

Evandro Maranhão Fagundes

**TRATAMENTO DO ADULTO COM LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA EM PAÍSES EM
DESENVOLVIMENTO: EXPERIÊNCIA DO
HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG**

Belo Horizonte

Faculdade de Medicina – UFMG

2004

TRATAMENTO DO ADULTO COM
LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA
EM PAÍSES EM DESENVOLVIMENTO:
EXPERIÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS – UFMG

Dissertação apresentada ao curso de Pós-Graduação em Medicina, área de concentração em Clínica Médica, Faculdade de Medicina da UFMG, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Medicina.

AUTOR: Evandro Maranhão Fagundes

ORIENTADOR: Ênio Roberto Pietra Pedroso

CO-ORIENTADOR: Nelma Cristina Diogo Clementino

BELO HORIZONTE

2004

F156t Fagundes, Evandro Maranhão.
Tratamento do adulto com leucemia mielóide aguda em países em desenvolvimento [manuscrito]: experiência do Hospital das Clínicas UFMG. / Evandro Maranhão Fagundes. -- Belo Horizonte: 2004. 59f.: il.
Orientador: Ênio Roberto Pietra Pedrosa.
Co-Orientadora: Nelma Cristina Diogo Clementino.
Área de concentração: Clínica Médica.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

I. Leucemia Mielóide Aguda/terapia. 2. Fatores Socioeconômicos. 3. Taxa de Sobrevida. 4. Citarabina/uso terapêutico. 5. Dissertações Acadêmicas. I. Pedrosa, Ênio Roberto Pietra. II. Clementino, Nelma Cristina Diogo. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WH 250

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca J. Baeta Vianna – Campus Saúde

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof.^a Ana Lúcia Almeida Gazzola

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. José Aurélio Garcia Bergmann

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Francisco José Penna

DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA

Chefe do Departamento

Prof. Dirceu Bartolomeu Greco

Coordenador do Programa de Pós-Graduação

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Carlos Faria Santos Amaral (Coordenador)

Prof.^a Maria da Consolação Vieira Moreira

Prof.^a Valéria Maria de Azevedo Passos

Prof. Antônio Carlos Martins Guedes

Representante discente: Estevão Lanna Figueiredo

Para Bet e Olívia, as mulheres da minha vida

A meu pai, Júlio, pelo exemplo

A minha mãe Edmée, involuntariamente, responsável pela escolha da hematologia

Aos pacientes que alimentam esta escolha

O sapo pula não é por boniteza, mas por precisão.

Guimarães Rosa

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Ênio Roberto Pietra Pedroso, meu orientador, pela confiança, cuidado, paciência e ensinamentos fundamentais.

Ao Doutor Vanderson Rocha, co-autor do artigo principal, pela amizade, dedicação e esforço que possibilitou a transformação deste trabalho.

Ao Professor Marcos Borato Viana, responsável pela análise estatística inicial, pelo exemplo de dedicação à ciência, pelo estímulo contínuo.

A Professora Nelma Cristina Diogo Clementino, pelo incentivo incondicional.

A Doutora Ana Beatriz Firmato Glória, pela amizade, compreensão e auxílio na coleta de dados.

A Soledade da Fonseca Mota, pela revisão e correção do texto em inglês.

A Mônica Maranhão Fagundes Fernandino, pela revisão e correção do português.

Ao Professor José Carlos Bruno, pelo auxílio no momento mais importante.

A Dra. Myrian Labopin, pela correção da análise estatística.

Aos funcionários do SAME pelo auxílio na coleta de dados.

Aos colegas do Serviço de Hematologia, pelo companheirismo e tempo permitido para que terminasse este trabalho.

Aos colegas da Hematológica, pela compreensão da importância da formação acadêmica.

A Bet, pelo incentivo permanente, pela acolhida nos momentos de desânimo, pela cumplicidade nos momentos de alegria, pelas idéias e pelo carinho.

A Olívia, pela certeza que viver vale a pena.

SUMÁRIO

1. Apresentação e Objetivo	1
1.1 Apresentação e objetivo	1
2. Leucemia Mielóide Aguda	3
2.1 Aspectos biológicos e mecanismos de doença	3
2.2 Classificações	7
2.3 Aspectos epidemiológicos	11
2.4 Tratamento	12
2.5 Leucemia mielóide aguda no idoso	19
2.6 Leucemia promielocítica aguda (subtipo FAB M3)	19
2.7 Tratamento de suporte	20
2.8 Fatores prognósticos	21
2.9 Paciente com LMA no Hospital das Clínicas - UFMG	25
3.0 Artigo principal: “Leucemia mielóide aguda no adulto em países em desenvolvimento: associação de fatores socioeconômicos aos resultados de tratamento. Experiência de um centro universitário brasileiro”.	26
3.1 Introdução	26
3.2 Pacientes e Métodos	27
3.2.1 Considerações sociais, geográficas e econômicas.	27
3.2.2 Pacientes e doença.	28
3.2.3 Tratamento	28
3.2.4 Transplante de células tronco hematopoiéticas	29
3.2.5 Medidas de suporte.	29

3.2.6 Critérios de resposta	30
3.2.7 Análise estatística	31
3.3 Aspectos éticos	31
3.4 Resultados	32
3.4.1 Pacientes com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG	32
3.4.2 Remissão completa e mortalidade durante a indução	35
3.5.3 Pacientes que receberam Hidac após remissão completa	37
3.5.4 Sobrevida global	38
3.5.4 Recidiva e sobrevida livre de doença	41
3.5.5 Transplante de células tronco hematopoiéticas	43
3.6 Discussão	43
4. Conclusões	46
5. Perspectivas	48
6. Referências	49
7. Anexos	59
7.1 Artigo “ Fatores prognósticos em leucemia mielóide aguda do adulto”.	
7.2 Artigo “ LMA no Brasil: como podemos melhorar nossos resultados de tratamento”.	
7.3 Versão original do artigo principal submetido para publicação: “Treatment for adult Acute Myeloid Leukemia in developing countries: association of socio economic factors with outcomes. Experience of a Brazilian University Center”.	
7.4 Parecer do Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.	
7.5 Termo de consentimento livre e esclarecido	
7.6 Banco de dados	

RESUMO

A mortalidade durante a indução da remissão completa (RC) de adultos com leucemia mielóide aguda (LMA) é superior em países em desenvolvimento. Este estudo analisou, retrospectivamente, se adultos com LMA "de novo" que recebem altas doses de Ara-c / C (Hidac) após RC apresentam sobrevida global (SG) e SLD (SLD) semelhantes às aquelas relatadas nos países desenvolvidos e associou o índice de desenvolvimento humano (IDH) da Organização das Nações Unidas com os resultados. De 124 pacientes, 46 (37 %) faleceram durante a indução, 66 obtiveram RC (53%) e 46 (37%) receberam Hidac após a RC. O IDH inferior a 0,660 foi associado na análise multivariada, com menor probabilidade de receber Hidac ($p=0,001$) e com uma tendência a maior mortalidade durante a indução ($p=0,062$). A SG e a SLD estimadas aos 5 anos foram $17\% \pm 3\%$ e $26\% \pm 6\%$ respectivamente, para todos os 124 pacientes e $36\% \pm 7\%$ e $30\% \pm 7\%$ respectivamente, para aqueles que receberam Hidac. O IDH associou-se à SG ($p=0,003$) na análise univariada e com a SLD na análise multivariada ($p=0,0000$) dos 124 pacientes, mas não com a SG ($p=0,08$) e SLD (0,13) daqueles que receberam Hidac. A sobrevida para adultos com LMA tratados com Hidac é similar àquela relatada em nações desenvolvidas. No entanto, o pequeno número de pacientes que receberam Hidac impediu melhores resultados gerais. É possível que a condição socioeconômica, avaliada pelo IDH, possa ser um fator na seleção de pacientes que recebem tratamento intensivo e conseqüentemente associar-se à sobrevida.

ABSTRACT

We have described that socioeconomic status (SES) is associated with outcomes of ALL childhood and may be associated with AML outcomes as well. Complete remission (CR), overall survival (OS) and leukemia free survival (LFS) for adult AML treated in developing countries seem to be inferior to those reported in Europe and North American trials. We have used the human development index (HDI) of the United Nations as a SES factor and associated it with death at induction, CR, use of high dose Ara-C (Hidac), OS and LFS of adult patients with "de novo" AML. Among 124 consecutive patients retrospectively analyzed, 46 (37 %) died during induction, 66 reached CR (53%) and 46 (37%) received Hidac consolidation. In univariate and multivariate analyzes, the HDI lower than 0.660 was associated with lower chance to receive Hidac ($p=0.001$) and a trend for higher induction mortality ($p=0.062$). The OS and LFS at 5 years were $17\pm 3\%$ and $26\pm 6\%$ respectively for all patients and $36\pm 7\%$ and $30\pm 7\%$ respectively for those receiving Hidac. In univariate analysis, the HDI was associated with OS ($p=0.003$) and in multivariate analysis with LFS ($p=0.000$). However it was not associated with survival for patients receiving Hidac ($p= 0.133$). The survival for patients who received Hidac consolidation is similar to those reported in developed countries. However, the small number of patients receiving Hidac precluded better results. Poor SES, measured by HDI, may be a factor in patient selection for intensive treatment and consequently may be associated with survival.

LISTA DE FIGURAS

1. Figura 1: Estimativas de sobrevida livre de doenças para adultos com leucemia promielocítica. A) - Resultado do estudo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (EUA), publicado em 1989, de pacientes tratados sem Ácido All trans-retinóico (ATRA). B) - Resultado do estudo cooperativo dos Grupos PETHEMA (Espanha) e GIMEMA (Itália), publicado em 2000, de pacientes tratados com ATRA e quimioterapia.
2. Figura 2: Representação esquemática da interação entre os diversos fatores envolvidos no prognóstico de pacientes com leucemia mielóide aguda.
3. Figura 3: Estimativa de sobrevida global para 124 adultos com LMA “de novo” tratados no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997.
4. Figura 4: Estimativa de sobrevida global e sobrevida livre de doença para os 46 pacientes que receberam Hidac no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997.
5. Figura 5: Estimativa de sobrevida de adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG, entre 1990 e 1997, de acordo com os quartis da distribuição do IDH, comparando 1º quartil com o 2º, 3º e 4º. A – Sobrevida global para todos os 124 pacientes. B - Sobrevida global para os 46 pacientes que receberam Hidac após a remissão. C – Sobrevida livre de doença para os 66 pacientes que obtiveram remissão completa.

LISTA DE TABELAS

1. Tabela 1: Classificações das anormalidades cromossômicas desenvolvidas pelos grupos SWOG (EUA) (2000) e MRC (Reino Unido) (2001), de acordo com o risco de falhas terapêuticas
2. Tabela 2 - Frequência encontrada dos grupos de risco de acordo com as anormalidades cromossômicas nos estudos norte americanos SWOG (2000) e CALBG (1998) e nos britânicos MRC 10 e MRC 11
3. Tabela 3: Classificação Franco-Américo-Britânica para leucemia mielóide aguda desenvolvida em 1976 e modificada em 1985 e 1991.
4. Tabela 4: Classificação da Organização Mundial de Saúde para leucemia mielóide aguda desenvolvida em 2001.
5. Tabela 5: Resultados de ensaios clínicos de adultos com LMA, comparando transplante alogênico ao transplante autogênico e à quimioterapia intensiva, quanto à sobrevida global, sobrevida livre de doença, recidiva e mortalidade relacionada ao procedimento, na Europa e Estados Unidos, entre 1995 e 1998.
6. Tabela 6: Sobrevida global para adultos com LMA em função das alterações cromossômicas e do tipo de tratamento após remissão. Resultados do estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado do grupo SWOG (EUA) (2000).
7. Tabela 7: Sobrevida livre de doença para adultos com LMA em função das alterações cromossômicas e da disponibilidade de doador para transplante. Resultados do estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado, dos grupos EORTC e GIMEMA (Europa) (2003).

