda durante quimioterapia em dois casos; em quatro, após completados os dois anos de tratamento previsto. Em 21 crianças, a recidiva ocorreu na medula óssea e em uma, concomitantemente na medula óssea e no sistema nervoso central.

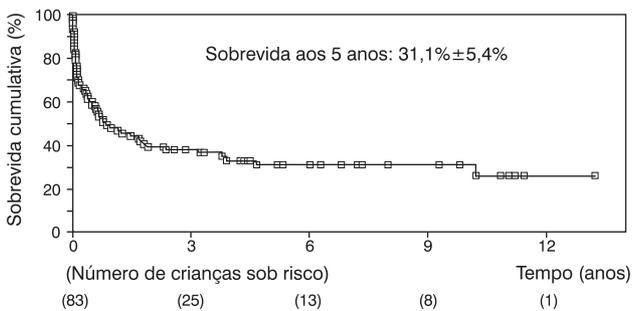
**Tabela 2** - Evolução geral das 83 crianças admitidas no estudo do Grupo Mineiro para Tratamento da Leucemia Mielóide Aguda na Infância, conforme os grupos de tratamento

	Grupo I*	Grupo II*	Grupo III*	Total
Crianças admitidas no presente estudo	15	15	53	83
Crianças que alcançaram remissão completa	6	11	34	51
Crianças que completaram a quimioterapia	2	3	24	29
Óbitos na indução/consolidação	7	4	16	27
Abandono de tratamento na indução/consolidação	1	0	1	2
Óbitos na fase de manutenção (em remissão)	0	0	3	3
Óbitos após recidiva	5	6	11	22
Vivos em remissão	1	2	21	24
Perda de seguimento após completar tratamento	0	1	0	1

\* Grupo I (1986 a 1990): antes da adoção do protocolo do Grupo Mineiro para Tratamento da Leucemia Mielóide Aguda na Infância (GMTLMAI); Grupo II (janeiro a dezembro de 1991): fase piloto do protocolo do GMTLMAI; Grupo III (1992 a 2000): estudo do GMTLMAI.

Dois pacientes foram submetidos a transplante alogênico da medula óssea: uma menina, quando da recidiva da doença, após ter completado a quimioterapia prevista, faleceu por complicações agudas do procedimento; um menino está vivo, decorridos dois anos após transplante que foi indicado quando se alcançou uma remissão após quimioterapia prolongada. Outro menino, submetido a transplante autólogo, faleceu oito meses após o procedimento, em recidiva medular. Das 83 crianças do presente estudo, apenas 34 foram diagnosticadas após a inauguração do Serviço de Transplantes do HC/UFMG.

Aos cinco anos de seguimento, as probabilidades estimadas de sobrevida global, de remissão completa e de sobrevida livre de eventos foram de 31,1%±5,4%, 49,6%±7,4% e 30,5%±5,3%, respectivamente (Figura 1).



**Figura 1** - Curva atuarial, segundo o método de Kaplan-Meier, da sobrevida global de 83 crianças portadoras de leucemia mielóide aguda

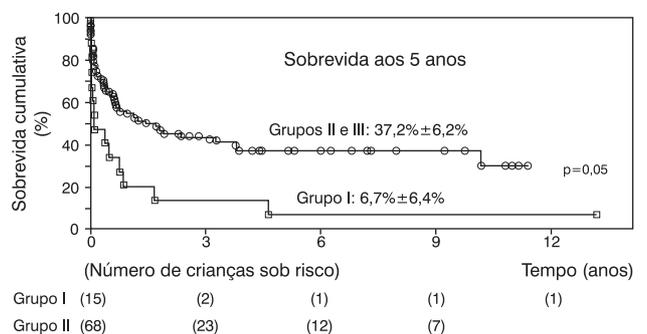
O modelo contínuo de Cox mostrou que havia uma tendência para maior probabilidade de sobrevida quanto maior a idade. No modelo dicotômico, o ponto de maior discriminação para o prognóstico quanto à probabilidade de sobrevida foi seis anos. Para crianças com idade abaixo de seis anos, a sobrevida em cinco anos foi de 23,9%±7,5% e para crianças acima de seis anos, 35%±7,5% (p = 0,05). O gênero não influenciou significativamente a sobrevida global (p = 0,96), nem a remissão clínica completa (p = 0,83). A leucometria inicial não se constituiu em fator significativo para predizer o risco de óbito ou de recidiva. Nenhum dos pontos de corte entre 10.000 e 100.000/mm<sup>3</sup> foi significativo na comparação das curvas de sobrevida.