8. Tabela 8: Número de pacientes, número de pacientes analisados, taxas de remissão completa e mortalidade na indução, probabilidade de sobrevida global e duração da sobrevida, observadas em estudos retrospectivos realizados no Brasil e em outros países em desenvolvimento e publicados entre 1991 e 2003
9. Tabela 9: Características clínicas de 124 adultos com LMA “de novo” com idade entre 13 e 60 anos, admitidos no Hospital das Clínicas – UFMG e dos 46 pacientes que receberam Hidac após remissão entre 1990 e 1997
10. Tabela 10: Distribuição do IDH das cidades para 124 pacientes do estudo e para os 46 pacientes que receberam Hidac no Hospital das Clínicas entre 1990 e 1997
11. Tabela 11: Características do tratamento de indução para os 124 pacientes com diagnóstico de LMA e para os 46 pacientes que receberam Hidac após remissão, no Hospital das Clínicas – UFMG, entre 1990 e 1997
12. Tabela 12: Resultados de tratamento de todos os 124 adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG e dos 46 pacientes que receberam Hidac após a remissão no período de 1990 a 1997
13. Tabela 13: Análise multivariada para remissão completa, mortalidade durante a indução e uso do Hidac após a remissão, de adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997
14. Tabela 14: Análise multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de doença para adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

APL91 – Estudo europeu para tratamento de leucemia promielocítica iniciado em 1991

ARA-C: Citosina Arabinosídeo

AREB-T: Anemia refratária com excesso de blastos em transformação

ATRA: Ácido all-trans retinóico

BH: Belo Horizonte

CALGB: Cancer and Leukemia Group B (EUA)

CBH: Colégio Brasileiro de Hematologia

DECH: Doença do enxerto versus hospedeiro

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer

EVL: Efeito imunológico enxerto versus leucemia

FAB: Classificação morfológica Franco – Américo - Britânica para leucemias agudas

G-CSF: Fator estimulador de colônias de granulócitos

GIMEMA: Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto

HC-UFGM: Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

HIDAC: Altas doses de Ara-c

HLA: Human Leucocyte Antigen

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDH: Índice de Desenvolvimento Humano da Organização das Nações Unidas

IPS: Índice de status de performance

LG: Número de leucócitos no momento do diagnóstico

LLA: Leucemia linfóide aguda

LMA: Leucemia mielóide aguda

LPA: Leucemia promielocítica aguda

MDS: Síndrome mielodisplásica (mielodisplasia)

MRC: Medical Research Council (Reino Unido)

OMS: Organização Mundial de Saúde

ONU: Organização das Nações Unidas

PETHEMA: Programa para el estudio y tratamiento de las hemopatias malignas (Espanha)

RC: Remissão completa

SES: Condição sócioeconômica

SG: Sobrevida global

SLD: Sobrevida livre de doença

SWOG: Southwest Oncology Group (EUA)

TRM: mortalidade relacionada ao transplante

APRESENTAÇÃO E OBJETIVO

1- APRESENTAÇÃO E OBJETIVO

1.1 – Apresentação e objetivo

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma doença cujo índice de letalidade é alto, porém curável em alguns pacientes, desde que o diagnóstico seja feito em tempo hábil e que recebam o tratamento apropriado. Esse tratamento, no entanto, é complexo, dispendioso e requer condições adequadas dos pacientes e dos hospitais. Os pacientes tratados em países em desenvolvimento apresentam maior taxa de mortalidade, menor taxa de remissão completa (RC) e menor probabilidade de sobrevida do que aqueles tratados em nações desenvolvidas. Diante disso, esse trabalho se propõe a estudar o tratamento da leucemia mielóide aguda (LMA) em adultos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e a identificar fatores que possam estar associados com os resultados.

Estão aqui incluídos três artigos originais, dois já publicados na Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia, volume nove, Abril de 2002 e uma breve introdução explicativa sobre os diversos aspectos relativos a LMA. O primeiro é o artigo principal desta dissertação e apresenta os dados específicos do tratamento da LMA no HC-UFMG, e analisa os fatores associados aos resultados. O segundo, “Fatores Prognósticos em Leucemia Mielóide Aguda do Adulto”, é uma revisão da literatura sobre os fatores prognóstico relevantes na LMA do adulto. O terceiro, “Leucemia Mielóide Aguda no Brasil: como podemos melhorar nossos resultados de tratamento”, analisa os resultados brasileiros publicados até então e os compara com os descritos em países desenvolvidos, discute as diferenças e propõe mudanças. Esse trabalho referencia algumas medidas promovidas pelo Colégio Brasileiro de Hematologia (CBH) que visam melhorias

no tratamento do brasileiro com LMA. Dentre estas, destaca-se a criação do Registro Brasileiro para LMA (<http://ctc.fmrp.usp.br/lma/>), no qual os médicos podem registrar “on line” informações importantes a respeito da incidência, aspectos biológicos, esquemas de tratamento e razões de falha terapêutica.

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

2 - LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA

2.1 -- Aspectos biológicos e mecanismos de doença

As leucemias agudas são neoplasias em que os mecanismos de proliferação e diferenciação das células precursoras hematopoiéticas estão alterados devido a mutações genéticas adquiridas ¹. As células imaturas leucêmicas (blastos) proliferam de forma descontrolada, acumulando-se na medula óssea e, eventualmente, em outros órgãos. Promovem a substituição do tecido hematopoiético normal produzindo anemia, plaquetopenia e leucopenia. Na leucemia mielóide aguda (LMA) as mutações genéticas acometem células comprometidas com a linhagem mielóide, enquanto na leucemia linfóide aguda (LLA) essas alterações ocorrem em células comprometidas com a linhagem linfóide. É raro o acometimento simultâneo das duas linhagens, bem como o acometimento de células muito imaturas que não apresentam características mielóides nem linfóides. Esses casos são chamados de leucemia de dupla linhagem e leucemia indiferenciada. Existe ainda a leucemia bifenotípica, em que a célula leucêmica expressa em sua superfície antígenos mielóides e linfóides ^{1, 2}. A distinção entre os tipos de leucemia aguda é necessária para a definição do tratamento e o prognóstico.

As mutações genéticas podem decorrer de inversões, perdas cromossômicas ou translocações. Essas translocações promovem a troca de material genético entre cromossomos não homólogos, enquanto as inversões determinam a troca de posições entre genes num mesmo cromossomo. As alterações cromossômicas estruturais criam genes híbridos que modificam o controle genômico original ³.

Diversas alterações cromossômicas estruturais e moleculares recorrentes já foram descritas em pacientes com LMA e atualmente são o fator prognóstico mais importante.

Essas alterações são agrupadas em três categorias de acordo com o risco de falha para obtenção de remissão completa ou de recidiva. Esse risco de falha terapêutica é menor para os pacientes portadores das alterações cromossômicas t(15;17), t(8;21), t(16;16)/inv(16)/del(16q) ou seus equivalentes moleculares PML/RARA, AML1/ETO e CBFβ/MYH11 respectivamente. Estas alterações estão no grupo de risco favorável. Os pacientes que possuem del(5q)-5 e -7 apresentam maior risco de falha e são alocados no grupo desfavorável. Existem pequenas divergências entre autores quanto à melhor alocação para algumas anormalidades cromossômicas (Tabelas 1 e 2) ⁴⁻⁶. Apesar dessas divergências, a estratificação das anormalidades cromossômicas em grupos de risco é considerada a forma mais adequada de orientar o tratamento do paciente com LMA ⁶⁻⁸. Essas classificações estão detalhadas no artigo “Fatores Prognósticos em Leucemia Mielóide Aguda do Adulto”.

Tabela 1- Classificações das anormalidades cromossômicas desenvolvidas pelos grupos SWOG (EUA) (2000) e MRC (Reino Unido) (2001), de acordo com o risco de falha terapêutica

RISCO	SWOG	MRC
Favorável	Inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) com ou sem anormalidades secundárias; t(8;21) sem del(9q) ou anormalidades complexas.	Inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17), t(8;21), com ou sem anormalidades secundárias.
Intermediário	Normal, +8, +6, -Y, del(12p)	Normal, 11q23, +8, del(9q), del (7q), +21, +22 e outras não incluídas no risco desfavorável.
Desfavorável	del(5q)/-5, -7/del(7q), 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) e (3 ou mais anormalidades não relacionadas).	del(5q)/-5, -7, 3q, anormalidades complexas (5 ou mais anormalidades não relacionadas).
Desconhecido	Todas as outras anormalidades	Categoria não reconhecida

SWOG: Southwest Oncology Group, MRC: Medical Research Council

Tabela 2 - Frequência encontrada dos grupos de risco de acordo com as anormalidades cromossômicas nos estudos norte americanos SWOG (2000) e CALGB (1998) e nos britânicos MRC 10 e MRC 11

RISCO	SWOG	MRC10	MRC11	CALGB
Favorável	25%	23%	7%	20%
Intermediário	51%	68%	73%	49%
Desfavorável	24%	9%	20%	31%

SWOG: Southwest Oncology Group. MRC10: Medical Research Council, protocolo 10 para pacientes de 0 a 55 anos de idade. MRC11: Medical Research Council, protocolo 11 para pacientes com mais de 55 anos. CALGB: Cancer and Leukemia Group B. Os critérios adotados por esse grupo foram: favorável: t(8;21), inv(16)/t(16;16), del(16); intermediário: cariótipo normal; desfavorável: outras anormalidades. Pacientes com t(15;17) não foram incluídos.

As mutações genéticas podem ocorrer mesmo que uma alteração estrutural no cromossomo não seja identificada. O gene FLT3 codifica um dos receptores para a enzima tirosina quinase. Suas mutações provocam proliferação celular e inibição da apoptose através da alteração de mecanismos autócrinos e parócrinos. As mutações do gene FLT3 são encontradas em 20% a 30% dos pacientes com LMA, ocorrem mais comumente naqueles com cariótipo normal e naqueles com a t(15;17) e parecem conferir pior prognóstico⁹. Mutações em outros receptores da tirosina quinase, como o Fms e o Kit foram também relatadas em pacientes com LMA¹⁰. O conhecimento desses receptores está permitindo o desenvolvimento de drogas que os bloquem¹¹.

As alterações do microambiente da medula óssea são também importantes na patogênese da LMA. A célula leucêmica interage com o estroma medular e os componentes da matriz extracelular, para obter proteção contra mecanismos de apoptose e estímulo para sua proliferação¹².

2.2 – Classificações

As diversas mutações genéticas acometem células hematopoiéticas imaturas em diferentes estágios de diferenciação e determinam diversas características genéticas e morfológicas na LMA. Isso é demonstrado nas classificações para leucemias agudas Franco – América – Britânica (FAB) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). A classificação FAB (Tabela 3), publicada em 1976 ¹³, posteriormente revisada ¹⁴ e complementada ^{15, 16}, baseia-se na morfologia e na imunofenotipagem para reconhecer oito subtipos de LMA correspondentes aos níveis de maturação e diferenciação celular. A classificação da OMS (Tabela 4), que é mais recente, incorpora critérios de morfologia, citogenética, biologia molecular e informações da história clínica ¹⁷.

Tabela 3 - Classificação Franco-Américo-Britânica para leucemia mielóide aguda desenvolvida em 1976 e modificada em 1985 e 1991

M0	Leucemia aguda com mínima evidência de diferenciação mielóide
M1	Leucemia mielóide aguda sem maturação
M2	Leucemia mielóide aguda com maturação
M3	Leucemia promielocítica aguda
M4	Leucemia mielomonocítica aguda
M5a	Leucemia monoblástica aguda
M5b	Leucemia monocítica aguda
M6	Eritroleucemia
M7	Leucemia megacariocítica aguda

Tabela 4 - Classificação da Organização Mundial de Saúde para leucemia mielóide aguda desenvolvida em 2001

LMA com anormalidades genéticas recorrentes

LMA com $t(8;21)(q22;q22)/AML1-ETO$

LMA com $inv(16)(p13;q22)$ ou $t(16;16)(p13;q22)/CBFB/MYH11$

LMA com $t(15;17)(q22;q12)/PML/RAR\alpha$ e variantes

LMA com anormalidades 11q23 (*MLL*)

LMA com displasia de múltiplas linhagens

Pós-síndrome mielodisplásica (MDS) ou síndrome mieloproliferativa

Sem antecedentes, mas com displasia em pelo menos ~~das células~~ em duas ou mais linhagens. ✓

LMA/MDS associada a quimioterapia ✓

LMA/MDS associada com agentes alquilantes e irradiação

LMA/MDS associada com inibidores da topoisomerase II

Outros

LMA não categorizada nos itens anteriores

LMA com mínima diferenciação

LMA sem maturação

LMA com maturação

Leucemia mielomonocítica aguda

Leucemia monoblástica e monocítica aguda

Leucemia eritróide aguda (mielóide/eritróide e eritroleucemia "pura")

Leucemia megacariocítica aguda

Leucemia basofílica aguda

Pan-mielose com mielofibrose aguda

Sarcoma granulocítico

As classificações FAB e OMS divergem nos critérios para o diagnóstico de LMA. Segundo a classificação FAB, a LMA é diagnosticada com a identificação morfológica e/ou imunofenotípica de pelo menos 30% de mieloblastos na medula óssea. Se pelo menos 50% das células medulares forem eritroblastos, o diagnóstico de LMA é dado quando, pelo menos, 30% das células não eritróides forem mieloblastos ¹⁴. Os pacientes com medula óssea apresentando 20% a 29% de mieloblastos são diagnosticados como portadores de anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-T) que constitui um subtipo de síndrome mielodisplásica (MDS) ¹⁸. De acordo com a classificação da OMS, o número mínimo de blastos para o diagnóstico de LMA é 20% e elimina a entidade AREB-T ¹⁷. Essa modificação decorre da demonstração que os pacientes com AREB-T e aqueles com LMA, que apresentem as mesmas alterações cromossômicas e que recebem o mesmo tratamento, apresentam a mesma probabilidade de sobrevida ¹⁹. A classificação da OMS reconhece certas alterações cromossômicas e/ou moleculares como características de LMA e seus achados são suficientes para estabelecer o diagnóstico independente do número de blastos na medula óssea.

Quanto à etiologia, a LMA é classificada como secundária quando surge em pacientes com MDS, doença mieloproliferativa, exposição a algum agente reconhecidamente leucemogênico (radiação e benzeno) ou a agentes quimioterápicos. Quando o paciente não apresenta tais condições a leucemia é chamada de primária ou “de novo” ²⁰. A presença de displasias morfológicas em pelo menos duas linhagens celulares, ao exame de lâminas de medula óssea e/ou sangue periférico, sugere a existência prévia de MDS ¹⁷.

2.3 – Aspectos epidemiológicos

A LMA representa 80% a 90% das leucemias agudas no adulto. A incidência é de 3,4 casos novos para cada 100.000 pessoas por ano (3,4/100.000/ano) e aumenta com a idade ²¹. É menor que 1,0/100.000/ano em indivíduos com menos de trinta anos de idade e alcança 17,0/100.000/ano em pessoas com setenta e cinco anos ou mais. Nos países desenvolvidos, a mediana da idade no momento do diagnóstico é de sessenta e oito anos ²¹.

A LMA associa-se a fatores hereditários e ambientais. Os pacientes com algumas síndromes genéticas caracterizadas por instabilidade ou defeitos no reparo de moléculas de DNA apresentam incidência elevada de LMA. Essas síndromes podem ser didaticamente divididas em dois grupos: aquelas relacionadas aos defeitos congênitos (síndromes de Down, de Bloom, da Monossomia do Sete, de Klinefelter, de Turner, dismórficas congênitas e Neurofibromatose) e aquelas relacionadas à falência da medula óssea (Anemia de Fanconi, Disqueratose Congênita, trombocitopenia amegacariocítica, anemia aplástica familiar e síndromes de Blackfan-Diamond, de Kostmann e de Shwachman-Diamond) ²¹.

Um dos fatores ambientais diz respeito ao benzeno, que é um solvente que pode ser absorvido pela pele e pulmões, é encontrado em fábricas de sapatos, tintas e borrachas, sendo que sua toxicidade é relacionada ao acúmulo da dose ²¹. Ele pode ser responsável pela maior incidência de leucemia em trabalhadores desse tipo de fábrica ²¹. Essa substância também foi associada ao risco discretamente maior dos tabagistas desenvolverem LMA, embora esse possa também estar associado a outros produtos potencialmente leucemogênicos encontrados no tabaco como uretano, nitrosaminas e compostos radioativos ²². Outro fator consiste na exposição à radiação ionizante que

também pode provocar leucemia, como observado dos relatos sobre a incidência de leucemias em radiologistas nos primeiros anos do século XX, nos sobreviventes do ataque nuclear nas cidades de Hiroshima e Nagasaki, no Japão e nas vítimas do acidente nuclear de Chernobyl, na Ucrânia ²¹. A radioterapia empregada no tratamento de neoplasias também se associa ao desenvolvimento de LMA e MDS ²³.

A exposição a algumas drogas antineoplásicas, particularmente os agentes alquilantes e os inibidores da enzima topoisomerase II, está comprovadamente relacionada ao desenvolvimento de LMA. Essas leucemias são consideradas na classificação da OMS como relacionadas ao tratamento e geralmente apresentam um prognóstico ruim ²³. Embora não comprovado, o uso de antibióticos (cloranfenicol) e analgésicos (fenilbutazona) também induziria a ocorrência de LMA. Da mesma forma, a exposição materna aos inibidores da topoisomerase II encontrados no ambiente (flavonóides, catequinas, cafeína, quinolonas, podofilina) e o consumo de álcool durante a gravidez igualmente se associariam ao desenvolvimento de leucemia na infância. ²¹.

2.4 - Tratamento

A fase inicial do tratamento, conhecida como indução da remissão combina citosina arabinosídeo (Ara-C) e uma droga do grupo das antraciclínas, sendo que as mais empregadas são a daunorrubicina e a idarrubicina ²⁴. O Ara-C geralmente é administrado de 100 a 200mg/m²/dia por infusão endovenosa contínua, durante sete dias consecutivos, enquanto as antraciclínas o são por infusão de uma hora, nos três primeiros ou últimos dias ²⁵. A dose da idarrubicina varia de 10 a 12mg/m²/dia ²⁶ e a da daunorrubicina de 45 a 60mg/m²/dia ²⁷. Estima-se que com esse esquema 60% a 80% dos pacientes com menos de sessenta anos de idade alcancem a remissão completa (RC), que significa o

desaparecimento dos sinais e sintomas da leucemia, normalização das contagens de células sangüíneas no hemograma e diminuição da contagem de blastos da medula óssea para menos de 5% ^{20, 24}. Alcançar a RC é condição essencial para que o paciente possa ter chances de cura, porém não é o suficiente. Pacientes em RC que não se submetem às etapas subseqüentes do tratamento apresentarão invariavelmente recaída da doença.

As fases subseqüentes correspondem à terapia pós-remissão que pode incluir manutenção da RC, intensificação ou consolidação e transplante de células tronco hematopoiéticas (medula óssea). Na manutenção os quimioterápicos são empregados em doses menores do que as usadas na indução, por período prolongado, quase sempre maior ou igual a doze meses. É realizada com drogas de uso endovenoso ou oral administradas em ambulatório. A toxicidade é aceitável e internações hospitalares devido a neutropenia febril são raras ²⁸. Poucos são os centros médicos que atualmente preconizam o uso rotineiro da manutenção, já que esta não contribui para prolongar a sobrevida livre de doença (SLD) nem a sobrevida global (SG) para os pacientes que recebem intensificação.

Entretanto, o grupo cooperativo alemão para tratamento de LMA observou dados diferentes ao comparar pacientes em RC tratados com manutenção a outros que receberam intensificação. O grupo que recebeu manutenção apresentou maior probabilidade de sobrevida livre de recidiva ²⁹.

A intensificação consiste no uso de drogas iguais ou equivalentes àquelas utilizadas na indução, porém em doses mais elevadas. A droga utilizada é o Ara-C em dosagem de 1g/m²/dose a 3g/m²/dose (Hidac), por infusão endovenosa de três horas, de 12 em 12 horas. A dose acumulada por ciclo de tratamento varia de 8g/m² a 36g/m² e o número de ciclos varia de 1 a 4 ³⁰⁻³³. A melhor dosagem e o melhor número de ciclos ainda não estão definidos na literatura. O uso do Hidac requer alguns cuidados específicos, que incluem internação hospitalar prolongada, suporte de antibióticos e de hemocomponentes. A aplasia

medular secundária é sua principal toxicidade, sendo que a taxa de mortalidade é de 3% a 8%. O uso do Hidac tornou a cura um objetivo real para até 40% de pacientes com menos de sessenta anos de idade ³¹. Os pacientes que mais se beneficiam deste esquema são aqueles que apresentam alterações cromossômicas de risco favorável, t(8;21) e inv(16)/t(16;16)/del(16q). Os pacientes com alterações de risco desfavorável não se beneficiam desta estratégia ^{6, 8, 34, 35}.

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas utiliza células do próprio paciente (transplante autogênico) ou de outra pessoa (transplante alogênico) para reconstituir a hematopoiese após o receptor receber tratamento mieloablativo (quimioterapia ou quimioterapia e radioterapia). As células são obtidas pela aspiração direta da medula óssea, após anestesia geral ou regional, ou do sangue periférico após estímulo com fatores de crescimento de colônias granulocíticas (G-CSF). O sangue periférico é a fonte de células preferida para os transplantes autogênicos, porque com ele a pega do enxerto é mais rápida, o tempo aplasia medular e o risco de infecção são menores. A mortalidade relacionada ao transplante ^{com sangue} (TRM) é de 4% a 6% com sangue periférico e de 14% a 18% com medula óssea ³⁶. Para que o paciente possa ser submetido ao transplante autogênico é necessário que ele esteja em RC no momento da coleta e da criopreservação das células hematopoiéticas. O transplante autogênico oferece algumas vantagens em relação ao alogênico, pois não é necessário doador com histocompatibilidade (HLA) idêntica, não existe o risco da doença do enxerto-versus-hospedeiro (DECH), não requer imunossupressão e, conseqüentemente, são menores os riscos de infecção e TRM. As desvantagens envolvem a possibilidade de contaminação do enxerto com células leucêmicas e a perda do efeito imunológico do enxerto contra a leucemia e, por conseguinte, menor SLD ³⁶.

Para realizar um transplante alogênico é necessário encontrar um doador com HLA idêntico ao do receptor ainda que essa probabilidade seja de 25% a 35%²⁷. O transplante é aparentado quando o doador é parente do paciente, geralmente irmão. O transplante não é aparentado quando o doador não é da família do paciente e provém de bancos de medula óssea. Esses bancos constituem uma rede de registros doadores voluntários com HLA identificado, que possibilita a comparação com o do paciente. Para os transplantes alogênicos, a medula óssea é a fonte mais utilizada de células porque o sangue periférico associa-se a maior incidência da forma crônica da DECH. O transplante alogênico é usualmente limitado aos pacientes com menos de 55 anos devido à toxicidade do procedimento. O risco de morte para pacientes transplantados de doador aparentado é de 20% a 25%, enquanto que, para aqueles com doador não aparentado, o risco é de 30% a 50%. As complicações mais freqüentes se relacionam com a DECH aguda e crônica, infecções e efeitos diretos do regime de condicionamento³⁷.

O transplante pode também ser realizado utilizando células hematopoiéticas presentes no sangue do cordão umbilical. O sangue do cordão umbilical deve ser coletado no momento do parto e criopreservado para uso alogênico não aparentado, alogênico aparentado ou autogênico³⁸. A probabilidade do uso autogênico do sangue de cordão varia de 1:10.000 a 1:200.000 dependendo da doença. Por isso, o sangue de cordão é mais utilizado em transplantes alogênicos não aparentados. O sangue de cordão é pouco imunogênico, permitindo a seleção de doadores sem compatibilidade completa devido ao menor risco de DECH. A sua desvantagem consiste no maior risco de falha de pega do enxerto devido ao menor número de células hematopoiéticas contidas no cordão quando comparado com o obtido por aspiração da medula óssea³⁸. A dose celular, definida como a relação entre o número de células transplantadas e o peso do paciente, é importante para reduzir os riscos de falha do procedimento³⁹. O sangue de cordão é mais utilizado no

transplante de crianças, em que a eficácia observada tem sido a mesma daquela dos transplantes não aparentados de medula óssea ⁴⁰. Bons resultados começam ser relatados também em pacientes adultos ⁴¹.

O transplante haploidêntico é realizado com células do pai ou da mãe (doadores), que possuem no mínimo um haplótipo idêntico ao do filho (receptor). Os primeiros resultados desta técnica foram decepcionantes devido à elevadíssima taxa de DECH e TRM. As técnicas atuais de remoção de linfócitos T do enxerto têm impulsionado novamente seu uso, o que aumenta o número de opções para o paciente sem doador com histocompatibilidade idêntica ³⁷.