A probabilidade estimada de sobrevida aos cinco anos foi de 31,7% para as crianças com escore Z para peso < -1,28 e de 31,4% para aquelas com escore Z > -1,28 (p = 0,99). Adotando-se o mesmo ponto de corte para o escore Z, a estatura também não influenciou a sobrevida (p=0,63). As curvas de duração da remissão clínica completa conforme o peso e a estatura também não foram significativamente diferentes (p = 0,75 e p = 0,5, respectivamente). Não foram também significativas as diferenças de sobrevida entre as

crianças portadoras de leucemia promielocítica (LMA-M3; n = 18) e as demais (p = 0,93).

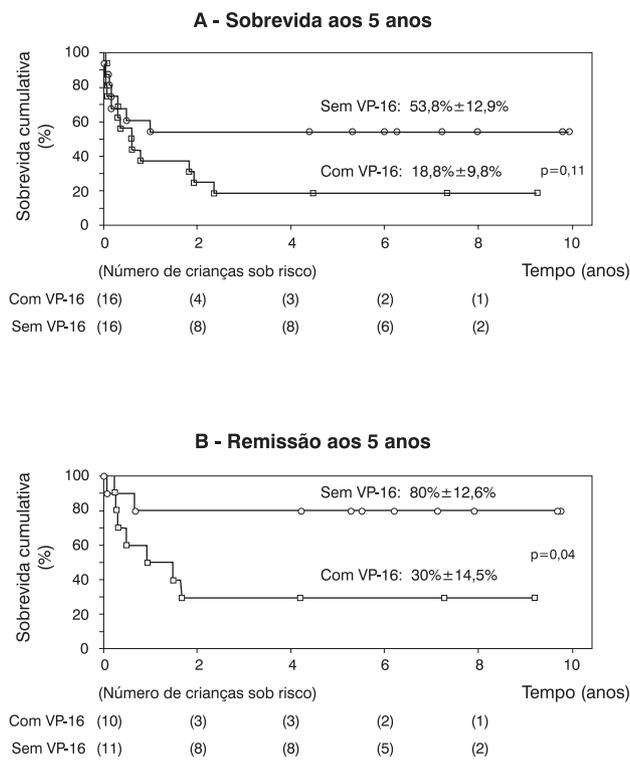
A probabilidade estimada de sobrevida aos cinco anos para o grupo tratado entre 1986 e 1990 (Grupo I) foi de 6,7%; 32% para o Grupo II; e 39,4% para o Grupo III (p = 0,02). A probabilidade de remissão clínica completa aos cinco anos foi de 16,7% para o primeiro grupo, 36,3% para o Grupo II, e 61,2% para o Grupo III (p = 0,05). Quando os tratamentos foram classificados em duas categorias, a probabilidade de sobrevida global aos cinco anos foi de 6,7% para o Grupo I, e de 37,3% para os Grupos II + III (p = 0,005; Figura 2).

Das 68 crianças submetidas ao protocolo do GMTLMAI (Grupos II e III), incluídos os casos randomizados ou não, 31 receberam a etoposida, enquanto a 37 a droga não foi administrada. As probabilidades de sobrevida global aos cinco anos foram de 25,4%±7,9% para crianças que receberam etoposida e de 48,7%±8,7% para o grupo sem a droga (p = 0,16). Já as probabilidades de manutenção da remissão clínica aos cinco anos foram de 33,3%±10,3% e 75%±10%, respectivamente (p = 0,006). O grupo de crianças que recebeu VP-16 foi comparado com o grupo que não recebeu a droga, relativamente às variáveis idade no diagnóstico e leucometria inicial. As medianas para a idade foram de 7,1 e 4,4 anos, respectivamente, não se constatando diferença estatisticamente significativa (p=0,76). Quanto aos leucócitos, as medianas foram de 56.800/mm<sup>3</sup> e 18.200/mm<sup>3</sup>, com a diferença de distribuição dos valores não sendo significativa (p = 0,27).



**Figura 2** - Curvas atuariais de sobrevida global, segundo o método de Kaplan-Meier, conforme os grupos de tratamento de 83 crianças com leucemia mielóide aguda. Grupo I (1986 a 1990): antes da adoção do protocolo do Grupo Mineiro para Tratamento da Leucemia Mielóide Aguda na Infância (GMTLMAI); Grupo II (janeiro a dezembro de 1991): fase piloto do estudo do GMTLMAI; Grupo III (1992 a 2000): estudo do GMTLMAI

Considerando apenas os 32 pacientes que participaram da randomização, a Figura 3 ilustra as curvas de sobrevida (n = 32) e de persistência em remissão clínica (n = 21).



**Figura 3 -** Curvas atuariais de sobrevida global ( $n = 31$ ) e de duração da remissão clínica completa ( $n = 21$ ), segundo o método de Kaplan-Meier, em crianças com leucemia mielóide aguda, conforme tenha sido administrada ou não a droga etoposida durante a fase de indução da remissão (protocolo GMTLMAI). Incluído apenas o grupo submetido à randomização programada (1992-1999)

Ambas as curvas revelam pior prognóstico para as crianças que receberam a etoposida, mas apenas na de remissão clínica a diferença é estatisticamente significativa ( $p = 0,11$  e  $p = 0,04$ , respectivamente). A mediana da recuperação medular após a indução (tempo entre o primeiro dia de quimioterapia e o início da fase de consolidação) foi de 28,5 dias para o grupo que aleatoriamente recebeu a etoposida e de 33 dias para o grupo que não a recebeu, diferença esta desprovida de significância estatística ( $p = 0,32$ ).

### Discussão

A distribuição da doença por grupos etários foi uniforme, semelhante aos dados da literatura internacional<sup>20-22</sup>. A discreta predominância do sexo masculino é relatada na maioria das casuísticas<sup>23</sup>.

Com relação à leucometria inicial, a distribuição foi semelhante à encontrada nos estudos BFM-83 e BFM-87<sup>13</sup>.

A frequência de subtipos morfológicos e sua utilização como fator de prognóstico não foram valorizadas, porque a classificação foi feita por diversos profissionais ao longo dos anos, e a revisão morfológica, que propiciaria maior homogeneidade de critérios, ficou muito prejudicada porque várias lâminas de diagnóstico encontravam-se em precárias condições de coloração.

Os resultados desta casuística mostram uma taxa de remissão maior para os Grupos II e III, em relação ao Grupo I, tratado antes de 1991. Neste, a morte na indução foi a principal causa de não remissão. A diferença na taxa de remissão deve-se provavelmente à maior experiência do grupo no decorrer dos anos e à melhoria no uso de antimicrobianos e transfusões.

Os resultados desta casuística são semelhantes aos obtidos em alguns países desenvolvidos. O *Pediatric Oncology Group* relatou uma probabilidade estimada de SLE de  $32,7\% \pm 2,2\%$  aos quatro anos ( $n = 560$ )<sup>24</sup>. O Grupo Argentino para Tratamento da Leucemia Aguda obteve uma taxa de remissão de 74% e SLE de 37%<sup>22</sup>. Comparados com os que foram relatados pelo grupo BFM-83<sup>13</sup> (taxa de remissão 80%; SLE aos seis anos 49%) ou com o estudo britânico AML-10<sup>25</sup> (taxa de remissão 92%; SLE aos sete anos 48%), os resultados inferiores do presente estudo devem-se principalmente à menor taxa de remissão e ao alto número de óbitos na indução (24/83), fatos estes muito marcantes no Grupo I, com crianças tratadas antes de 1991.