A discussões atuais a respeito do tratamento da LMA são sobre a indicação do transplante, o momento de realizá-lo e a modalidade empregada. O transplante alogênico possui o melhor efeito antileucêmico, comprovado pela menor taxa de recidiva e maior SLD, ~~o~~ Hidac e o transplante autogênico possuem as menores taxas de mortalidade por toxicidade. Isso explica porque os estudos que comparam as três modalidades de tratamento não apresentam diferenças significativas quanto à SG (Tabela 5) ^{32, 33, 42, 43}.

Tabela 5 - Resultados de ensaios clínicos em adultos com LMA que comparam transplante alogênico ao transplante autogênico e à quimioterapia intensiva, quanto à sobrevida global, sobrevida livre de doença, recidiva e mortalidade relacionada ao procedimento, na Europa e Estados Unidos, entre 1995 e 1998

AUTORES	RESULTADOS DE TRATAMENTO				
	N	SG (%)	SLD (%)	Recidiva (%)	Mortalidade (%)
ZITTOUN(1995) (Europa)					
Alogênico	168	59	55	24.4	17.1
Autogênico	128	56	48	40.6	9.4
QT (Hidac 2g/m ² x 8doses)	126	46	30	57.1	7.1
HAROUSSEAU (1997) (Europa)					
Alogênico	73	55	49	37	22
Autogênico	75	52	48	45	6.5
QT (Hidac 3g/ m ² x 8doses)	71	58	42	55	3
BURNETT (1998) (Europa)					
Alogênico	255	56	50	36	24
Autogênico	190	57	54	37	12
QT (intensiva sem Hidac)	191	45	40	58	4
CASSILETH (1998) (EUA)					
Alogênico	92	46	43	29	25
Autogênico	63	43	35	48	14
QT (Hidac 3g/m ² x 12doses)	106	52	35	61	3

N: número de pacientes; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; QT: quimioterapia; Hidac: altas doses de Ara-C

Os resultados de tratamento são influenciados pelas anormalidades cromossômicas. Os pacientes com anormalidades cromossômicas de risco favorável apresentam resultados semelhantes quando tratados com transplante alogênico ou quimioterapia. Os pacientes de risco desfavorável não apresentam benefícios com o transplante autogênico nem com o Hidac e devem ser submetidos, preferencialmente, ao transplante alogênico ^{6, 8}. Contudo, os estudos que comparam terapêuticas de acordo com as anormalidades cromossômicas apresentam pequeno número de casos o que justifica resultados controversos (Tabelas 6 e 7).

Tabela 6 - Sobrevida Global para adultos com LMA em função das alterações cromossômicas e do tipo de tratamento após remissão. Resultados do estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado do grupo SWOG (EUA) (2000)

<i>Alterações cromossômicas</i>	<i>Sobrevida Global (%) (N)</i>		
	<i>Transplante Alogênico</i>	<i>Transplante Autogênico</i>	<i>Hidac</i>
Favorável: (inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) com/sem aberrações 2árias; t(8;21) sem del(9q) ou cariótipos complexos.	63 (19)	71 (26)	35 (22)
Intermediário: Normal, +8, +6, -Y, del(12p)	52 (22)	36 (23)	55 (17)
Desfavorável: del(5q)-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) e cariótipos complexos	44 (10)	13 (17)	15 (17)

N: número de pacientes; SWOG: Southwest Oncology Group

Tabela 7 - Sobrevida livre de doença para adultos com LMA em função das alterações cromossômicas e da disponibilidade de doador para transplante. Resultados do estudo prospectivo, multicêntrico, randomizado dos grupos EORTC e GIMEMA (Europa) (2003)

<i>Alterações Cromossômicas</i>	<i>Sobrevida livre de doença % (N)</i>		
	<i>Com doador</i>	<i>Sem doador</i>	
Favorável: (inv(16)/t(16;16)/del(16q), t(15;17) com/sem aberrações 2árias; t(8;21) sem del(9q) ou cariótipos complexos.	62 (50)	69 67 (73)	✓ p = 0,34
Intermediário: Normal, +8, +6, -Y, del(12p)	35 (61)	48 (104)	✓ p = 0,51
Desfavorável: del(5q)-5, -7/del(7q), abn 3q, 9q, 11q, 20q, 21q, 17p, t(6;9), t(9;22) e cariótipos complexos	43 (64)	18 (94)	✓ p = 0,0034

N: número de pacientes

2.5 – Leucemia mielóide aguda no idoso

Os pacientes com mais de 60 anos de idade apresentam menores taxas de RC, SG e SLD e maiores taxas de morte na indução e recidiva do que pacientes mais jovens. As alterações cromossômicas de pior prognóstico, as leucemias secundárias e a prevalência do gene de resistência múltipla a drogas (MDR1) são mais freqüentes naquela faixa etária, assim como é maior a susceptibilidade aos efeitos adversos da quimioterapia. Essa maior susceptibilidade é a principal razão da exclusão de idosos de ensaios clínicos que utilizam quimioterapia intensiva ⁴⁴. O primeiro artigo desta coletânea discute as diferenças de resposta terapêutica em função da faixa etária.

2.6 – Leucemia promielocítica aguda (subtipo FAB M3)

A leucemia promielocítica aguda (LPA) é um subtipo distinto de LMA. A doença decorre da translocação recíproca e balanceada entre os braços longos dos cromossomos 15 e 17, $t(15;17)(q22;q12)$, a qual é responsável pelos aspectos morfológicos típicos e a presença de coagulopatia de consumo que é comum no quadro clínico. A interação entre retinóides e os receptores retinóides RAR e RXR induz a diferenciação celular em condições fisiológicas. O gene híbrido PML/RARA, resultante da $t(15;17)(q22;q12)$, torna os receptores resistentes às doses fisiológicas de retinóides inibindo o processo de diferenciação e provocando o acúmulo de células anormais semelhantes aos promielócitos na medula óssea ⁴⁵. A coagulopatia de consumo, causa de dramaticidade clínica de muitos casos, é especialmente responsável pela mortalidade precoce dos portadores desta doença. Em 1987, pesquisadores chineses ⁴⁶, publicaram os primeiros casos nos quais doses suprafisiológicas de ácido all trans-retinóico (ATRA), por via oral, foram utilizadas para

tratamento da LPA refratária aos regimes de quimioterapia. Posteriormente a combinação do ATRA com quimioterapia foi utilizada em ensaios clínicos controlados para pacientes virgens de tratamento ⁴⁷. Os resultados desses estudos garantiram a incorporação dessa droga na primeira linha no tratamento da LPA, tornando-a curável para mais de 70% dos pacientes (Figura 1) ^{48, 49}.

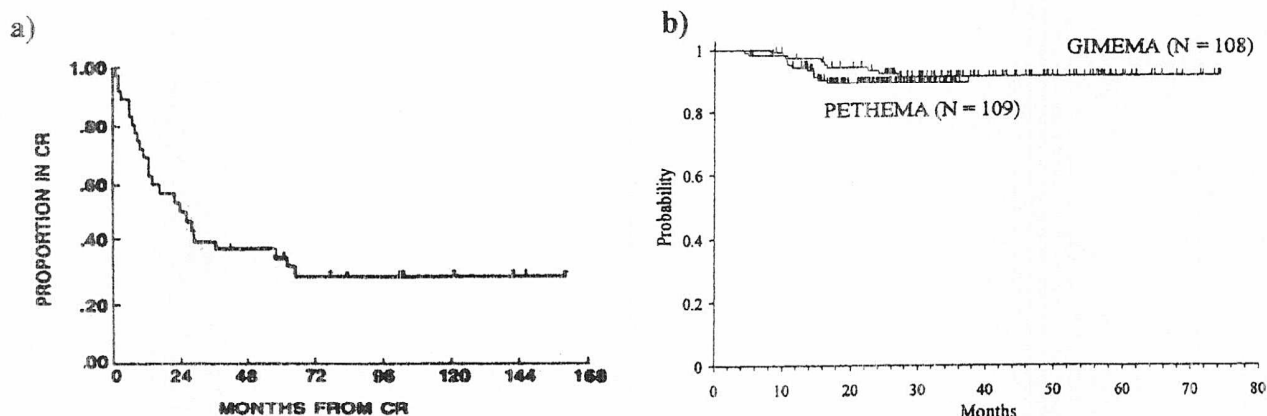


Figura 1: Estimativas de sobrevida livre de doenças para adultos com leucemia promielocítica. A) - Resultado do estudo do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (EUA), publicado em 1989, de pacientes tratados sem Ácido All trans-retinóico (ATRA) ⁴⁸. B) - Resultado do estudo cooperativo dos Grupos PETHEMA (Espanha) e GIMEMA (Itália), publicado em 2000, de pacientes tratados com ATRA e quimioterapia ⁴⁹.

O mecanismo de ação do ATRA difere dos quimioterápicos porque não induz a lise celular e sim sua diferenciação através da interação com os receptores RAR e RXR. A coagulopatia de consumo, que era muitas vezes desencadeada ou exacerbada pela lise celular tornou-se mais facilmente controlada ⁴⁵.

2.7 – Tratamento de suporte

As medidas de suporte são extremamente importantes na abordagem da LMA porque ajudam o paciente superar os efeitos da doença e dos quimioterápicos enquanto

aguarda os benefícios do tratamento. A anemia, a neutropenia e a plaquetopenia podem ser incompatíveis com a vida caso não recebam tratamento adequado. As transfusões de hemocomponentes (concentrados de plaquetas e de hemácias) são administradas de rotina para manter a contagem de plaquetas e a taxa de hemoglobina em valores que possam prevenir as hemorragias espontâneas e a anemia grave. A hipertermia é comum quando o número de neutrófilos é menor que $500/\text{mm}^3$. Neste caso, são administrados antimicrobianos para bactérias Gram negativas e positivas, antifúngicos e antivirais obedecendo a uma seqüência racional ⁵⁰. Muitas infecções são mais fáceis de ser prevenidas do que tratadas. A prevenção de infecções exige controle adequado da alimentação, da água, do ar ambiente e de contato com outros pacientes infectados ⁵¹. Cateteres para acesso venoso central prolongado são utilizados com freqüência, sendo fontes de complicações que exigem treinamento de pessoal e condutas bem elaboradas para preveni-las e tratá-las ⁵².

2.8 – Fatores prognósticos

O prognóstico para pacientes com LMA é determinado pela combinação de fatores biológicos e próprios do paciente. Os fatores biológicos são as anormalidades cromossômicas, o número de leucócitos no diagnóstico, a morfologia, o imunofenótipo, a resposta ao tratamento e o fato da leucemia ser “de novo” ou secundária. Dentre os fatores relacionados com o paciente, a idade é o principal deles. Porém aspectos relacionados às condições de vida e dos hospitais provavelmente interferem no tratamento. Vários autores associaram a má condição socioeconômica à piores resultados de tratamento de LLA em crianças como revisto em outro estudo ⁵³. A condição socioeconômica não foi estudada em adultos com LMA. Outros autores associaram a etnia do paciente aos resultados de

tratamento de LLA e de LMA ⁵⁴⁻⁵⁶. No entanto, a etnia pode ser um fator de confusão para a condição socioeconômica ^{53,54}.

Aspectos relacionados ao centro onde o tratamento foi realizado podem ser relevantes. Um estudo Europeu observou que a TRM para pacientes com LMA submetidos a transplante de células hematopoiéticas em primeira RC variou de 8% a 54% em 13 centros de transplantes ⁵⁷. No Brasil, as condições de tratamento de 12 hospitais de referências para o tratamento de LMA foram analisadas num questionário e apresentaram diferenças. Os resultados desse questionário são apresentados no segundo artigo dessa coletânea. Os fatores prognósticos para adultos com LMA são detalhados no primeiro artigo da coletânea. A Figura 2 representa um esquema dessas interações.