O local mais freqüente de recaída foi a medula óssea, correspondendo ao relato de todas as séries da literatura (74%<sup>26</sup> e 81%<sup>27</sup>). Com relação aos óbitos em remissão, os 6% da presente casuística são semelhantes aos dados britânicos do MRC-10 (9%) e do BFM-83 (4%), sendo que a causa mais freqüente foi também a infecção grave<sup>13,25</sup>.

A baixa idade também se constituiu em fator prognóstico desfavorável, conforme a literatura<sup>28</sup>. O gênero não foi significativo na presente casuística, à semelhança de alguns relatos<sup>29</sup>, mas em contraste com outros<sup>24</sup>.

A leucometria inicial pode ser considerada como um parâmetro para a estimativa da massa leucêmica ao diagnóstico. Na presente casuística, essa variável não exerceu influência prognóstica significativa, mesmo considerando o ponto de corte de 10.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>, discriminatório em alguns estudos<sup>29</sup>. Análises dos protocolos BFM-83 e BFM-87 evidenciaram que o fator de risco mais importante para a falência do tratamento (óbito e ausência de resposta) era a contagem de leucócitos<sup>23</sup>. A probabilidade estimada de SLE aos cinco anos foi de apenas 23% para os pacientes com leucócitos acima de 100.000/mm<sup>3</sup>, em contraste com 48% para aqueles com menos de 100.000 leucócitos/mm<sup>3</sup> ( $p = 0,0001$ ). A ausência de significado estatístico da leucometria inicial na presente casuística pode ser devida ao número limitado de casos com leucócitos acima de 100.000/mm<sup>3</sup>, observados em apenas 12 crianças.

As variáveis nutricionais não influenciaram o prognóstico no presente estudo. Pesquisa realizada em El Salvador

e Recife com crianças tratadas para vários tipos de câncer, entre eles a LMA, também não encontrou diferença estatística entre desnutridos e eutróficos<sup>30</sup>. Ao estudarem a leucemia linfoblástica, Viana et al.<sup>31</sup> mostraram que tanto a desnutrição quanto a condição socioeconômica precária estavam associadas a um pior prognóstico. A análise da influência do fator nutricional e da condição socioeconômica apenas em crianças com LMA não tem sido relatada na literatura internacional.

O uso do VP-16 foi introduzido, de forma aleatória, entre dezembro de 1992 e junho de 1999, na perspectiva de obter melhores resultados do que o que propicia o esquema clássico de indução para LMA (citarabina + antraciclina). Verificou-se um resultado pior nos pacientes que utilizaram a etoposida, o que não corresponde ao observado em outros estudos. No protocolo BFM-83, utilizou-se o VP-16 em todos os pacientes. A probabilidade de SLE aos seis anos foi de 49%±4%<sup>13</sup>. O protocolo BFM-83 também foi utilizado na Inglaterra em 30 pacientes<sup>32</sup>. A probabilidade de sobrevida global aos cinco anos foi de 47%±20%. O protocolo nº 213 do *Children's Cancer Group* realizou randomização na indução, com um grupo utilizando citarabina e daunorrubicina, e outro recebendo também o VP-16, a tioguanina e a dexametasona<sup>3</sup>. Não houve diferença estatisticamente significativa na probabilidade de sobrevida global aos cinco anos nos dois grupos (41% ± 6% para aqueles tratados com citarabina e daunorrubicina; 37%±6% para os que receberam as cinco drogas; p = 0,16). Estudo realizado pelo *Medical Research Council-10* também utilizou a randomização na indução: além da citarabina e da daunorrubicina, um grupo recebeu tioguanina e o outro, etoposida<sup>25</sup>. A probabilidade de SLE aos sete anos foi de 48% para os pacientes que receberam tioguanina e de 45% para o grupo etoposida (p = 0,5).