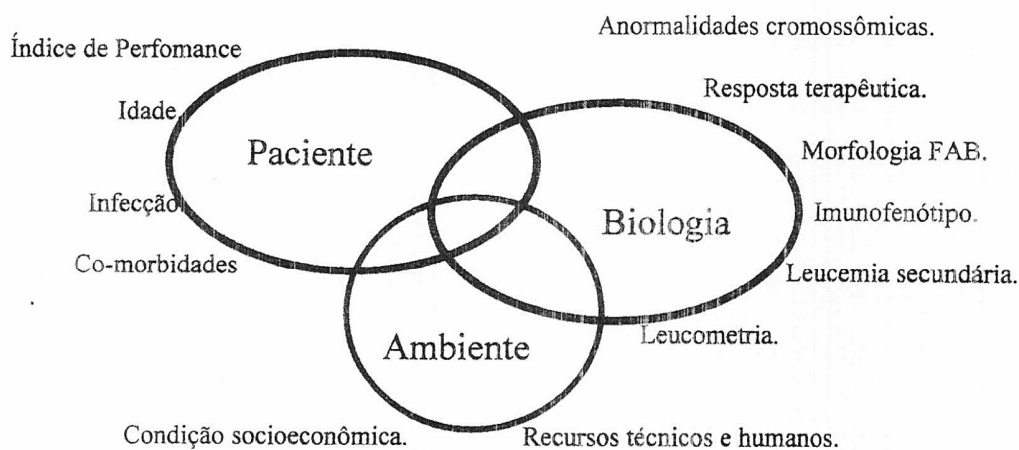


Figura 2: Representação esquemática da interação entre os diversos fatores envolvidos no prognóstico do paciente com leucemia mielóide aguda

Alguns autores de estudos sobre o tratamento de adultos portadores de LMA no Brasil e em outros países em desenvolvimento concluíram que os resultados de tratamento foram semelhantes àqueles observados em países desenvolvidos ⁵⁸⁻⁶². Porém isso pode não ser verdadeiro, uma vez que a mortalidade na indução é maior e a duração da sobrevida é menor ⁵⁸⁻⁶⁵ (Tabela 8). É difícil comparar os resultados desses estudos devido aos critérios

utilizados na seleção de pacientes, à exclusão de pacientes que faleceram antes de receber quimioterapia, aos diferentes protocolos de tratamento e as definições usadas para resposta terapêutica. A seleção de pacientes pode ser uma variável importante para explicar os resultados de pacientes tratados fora de ensaios clínicos prospectivos ⁶⁶.

Tabela 8 - Número de pacientes, número de pacientes analisados, taxas de remissão completa, mortalidade na indução, probabilidade de sobrevida global e duração da sobrevida, observadas em estudos retrospectivos realizados no Brasil e em outros países em desenvolvimento e publicados entre 1991 e 2003

<i>Autores, ano (País), período do estudo</i>	<i>Pacientes, total N</i>	<i>Pacientes, análise N</i>	<i>RC (%)</i>	<i>Morte na indução (%)</i>	<i>SG (%)</i>	<i>SG mediana (meses)</i>
Lobato-Mendizabal, 1991 (México)	43	43	60	30	18	
Llacer, 1995 (Brasil, SP) 1977 – 1993,	177	177	46	22	14	12
Fagundes, 1995 (Brasil, MG) 1987 – 1993	99	99	41	46	11	4
Pulcheri, 1995 (Brasil, RJ) 1980 – 1993	109	68	56		15	10
Pagnano, 2001 (Brasil, SP) 1994 – 1998	87	78	59	41	27	
não M3		61	57	34,5	20,5	14
M3		17	65	35	52	29
Kakepoto, 2002 (Paquistão) 1988 – 1996	74	55	65	29		11
Rego, 2003 (Brasil, PI) 1989 - 2001	115				25	12
Bittencourt, 2003 (Brasil, RS) 1980 -1989	102	84	51	29,5	25	13
1990 -1993	41	41	66	22	10	10
1994 -1999	52	52	73	10	25	14

N: número de pacientes; RC: remissão completa; SG: sobrevida global. Pagnano, 2001: Os casos de LMA M3 foram analisados separadamente.

2.9 – O paciente com LMA no Hospital das Clínicas - UFMG

O HC-UFMG é um centro terciário, referência no tratamento de neoplasias hematológicas para a região metropolitana de Belo Horizonte (MG) e para as regiões norte e nordeste do Estado de Minas Gerais. Em 1995, foram ^{publicados dois} analisados retrospectivamente os resultados de tratamento de noventa e nove adultos com LMA e idade entre dezesseis e oitenta e seis anos (mediana 38 anos) ⁶⁴. O estudo incluiu pacientes com LMA secundária e aqueles que receberam tratamento paliativo ou suporte. A intensificação com Hidac foi realizada em dezenove pacientes. A taxa de mortalidade na indução e a taxa de RC foram de 45% e 41%, respectivamente. As taxas de RC e de mortalidade na fase de indução motivaram mudanças no protocolo de tratamento e a análise descrita no terceiro artigo desta coletânea.

ARTIGO PRINCIPAL

3. ARTIGO PRINCIPAL

Tratamento do adulto com leucemia mielóide aguda em países em desenvolvimento:

Associação de fatores socioeconômicos. Experiência de um centro universitário

brasileiro

3.1- Introdução

A LMA é curável em muitos pacientes com menos de 60 anos de idade que recebam quimioterapia intensiva e/ou transplante de células progenitoras hematopoiéticas após atingirem RC²⁴. A taxa de RC e as probabilidades de SG e SLD estimadas aos cinco anos variam de 66% a 82%, 41% a 58% e 30% a 44% respectivamente em estudos prospectivos, randomizados realizados na Europa e nos Estados Unidos da América^{31-33, 42, 43, 67}. Em países em desenvolvimento, no entanto, esses índices são inferiores e variam de 41% a 73%, 12% a 27% e 11% a 34% respectivamente⁵⁸⁻⁶⁵. A mortalidade durante a fase de indução varia de 10% a 46% (mediana, 29%), enquanto que em países desenvolvidos ela é menor que 15%. Essas diferenças podem ser devido a problemas de infra-estrutura hospitalar e/ou sistemas de saúde, associados a fatores biológicos e socioeconômicos dos pacientes.

Já foi relatado que a SLD para crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) está relacionada com fatores socioeconômicos^{53, 68-70}. A situação socioeconômica, entretanto, não foi estudada em adultos com LMA. Os objetivos do estudo são estudar a RC, mortalidade na indução, SG e SLD em adultos com LMA "de novo" e analisar se existe associação desses resultados com a condição socioeconômica. Um segundo objetivo é analisar se os pacientes em primeira RC que receberam Hidac apresentam as mesmas

probabilidades de SG e SLD que pacientes tratados em países europeus e nos Estados Unidos.

3.2 – Pacientes e métodos

3.2.1 - Considerações sociais, geográficas e econômicas:

Belo Horizonte (BH) é a capital do estado de Minas Gerais e a terceira mais populosa região metropolitana do Brasil, com mais de 3.000.000 de habitantes ⁷¹. O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, local deste estudo, é uma instituição pública de cuidados terciários e representa a maior referência para o tratamento das doenças hematológicas para os habitantes de BH e de outras cidades do estado de Minas Gerais.

O Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) autorizado pela Organização das Nações Unidas (ONU) mede o desenvolvimento humano médio dos países observando três aspectos: longevidade, educação e padrão digno de vida. A longevidade é avaliada pela expectativa de vida ao nascimento, a educação é medida pela taxa de analfabetismo de adultos e pela taxa de matrícula em todos os níveis de ensino, o padrão digno de vida é medido pelo Produto Interno Bruto *per capita*, corrigido pela paridade do poder de compra da moeda local com o dólar norte-americano ⁷². De acordo com o IDH os países, estados e municípios são classificados como de baixo desenvolvimento humano (IDH < 0,500), intermediário (IDH entre 0,500 e 0,799) e alto desenvolvimento (IDH > 0,800) ⁷². Em 1991 o IDH para o Brasil, Minas Gerais e região metropolitana de Belo Horizonte eram respectivamente 0,712, 0,697 e 0,724 ⁷³. A análise deste estudo considerou o IDH das cidades onde moravam todos os pacientes antes do diagnóstico de LMA.

3.2.2 - Pacientes:

Foram avaliados os prontuários médicos de 167 adultos admitidos consecutivamente no Hospital das Clínicas – UFMG, entre janeiro de 1990 e dezembro de 1997. Foram incluídos os pacientes com idade maior que 13 anos e menor que 60, com LMA “de novo”, sem tratamento prévio, que receberam indução com Ara-C e daunorrubicina e Hidac após a RC. O diagnóstico foi confirmado pela infiltração da medula óssea de pelo menos 30% de blastos e baseou-se nos critérios da classificação FAB¹⁴. Não foi feita revisão das lâminas de diagnóstico. O cariótipo foi analisado quando possível e classificado como favorável: t(8;21), t(15;17), e inv(16)/t(16;16)/del(16q); intermediário: normal, 11q23, +8, del(9q), del (7q), +21, +22, e outras alterações que não aquelas classificadas como desfavoráveis; desfavorável: del(5q)/-5, -7, 3q e anormalidades complexas⁵.

3.2.3 - Tratamento:

A indução da remissão consistiu em Ara-C 200mg/m²/dia, por sete dias consecutivos, por infusão endovenosa contínua e daunorrubicina 45mg/m²/dia nos dias cinco, seis e sete. Os pacientes que não alcançaram RC após esse ciclo receberam outra infusão idêntica entre os dias 28 e 35 de tratamento. O tratamento após RC consistiu de um ciclo de Ara-C e daunorrubicina idêntico ao da indução e um ciclo de Hidac 3g/m²dose associado com daunorrubicina (45mg/m²/dia/ 3 dias). Entre 1990 e 1994 os pacientes receberam doze doses de Hidac durante seis dias, perfazendo uma dose total de 36g/m². Como a mortalidade revelou-se muito elevada com esse esquema anterior, a dose total foi reduzida para 24g/m² por quatro dias após 1994. A manutenção com baixas doses de Ara-C e 6-tioguanina foi utilizada quando o paciente não apresentava condições clínicas

adequadas para iniciar Hidac. Após o Hidac, não foi realizado mielograma nem recomendado o uso de quimioterápicos. A partir de 1994, os pacientes com de LPA foram tratados com um protocolo modificado do estudo europeu APL 91⁴⁷ em que se utilizava o ATRA associado com Ara-C e daunorrubicina na indução da remissão. O Hidac 3g/m²/dose foi utilizado após a RC ao invés de 1g/m²/dose descrita no protocolo original. O ATRA foi utilizado na dose de 45mg/m²/dia até obtenção da RC ou até o nonagésimo dia de tratamento. A manutenção com methotrexate e 6-mercaptopurina não foi usada.

3.2.4 - Transplante de células progenitoras hematopoiéticas:

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas não foi oferecido como opção de tratamento para pacientes em primeira RC. Isso porque as condições necessárias para esse procedimento não estavam disponíveis no HC-UFMG até 1996. Pacientes em primeira recidiva, segunda remissão ou doença mais avançada foram encaminhados para o transplante alogênico ou autogênico.

3.2.5 - Medidas de suporte:

A internação hospitalar em enfermaria com mais de um leito ou em quarto com apenas um leito foi obrigatória para todos os pacientes (~~Figuras 3a e 3b~~). Não houve ✓
filtração de ar nem esterilização de água nessas acomodações. As precauções de isolamento não foram utilizadas para todos os pacientes. A antibioticoprofilaxia com quinolonas foi utilizada até 1994. Todos os pacientes neutropênicos receberam antibioticoterapia empírica quando apresentavam febre, definida através de duas ou mais medidas de temperatura axilar de 38°C, em um período de 24 horas, ou uma única medida de 38,3°C ou mais⁷⁴. Entre 1990 e 1994 a antibioticoterapia consistiu na combinação de cefalotina 2gramas/4-4horas/dia e amicacina 15mg/kg/dia. A persistência da febre por

quatro ou cinco dias indicava a substituição da cefalotina por ceftazidime 2g/8-8 horas/dia. A persistência ou recorrência da febre requeria a adição de anfotericina B ao esquema antimicrobiano. A antibioticoterapia era continuada até a recuperação de neutrófilos e o desaparecimento dos sinais clínicos e bacteriológicos de infecção. Após 1994, a ceftazidime foi incluída no esquema antibacteriano inicial, substituindo a cefalotina. A vancomicina foi usada quando havia evidências de infecção por bactérias Gram positiva ⁷⁴. Os pacientes faziam uso de antiparasitários (mebandazol e tiabendazol) antes de iniciarem quimioterapia. Foram administradas transfusões de concentrado de plaquetas, obtidas por doadores voluntários e aleatórios, para manter a contagem de plaquetas acima de 20.000/mm³, e transfusões de concentrado de hemácias para manter o nível de hemoglobina em torno de 10g/dl. A prevenção da conjuntivite relacionada ao Hidac foi feita com colírio de dexametasona.