Não se encontrou explicação satisfatória para o que foi observado no presente estudo. Uma hipótese era a de que o VP-16 poderia levar a um maior tempo de aplasia. A criança ficaria, então, mais tempo sem critérios laboratoriais para iniciar a fase de consolidação. Essa hipótese, entretanto, não se confirmou, pois os tempos para recuperação medular após a indução não foram diferentes. Também não foram significativamente diferentes os dois grupos quando foram comparadas as respectivas idades ao diagnóstico e leucemias iniciais.

Em conclusão, o presente estudo demonstrou que o acúmulo de experiência no tratamento de uma doença complexa, acoplado com a adoção de um protocolo terapêutico unificado, propiciou acentuada elevação dos índices de longas remissões em crianças com LMA. Ainda assim, a frequência aumentada de óbitos na indução, provocados por infecções, explica os resultados deste estudo, inferiores aos obtidos pelo grupo BFM. A adição da etoposida ao esquema de indução da remissão piorou, por mecanismo não elucidado, o prognóstico das crianças que receberam o quimioterápico.

## Agradecimentos

Aos colegas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da UFMG que prestaram assistência aos pacientes deste estudo.

## Referências bibliográficas

1. Ravindranath Y. Recent advances in pediatric acute lymphoblastic and myeloid leukemia. *Curr Opin Oncol*. 2003;15:23-35.
2. Chessells JM. Recent advances in management of acute leukaemia. *Arch Dis Child*. 2000;82:438-42.
3. Wells RJ, Woods WG, Buckley JD, Odom LF, Benjamin D, Bernstein I, et al. Treatment of newly diagnosed children and adolescents with acute myeloid leukemia: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*. 1994;12:2367-77.
4. Lopes LF. Leucemia na infância. *Rev Paul Pediatr*. 1990;8:79-81.
5. Silva-Júnior LS, Ribeiro RC. Leucemia megacarioblástica da criança: apresentação de um caso e revisão da literatura. *Bol Soc Bras Hematol Hemoter*. 1993;15:105-14.
6. Silva DB, Povaluk P. Epidemiologia da leucemias em crianças de um centro de referência estadual. *Arq Catar Med*. 2000;29:3-9.
7. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC, et al. Leucemia mielóide aguda no adulto: análise retrospectiva de 99 casos. *Bol Soc Hematol Hemoter*. 1995;17:33-9.
8. Pulcheri W, Spector N, Nucci M, Morais JC, Pimenta G, Oliveira HP. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica*. 1995;80:130-5.
9. Chauffaille ML, Yamamoto M, Momcau JE, Braga GW, Souto EX, Kerbauy J. Cytogenetic abnormalities as prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Rev Ass Med Brasil*. 1996;42:200-4.
10. Martins SL, Falcão RP. Importance of immunophenotyping of leukemia myelocytic acute. *Rev Ass Med Brasil*. 2000;46:57-62.
11. Pagnano KB, Traina F, Takahashi T, Oliveira GB, Rossini MS, Lorand-Metze I, et al. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. *São Paulo Med J*. 2000;118:173-8.
12. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukemia. *Br J Haematol*. 1976;33:451-8.
13. Creutzig U, Ritter J, Schellong G. Identification of two risk groups in childhood acute myelogenous leukemia after therapy intensification in study AML-BFM-83 as compared with study AML-BFM-78. *AML-BFM Study Group. Blood*. 1990;75:1932-40.
14. Ramos G, Murao M, Oliveira B, Cunha KCCMS, Pereira SRS, Viana MB. LMA na infância – Tratamento com esquema BFM-83 modificado. Resultados preliminares HC-UFMG. In: XVII Congresso Nacional do Colégio Brasileiro de Hematologia; Out 20-23, 1999; Foz do Iguaçu, PR. Ribeirão Preto; 1999. p.70.
15. Dibley MJ, Goldsby JB, Staehling NW, Trowbridge FL. Development of normalized curves for the international growth reference: historical and technical considerations. *Am J Clin Nutr*. 1987;46:736-46.
16. Cox DR. Regression models and life-tables. *J R Stat Soc B*. 1972;34:187-220.
17. Campos-Filho N, Franco ELF. Microcomputer-assisted univariate survival data analysis using Kaplan-Meier life table estimators. *Comp Meth Prog Biomed*. 1988;27:223-8.
18. Peto R, Pike M, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Horward SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient II. *Br J Cancer*. 1977;35:1-39.