3.2.6 - Critérios de resposta:

A RC e a recidiva foram definidas de acordo com os critérios do National Cancer Institute (EUA) ⁷⁵. A mortalidade durante a indução foi definida como morte por qualquer motivo ocorrido antes, durante ou após a quimioterapia de indução, antes da alta hospitalar e sem a verificação da condição da medula óssea. Os pacientes com medula óssea em RC, que morreram após a quimioterapia de indução e antes da alta hospitalar foram analisados como pacientes em RC. A mortalidade durante o Hidac foi definida com a morte por qualquer motivo que tenha ocorrido durante ou após a infusão da quimioterapia e antes da alta hospitalar. A SG foi definida como intervalo entre o diagnóstico e a morte. A SLD foi definida como intervalo entre a RC e a recidiva ou a morte por qualquer causa.

3.2.7 - Análise estatística:

Os resultados estudados foram RC, mortalidade na indução, uso de Hidac, SG e SLD. As seguintes variáveis foram consideradas na análise: sexo, idade, morfologia FAB, número de leucócitos no momento do diagnóstico (LG), número de ciclos necessários para alcançar a RC, dosagem de Hidac e o IDH. O IDH foi analisado como uma variável contínua utilizando a variação e a mediana, e também como uma variável categórica dividida em 4 categorias criadas a partir dos quartis de sua distribuição. Pacientes pertencentes aos 2º, 3º e 4º quartis foram analisados como um grupo porque não apresentaram diferenças com significância estatística quanto a RC, mortalidade na indução, SG e SLD. Eles foram comparados com os pacientes do 1º quartil. As variáveis foram analisadas usando os testes “t” de Student, Qui-quadrado, teste exato de Fisher ou Mann-Whitney. As curvas de sobrevida foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e as diferenças entre elas foram avaliadas usando o teste de log-rank. Possíveis fatores associados (valor de $p \leq 0,10$) foram testados por regressão logística ou pelo modelo de riscos proporcionais de Cox. A análise estatística foi realizada usando o pacote SPSS para Windows versão 10.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). O último paciente foi admitido no estudo em dezembro de 1997, a data do último contato com os pacientes vivos foi em fevereiro de 2004 e a análise final foi feita em março de 2004.

3.3 – Aspectos éticos

O estudo foi conduzido de acordo com as normas de Boa Prática Clínica e a Declaração de Helsinki. Foi submetido e aprovado pelo Conselho de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais, conforme parecer nº ETIC 175/03.

3.4 - Resultados

3.4.1 - Pacientes com LMA tratados no HC-UFMG:

De 167 pacientes, 43 foram excluídos, 27 tinham mais de 60 anos de idade ou leucemia secundária; 7 receberam outro esquema de indução devido a co-morbidades graves; e 9 tinham dados incompletos para análise. Foram analisados 124 pacientes cujas características clínicas, a distribuição do IDH e o tratamento de indução estão demonstrados nas Tabelas 9, 10 e 11.

Tabela 9 – Características clínicas de 124 adultos com LMA “de novo” com idade entre 13 e 60 anos, admitidos no Hospital das Clínicas – UFMG e dos 46 pacientes que receberam Hidac após remissão entre 1990 e 1997

Características	Todos os pacientes do estudo	Pacientes que receberam Hidac	Valor P
Nº de pacientes N (%)	124 (100%)	46 (37%)	
Sexo (masc / fem)	61/63	25/21	
Idade, anos, mediana (limites)	30.7 (13.1-60)	24.5 (13.1 – 53.4)	0.001
FAB			
M1	15	7	
M2	37	17	
M3	38	14	
M4	17	6	
M5	5	1	
M6	5		
M7	3		
Não classificada	4	1	
Cariótipo			
Realizado	61	23	
Avaliado	49	21	
Favorável	16	8	
Intermediário	25	10	
Desfavorável	8	3	
LG no momento do diagnóstico, x 10 ³ /mm ³ , mediana (limites)	19.9 (0.5 – 289.2)	14.0 (0.5 – 289.2)	

Hidac: altas doses de Ara-C; N: número; LG: leucócitos global

Tabela 10 - Distribuição do IDH das cidades para 124 pacientes do estudo e para os 46 pacientes que receberam Hidac no Hospital das Clínicas entre 1990 e 1997

IDH	Todos os pacientes do estudo	Pacientes que receberam Hidac	Valor P
Número de pacientes	124	46	
IDH, mediana (limites)	0.710 (0.529 - 0.805)	0.730 (0.529 - 0.791)	0.034
IDH distribuição por quartis			
1 st quartil, mediana (limites)	0.611 (0.529 - 0.660)	0.672 (0.529 - 0.688)	
2 nd quartil, mediana (limites)	0.694 (0.669 - 0.710)	0.696 (0.688 - 0.730)	
3 rd quartil, mediana (limites)	0.739 (0.710 - 0.791)	0.791 (0.730 - 0.791)	
4 th quartil, mediana (limites)	0.791 (0.791 - 0.805)	0.791 (0.791 - 0.791)	

IDH: Índice de desenvolvimento humano; Hidac: altas doses de Ara-C

Tabela 11 - Características do tratamento de indução para os 124 pacientes com diagnóstico de LMA e para os 46 pacientes que receberam Hidac após remissão, no Hospital das Clínicas - UFMG, entre 1990 e 1997

Indução da remissão	Todos os pacientes do estudo	Pacientes que receberam Hidac
Sem quimioterapia	3	0
ATRA	8	0
ATRA+Ara-C+Daunorrubicina	14	6
Ara-C + Daunorrubicina	99	40

ATRA: ácido all trans retinóico

3.4.2 – Remissão completa e mortalidade durante a indução:

Os resultados do tratamento estão demonstrados na Tabela 12. Três pacientes faleceram antes de receber a quimioterapia e outros oito faleceram enquanto recebiam apenas ATRA. A sobrevida deles variou de 1 a 11 dias (mediana de 5 dias), mas eles foram mantidos na análise devido à intenção de serem tratados. A RC foi obtida por 50 pacientes após o 1º ciclo de indução e por 16 após o 2º. A RC associou-se com a presença da morfologia FAB M2 ou M3 ($p=0.003$) e com a idade inferior a 30 anos ($p=0.01$) em análise univariada. A morte na indução ocorreu em 38 pacientes (31%) durante o 1º ciclo de indução, em 5 (4%) durante o 2º e em 3 (2%) antes que a quimioterapia fosse iniciada. A sobrevida destes 46 pacientes variou de 1 a 82 dias (mediana de 10,5 dias). A morte foi devido à infecção não documentada em 27 pacientes, à hemorragia grave em 10, à leucostase com disfunções orgânicas em 5 e à síndrome do ATRA em 4. A mortalidade na indução associou-se com a presença da morfologia FAB M3 ($p=0.048$) em análise univariada. Houve ainda uma tendência a maior mortalidade para os pacientes com idade superior a 30 anos ($p=0.059$) e para os pacientes provenientes de cidades com IDH inferior a 0,660 ($p=0.053$), que representa o 1º quartil da distribuição do IDH. A análise multivariada para RC e mortalidade na indução é mostrada na Tabela 13.

Tabela 12 - Resultados de tratamento de todos os 124 adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG e dos 46 pacientes que receberam Hidac após a remissão no período de 1990 a 1997

	Todos os 124 pacientes	46 pacientes que receberam Hidac
Remissão completa, N (%)	66 (53%)	46 (100%)
Morte durante a indução, N (%)	46 (37%)	-
Doença refratária, N (%)	12 (9.7%)	-
Recidiva, N (%)	36 (54.5%)	26 (52%)
Morte em remissão, N (%)	15 (23%)	8 (17.5%)
Pacientes vivos em primeira remissão completa, N (%)	15 (23%)	12 (26%)
Total de pacientes vivos, N (%)	18 (14.5%)	16 (35%)
Probabilidade de SG aos 5 anos (%)	17 ± 3	36 ± 7
Mediana de SG, meses	3.5	26
Probabilidade de SLD aos 5 anos (%)	26 ± 6	30 ± 7
Mediana de SLD, meses	11	12

N: número de pacientes, SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; Hidac: altas doses de Ara-C

Tabela 13 - Análise multivariada para remissão completa, mortalidade durante a indução e uso do Hidac após a remissão, de adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas -- UFMG entre 1990 e 1997

	<i>Valor de P</i>	<i>Razão de Risco</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>
Remissão completa			
FAB M2 ou M3	0.012	2.784	1.254 - 6.184
Idade inferior a 30 anos	0.069	2.045	0.945 - 4.426
IDH inferior a 0,660	0.147	0.523	0.217 - 1.257
Morte durante a indução			
FAB M3	0.020	2.769	1.177 - 6.517
Idade inferior a 30 anos	0.027	0.396	0.174 - 0.900
IDH inferior a 0,660	0.062	2.276	0.961 - 5.391
Uso do Hidac após a remissão			
FAB M2 or M3	0,030	2.651	1.101 - 6.385
Idade inferior a 30 anos	0.022	2.652	1.152 - 6.107
IDH inferior a 0,660	0.001	0.130	0.040 - 0.428

FAB: morfologia de acordo com a classificação Franco-Américo-Britânica; IDH: Índice de desenvolvimento humano

3.4.3 - Pacientes que receberam Hidac após a remissão completa:

Dos 66 pacientes que obtiveram RC, 46 (37%) completaram o tratamento com um ciclo de Hidac. Os vinte pacientes que não receberam Hidac, não o fizeram porque cinco faleceram em RC; cinco apresentavam recidiva precoce (menos de três meses após RC); cinco apresentavam recidiva tardia, devido ao atraso no prosseguimento do tratamento conseqüente a toxicidade relacionada com a indução; e cinco, por decisão do médico assistente de administrar regimes menos intensivos. As características clínicas e a distribuição do IDH dos pacientes que receberam Hidac estão listadas nas Tabelas 9 e 10. Os resultados do tratamento estão demonstrados na Tabela 12. Os pacientes que receberam Hidac apresentaram diferenças significativas em relação ao grupo total de 124 pacientes, quanto ao IDH inferior a 0,660 ($p=0.0001$), a idade inferior a 30 anos ($p=0.005$) e a

presença da morfologia FAB M2 ou M3 ($p=0.019$). Estas diferenças foram confirmadas na análise multivariada que pode ser vista na Tabela 13. Dos 46 pacientes, 33 obtiveram RC após o 1º ciclo de indução e 13 após o 2º. Um paciente recebeu manutenção antes de receber o Hidac, enquanto aguardava a recuperação do tratamento de candidíase hepatoesplênica. A dose total de 36g/m^2 foi administrada em 14 pacientes, enquanto que a dose de 24g/m^2 foi utilizada em 32. A morte durante o Hidac ocorreu em 8 pacientes, cinco dos 14 que receberam 36g/m^2 e três dos 32 que receberam 24g/m^2 ($p=0.044$). Quatro óbitos ocorreram por infecção bacteriana, três por infecção fúngica e um por hemorragia no sistema nervoso central.

3.4.4 - Sobrevida global:

A SG estimada aos 5 anos para os 124 pacientes e para aqueles que receberam Hidac estão demonstradas na Tabela 12 e nas Figuras 3 e 4. O uso do Hidac ($p=0.0000$), o IDH menor que 0,660 ($p=0.0003$), a presença da morfologia FAB M2 ou M3 ($p=0.009$) e a idade menor que 30 anos ($p=0.023$) foram associados com a SG dos 124 pacientes na análise univariada. A análise multivariada está na Tabela 14. A Figura 3 mostra a curva de SG. A associação do IDH com a SG está demonstrada na Figura 5. A SG e a mediana de sobrevida para os 66 pacientes que obtiveram RC foi de $30\% \pm 6\%$ e 14,5 meses, respectivamente, sendo que o uso do Hidac ($p=0.04$) e o IDH inferior a 0,660 ($p=0.001$) foram os fatores associados à SG para estes pacientes em análise multivariada.

Para os pacientes que receberam Hidac, o LG inferior a $35.000/\text{mm}^3$ foi associado à SG ($p=0.038$), enquanto que a presença da morfologia FAB M3 ($p=0.60$), a dosagem de Hidac ($p=0.86$) e o IDH inferior a 0,660 ($p=0.81$) não o foram.

Tabela 14 - Análise multivariada para sobrevida global e sobrevida livre de doença para adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997

	<i>Valor de P</i>	<i>Razão de Risco</i>	<i>Intervalo de confiança 95%</i>
SG para os 124 pacientes do estudo			
Idade inferior a 30 anos	0.600	0.893	0.588 - 1.361
Morfologia FAB M2 ou M3	0.303	1.256	0.814 - 1.939
LG inferior a 35.000/mm ³	0.489	0.867	0.579 - 1.261
IDH inferior a 0,660	0.102	1.472	0.926 - 2.340
Hidac	∠ 0.000	0.188	0.114 - 0.308
SG para os 46 pacientes que receberam Hidac			
Idade inferior a 30 anos	0.950	1.029	0.426 - 2.484
Morfologia FAB M2 ou M3	0.956	1.030	0.359 - 2.952
LG inferior a 35.000/mm ³	0.096	0.437	0.165 - 1.157
IDH inferior a 0,660	0.083	3.138	0.862 - 11.429
SLD para pacientes em remissão completa			
Morfologia FAB M2 ou M3	0.740	1.123	0.565 - 2.235
LG inferior a 35.000/mm ³	0.010	0.412	0.210 - 0.808
IDH inferior a 0,660	0.000	3.659	1.771 - 7.559
Hidac	0.074	0.551	0.287 - 1.059
SLD para os 46 pacientes que receberam Hidac			
Morfologia FAB M2 ou M3	0.704	1.205	0.461 - 3.150
LG inferior a 35.000/mm ³	0.042	0.378	0.148 - 0.965
IDH inferior a 0,660	0.133	2.615	0.746 - 9.161

SG: sobrevida global; Sobrevida livre de doença.; Hida: altas doses de Ara-C; FAB: morfologia de acordo com a classificação Franco-Américo-Britânica.; LG: leucócitos globais; IDH: Índice de desenvolvimento humano.

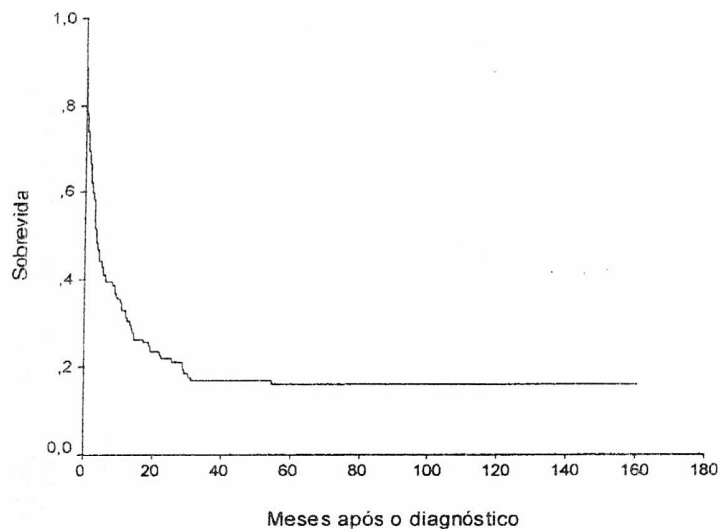


Figure 3: Estimativa de sobrevida global para os 124 adultos com LMA “de novo” e idade entre 13 e 60 anos, tratados no Hospital das Clínicas – UFMG entre 1990 e 1997

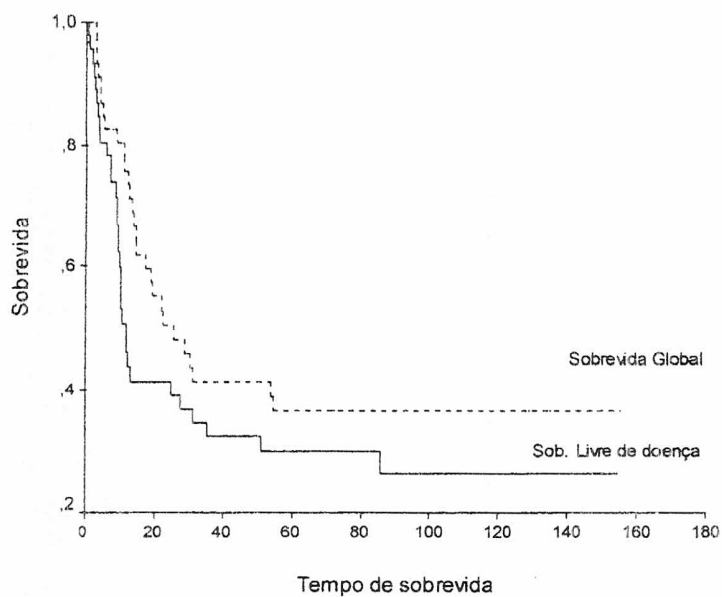
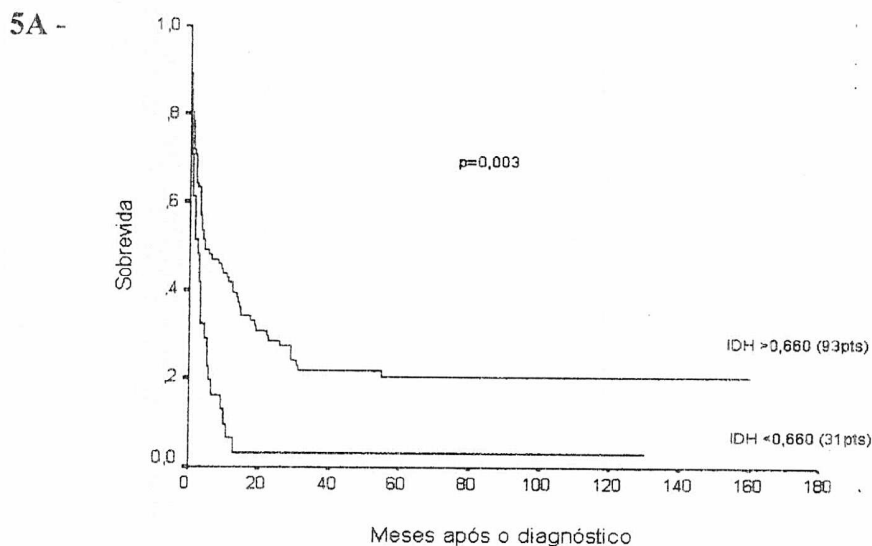


Figura 4: Estimativa de sobrevida global e sobrevida livre de doença para os 46 pacientes que receberam Hidac após remissão, no Hospital das Clínicas – UFMG, entre 1990 e 1997

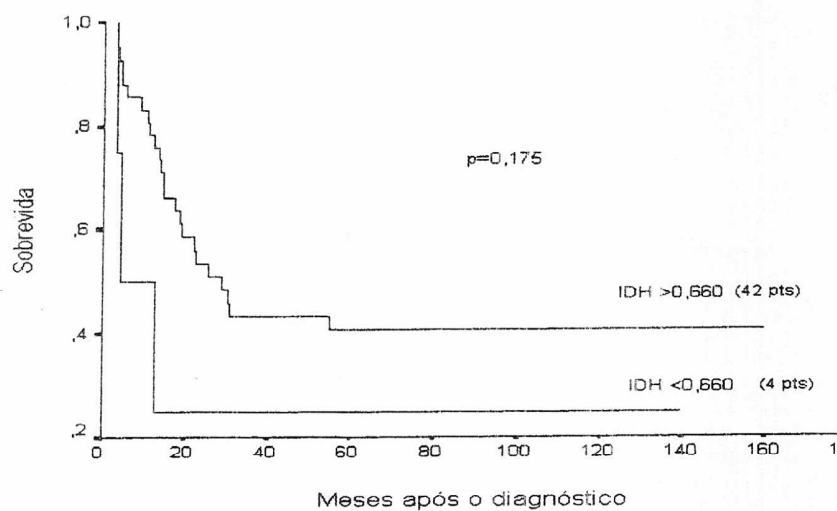
3.4.5 - Recidiva e sobrevida livre de doença:

A SLD estimada aos cinco anos e a mediana de SLD para todos os pacientes em RC e para aqueles que receberam Hidac estão na Tabela 12. O IDH inferior a 0,660 (0,000), o uso do Hidac ($p=0,008$) e o LG inferior a $35.000/\text{mm}^3$ ($p=0,02$) foram os fatores associados a SLD na análise univariada. A análise multivariada está demonstrada na Tabela 14. A associação do IDH com SLD está demonstrada na figura 5.

Dos 46 pacientes que receberam Hidac, 24(52%) apresentaram recidiva entre 3,8 meses e 85,7 meses (mediana de 10,4), dois deles apresentaram recidiva após os 36 meses. A SLD para os pacientes que receberam Hidac está demonstrada na Figura 4. Ela foi associada ao LG inferior a $35.000/\text{mm}^3$ ($p=0.007$) e não à dosagem de Hidac ($p=0.57$), ao IDH inferior a 0,660 ($p=0.87$) e à presença da morfologia FAB M3 ($p=0.88$). A SLD e a mediana de SLD para os 38 pacientes que não faleceram durante o Hidac foram de $36\% \pm 3\%$ e 25 meses, respectivamente.



5B -



5C

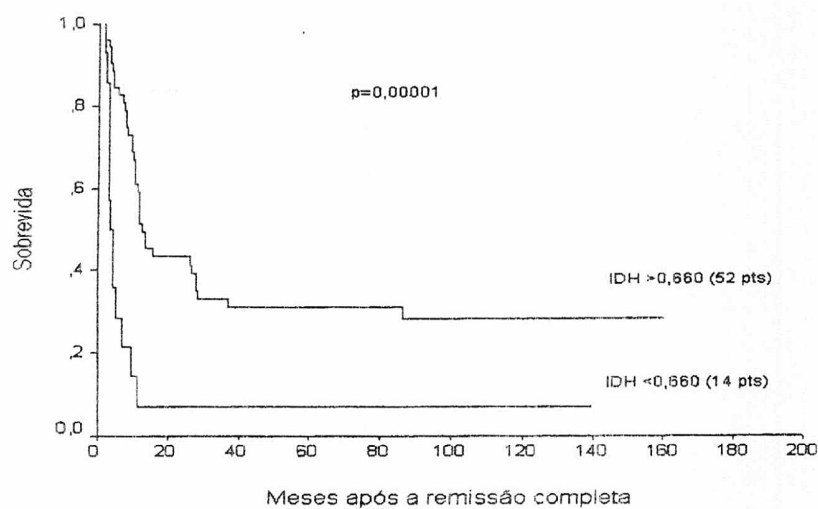


Figura 5: Estimativa de sobrevida de adultos com LMA tratados no Hospital das Clínicas – UFMG, entre 1990 e 1997, de acordo com os quartis da distribuição do IDH, comparando 1º quartil com o 2º, 3º e 4º. A – Sobrevida global para todos os 124 pacientes. B – Sobrevida global para os 46 pacientes que receberam Hidac após a remissão. C – Sobrevida livre de doença para os pacientes que obtiveram remissão completa

3.4.6 - Transplante de células progenitoras hematopoiéticas:

O transplante alogênico aparentado foi realizado em 8 pacientes que estavam em primeira recidiva ou em fases mais avançadas da doença. O transplante autogênico foi realizado em um paciente. Quatro pacientes faleceram por leucemia recorrente e quatro por toxicidade relacionada ao transplante. Um deles está vivo em segunda RC.

3.5 – Discussão

Este estudo mostrou que a taxa de RC e as probabilidades de SG e de SLD para adultos com LMA tratados em uma instituição universitária brasileira, parecem inferiores do que aquelas relatadas em ensaios clínicos europeus e norte-americanos. A principal razão que pode justificar essa diferença é a elevada mortalidade durante a indução da remissão. Os pacientes que obtiveram RC e receberam um ciclo de Hidac apresentaram SG e SLD próximas daquelas de estudos na Europa e EUA. Entretanto, apenas 37% dos nossos pacientes receberam um tratamento com potencial de cura. Esse número contrasta com 47% a 61% relatados em estudos multicêntricos ^{31 -33, 42, 43}. Uma condição má socioeconômica pode estar associada à seleção de pacientes para receberem tratamento intensivo e à sobrevida. ✓

Estudos brasileiros demonstraram que a baixa condição socioeconômica está associada aos piores resultados terapêuticos para crianças com LLA ^{53, 68 - 70}. Nesses estudos, crianças desnutridas tiveram 8,2 vezes mais chance de recidiva do que as nutridas ⁶⁸. A baixa condição socioeconômica, definida como um índice único que envolve condições ruins de habitação, baixa renda *per capita* e consumo de energia elétrica, foi associada ao risco 2,51 maior de recidivas ⁶⁹ e à presença de LLA de imunofenótipo T ⁷⁰.