19. Mora JO. A new method for estimating a standardized prevalence of child malnutrition from anthropometric indicators. *Bull World Health Org.* 1989;67:133-42.
20. Phillips M, Richards S, Chessells J. Acute myeloid leukaemia in childhood: the costs and benefits of intensive treatment. *Br J Haematol.* 1991;77:473-7.
21. Woods WG, Kobrinsky N, Buckey, JD, Lee JW, Sanders J, Neudorf S, et al. Timed-sequential induction therapy improves postremission outcome in acute myeloid leukemia: a report from the Children's Cancer Group. *Blood.* 1996;87:4979-89.
22. Freigeiro D, Scaglione C, Santarelli MT, Sackmann Muriel F, Jimenez E, et al. Advances in the treatment of acute myeloid leukemia in children. Experience of the Argentinean Group of Acute Leukemia Treatment and the Latin American Group of Malignant Hemopathies Treatment 1967-1987. *Sangre.* 1989;34:221-8.
23. Creutzig U, Zimmermann M, Ritter J, Henze G, Graf N, Loffler H, et al. Definition of a standard-risk group in children with AML. *Br J Haematol.* 1999;104:630-9.
24. Chang M, Raimondi SC, Ravindranath Y, Carroll AJ, Camitta B, Gresik MV, et al. Prognostic factors in children and adolescents with acute myeloid leukemia (excluding children with Down syndrome and acute promyelocytic leukemia): univariate and recursive partitioning analysis of patients treated on Pediatric Oncology Group (POG) Study 8821. *Leukemia.* 2000;14:1201-7.
25. Stevens RF, Hann IM, Wheatley K, Gray RG. Marked improvements in outcome with chemotherapy alone in paediatric acute myeloid leukemia: results of the United Kingdom Medical Research Council's 10<sup>th</sup> AML trial. MRC Childhood Leukaemia Working Party. *Br J Haematol.* 1998;101:130-40.
26. Creutzig U, Ritter J, Riehm H, Langermann HJ, Henze G, Kabisch H, et al. Improved treatment results in childhood acute myelogenous leukemia: a report of the German Cooperative Study AML-BFM-78. *Blood.* 1985;65:298-304.
27. Amadori S, Giona F, Giuliano M, Moleti ML, Pession A, Rolla M, et al. Therapeutic strategies for postremission treatment in childhood acute myeloid leukemia (AML). The AEIOP experience 1987-1991. *Leukemia.* 1992;6 Suppl 2:44-7.
28. Webb DK, Harrison G, Stevens RF, Gibson BG, Hann IM, Wheatley K. Relationships between age at diagnosis, clinical features, and outcome of therapy in children treated in Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood.* 2001;98:1714-20.
29. Hurwitz CA, Schell MJ, Pui CH, Crist WM, Behm F, Mirro JJ. Adverse prognostic features in 251 children treated for acute myeloid leukemia. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:1-7.
30. Pedrosa F, Bonilla M, Liu A, Smith K, Davis D, Ribeiro RC, et al. Effect of malnutrition at the time of diagnosis on the survival of children treated for cancer in El Salvador and Northern Brazil. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2000;22:502-5.
31. Viana MB, Fernandes RAF, Oliveira BM, Murao M, Paes CA, Duarte AA. Nutritional and socio-economic status in the prognosis of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2001;86:113-20.
32. Sartori PC, Taylor MH, Stevens MC, Darbyshire PJ, Mann JR. Treatment of childhood acute myeloid leukemia using the BFM-83 Protocol. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:8-13.

## Correspondência:

Dr. Marcos Borato Viana

Departamento de Pediatria da UFMG

Av. Alfredo Balena, 190 – 4º andar

CEP 30130-100 - Belo Horizonte

Fone: (31) 3499.4127 – Fax: (31) 3499.4130

E-mail: vianamb@medicina.ufmg.br