Suspeita-se ainda de que a falta de adesão ao tratamento possa ser fator importante para maior incidência de recidiva ⁵³. Outros estudos pediátricos utilizaram outros indicadores para a análise da condição sócio-econômica: ocupação do pai, renda familiar, pagamento hospitalar, nível de educação dos pais e fatores associados à região onde o paciente vive, ou ao hospital onde é tratado ⁵³.

O IDH foi aqui utilizado como padrão de avaliação da condição socioeconômica em pacientes com LMA. Apenas um entre os 124 pacientes vivia em cidade com elevado desenvolvimento humano. O IDH inferior a 0,660 foi associado ao uso de Hidac, à SLD e à SG para pacientes em RC. Observou-se também uma tendência para maior mortalidade na indução. O IDH, no entanto, não foi associado aos resultados dos pacientes que receberam Hidac, o que sugere que ele possa ser importante fator na seleção de pacientes para tratamentos intensivos. Entretanto, o IDH não é o melhor método para avaliar a condição sócio-econômica em relação ao tratamento médico, visto que ele não discrimina pacientes com baixa condição socioeconômica que vivem em cidades com IDH elevado e vice-versa. Infelizmente, não foi possível a coleta de dados referentes aos outros indicadores socioeconômicos analisados nos estudos pediátricos.

Um importante estudo Brasileiro mostrou que para 109 pacientes adultos com LMA tratados no período de 1980 a 1993, 41 (38%) não receberam quimioterapia porque não apresentavam condições clínicas satisfatórias. A mediana de sobrevida para esses pacientes foi de quatro dias. O intervalo médio entre o início dos sintomas e o diagnóstico foi de 52 dias, enquanto que esse intervalo foi de 35 dias para os pacientes que foram efetivamente tratados. Os autores especularam que o achado deles poderia ser devido a problemas no sistema de saúde brasileiro ⁶³.

A SG e a SLD dos pacientes que receberam Hidac não apóiam a hipótese que haja diferenças biológicas significativas entre brasileiros com LMA e europeus ou norte-

americanos, com exceção da incidência de LPA na população latina, como já relatado ⁷⁶. Neste estudo, 24% dos pacientes que apresentavam morfologia FAB M3 morreram antes ou poucos dias após o início do tratamento devido a hemorragias. Os pacientes com LPA tiveram sobrevida menor do que a esperada. Os resultados poderiam ser melhores se os pacientes tivessem recebido manutenção e doses menores de Ara-C após a RC. As condições do centro de tratamento podem justificar os resultados do presente estudo, situação já observada em pacientes com LMA que receberam transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas, na Europa ⁵⁷. O controle de infecções e o suporte de hemocomponentes poderiam ser melhores.

O pequeno número de pacientes e as informações a respeito do cariótipo disponíveis apenas para a metade deles foram os principais problemas deste estudo. O número de pacientes, no entanto, é similar aos observados em outros estudos brasileiros e de outros países em desenvolvimento ^{58 - 65}. O pequeno número de pacientes, longe de diminuir a validade desses estudos, deve incitar a busca de organização e apoio financeiro para a cooperação entre os centros de referência para as leucemias.

Os grandes desafios no Brasil e em outros países em desenvolvimento são aumentar o número de pacientes que possam receber tratamento intensivo após remissão e diminuir a taxa de mortalidade relacionada com esse procedimento. Estudos prospectivos que avaliem os diferentes esquemas de quimioterapia intensiva após remissão, sua toxicidade, seus custos, a sobrevida e os relacione aos aspectos socioeconômicos dos pacientes devem ser realizados.

CONCLUSÕES

4 - CONCLUSÃO

Este estudo confirmou que a mortalidade na fase de indução é elevada no Brasil. Esse é o principal fator que impede que mais brasileiros portadores de LMA possam ser curados.

Os pacientes provenientes de cidades com o IDH mais baixo foram aqueles que menos possibilidades tiveram de receber um tratamento intensivo. Foram também aqueles que apresentaram maior tendência ao óbito na fase inicial do tratamento. Esses pacientes, quando tratados com Hidac, apresentaram sobrevida semelhante aos outros provenientes de cidades com IDH mais alto.

Os pacientes que conseguem receber tratamento adequado apresentam expectativa de vida semelhante à observada em países desenvolvidos.

Assim, conclui-se que a condição socioeconômica é relevante no momento do diagnóstico, início de tratamento e nos resultados terapêuticos de adultos com LMA. Essa observação necessita ser confirmada em outros estudos, de preferência utilizando também outros métodos de avaliação.

Aspectos de infra-estrutura dos hospitais influenciam os resultados de tratamento no Brasil. O HC-UFMG não apresenta condições ideais de tratamento para o paciente com LMA. Este não deve ser um motivo de inibição, mas um fator motivador para busca de auxílio e soluções dos problemas.

É importante que os centros divulguem seus resultados, preferencialmente sem selecionar pacientes, para que esses problemas possam ser enfrentados não só pelos próprios centros de referência, mas também pelos governos federal, estaduais e municipais, preferencialmente com participação das sociedades médica e civil.

Apesar da complexidade, a LMA é curável e todos os esforços devem ser feitos para que as melhores condições sejam disponíveis para o tratamento.

PERSPECTIVAS

5 – PERSPECTIVA

O tratamento do adulto com LMA, no Hospital das Clínicas – UFMG, foi modificado, após o ano de 1997. Passou-se a empregar dois ciclos de Hidac após a remissão, sendo um com dosagem total de 24g/m^2 e outro com 18g/m^2 . Os dados desta modificação estão sendo coletados e sua análise permitirá avaliar se o tratamento mais intensivo implicará melhor sobrevida. O Registro Brasileiro de LMA promovido pelo Colégio Brasileiro de Hematologia permitirá o conhecimento dos aspectos gerais da LMA no Brasil e também os aspectos socioeconômicos dos pacientes, as condições de tratamento em diversos centros de referência e seus resultados.

REFERÊNCIAS

6 – REFERÊNCIAS

1. Bain BJ. Leukemia diagnosis: a guide to the FAB classification, 3rd ed. London: Gower Medical Publishing; 2003.
2. Rego, EM, Falcão RP. Leucemia mieloide aguda – diagnóstico, morfologia, imunofenótipo e citogenética. Série de Monografias da Escola Brasileira de Hematologia 2002; 9: 54 – 65.
3. Harrison CJ. The management of patients with leukaemia: the role of cytogenetics in this molecular era. *Br J Haematol* 2000; 108: 19-30.
4. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, Patil SR, Davey FR, Berg DT, Schiffer CA, Arthur DC, Mayer RJ. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998; 58: 4173-79.
5. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312-20.
6. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, Paietta E, Willman CL, Head DH, Rowe JM, Forman, SJ, Appelbaum FR. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood* 2000; 96: 4075-83.
7. Byrd JC, Mrozek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru PR, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD; Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). Pretreatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood* 2002; 100: 4325-36.
8. Suciú S, Mandelli F, De Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, De Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Mirto S, Leone G, Bourhis JH, Fioritoni G,

- Jehn U, Amadori S, Fazi P, Hagemeijer A, Willemze R; Eortc and Gimema Leukemia Groups. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood* 2003; 102:1232-40.
9. Gilliland DG, Griffin JD. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood* 2002; 100:1532-42.
 10. Radich J. Molecular targets in acute myeloid leukemia. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *American Society of Hematology Education Program Book*; 2001. p. 62 -86.
 11. Giles FJ, Stopeck AT, Silverman LR, Lancet JE, Cooper MA, Hannah AL, Cherrington JM, O'farrell AM, Yuen HA, Louie SG, Hong W, Cortes JE, Verstovsek S, Albitar M, O'brien SM, Kantarjian HM, Karp JE. SU5416, a small molecule tyrosine kinase receptor inhibitor, has biologic activity in patients with refractory acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndromes. *Blood* 2003; 102:795-801.
 12. Keating A. Biology of acute myeloid leukemia: the role of stroma. In: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JM, editors. *American Society of Hematology Education Program Book*; 2002. p. 73 -110.
 13. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976; 33: 451-8.
 14. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7). A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103: 460-2.
 15. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103: 620-5
 16. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML-MO) *Br J Haematol* 1991;78: 325-9.

17. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood* 2002; 100: 2292-302.
18. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DA, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the myelodysplastic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 51:189-99.
19. Estey E, Thall P, Beran M, Kantarjian H, Pierce S, Keating M. Effect of diagnosis (refractory anemia with excess blasts, refractory anemia with excess blasts in transformation, or acute myeloid leukemia [AML]) on outcome of AML-type chemotherapy. *Blood* 1997; 90: 2969-77.
20. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, Buchner T, Willman CL, Estey EH, Schiffer CA, Doehner H, Tallman MS, Lister TA, Lo-Coco F, Willemze R, Biondi A, Hiddemann W, Larson RA, Lowenberg B, Sanz MA, Head DR, Ohno R, Bloomfield CD. International working group for diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4642-9.
21. Greer JP, Baer MR, Kinney MC. Acute leukemia in adults. In: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 2077-96.
22. Brownson RC, Novotny TE, Perry MC. Cigarette smoking and adult leukemia. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1993; 153: 469-75.
23. Appelbaum FR, Le Beau MM, Willman CL. Secondary leukemia. In: Schechter GP, McArthur JR, editors. *Education Program of the American Society of Hematology*. Orlando; 1996. p.33-47.
24. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341:1051-62.
25. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, Levy R, Hoagland C, Henry P, Gottlieb A, Cornell C, Berenberg J, Hutchison JL, Raich P, Nissen N, Ellison RR, Frelick R, James GW, Falkson G, Silver RT, Haurani F, Green M, Henderson E, Leone L, Holland JF. Cytosine arabinoside with

- daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60: 454-62.
26. Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, Ritch PS, Enck RE, Weitberg AB. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79: 313-9.
 27. Rowe JM. Current standard therapy of adult acute myeloid leukemia. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *American Society of Hematology Education Program Book*. 2001. p. 62 -86.
 28. Champlin R, Gale RP. Acute myelogenous leukemia: recent advances in therapy. *Blood*. 1987; 69:1551-62.
 29. Buchner T, Hiddemann W, Berdel WE, Wormann B, Schoch C, Fonatsch C, Loffler H, Haferlach T, Ludwig WD, Maschmeyer G, Staib P, Aul C, Gruneisen A, Lengfelder E, Frickhofen N, Kern W, Serve HL, Mesters RM, Sauerland MC, Heinecke A; German Aml Cooperative Group. Thioguanine, cytarabine, and daunorubicin (TAD) and high-dose cytarabine and mitoxantrone (HAM) for induction, TAD for consolidation, and either prolonged maintenance by reduced monthly TAD or TAD-HAM-TAD and one course of intensive consolidation by sequential HAM in adult patients at all ages with de novo acute myeloid leukemia (AML): a randomized trial of the German AML Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4496-504.
 30. Wolff SN, Herzig RH, Fay JW, Phillips GL, Lazarus HM, Flexner JM, Stein RS, Greer JP, Cooper B, Herzig GP. High-dose cytarabine and daunorubicin as consolidation therapy for acute myeloid leukemia in first remission: long-term follow-up and results. *J Clin Oncol* 1989; 7:1260-7.
 31. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei E 3rd. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
 32. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Caronia F, Hayat M, Stryckmans P, Rotoli B, Leoni P, Peetermans ME, Dardenne, M, Vegna ML, Petti MC, Solbu G, Suci S. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive

- chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
33. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339:1649-56.
 34. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, Qumsiyeh M, Moore JO, Mayer RJ, Davey F, Schiffer CA, Bloomfield CD. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999; 17:3767-75.
 35. Byrd JC, Ruppert AS, Mrózek K, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Stamberg J, Koduru PRK, Moore JO, Mayer RJ, Davey FR, Larson RA, Bloomfield CD. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1087-94.
 36. Gorin N. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. In: Schechter GP, Hoffman R, Schrier SL, editors. American Society of Hematology Education Program Book. 1999. p. 102-42.
 37. Goldstone A. Stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in the younger adult. In: Broudy VC, Abkowitz JL, Vose JM. American Society of Hematology Education Program Book. 2002. p. 73 -110.
 38. Gluckman E, Rocha V, Chastang CL. Umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. Eurocord-Cord Blood Transplant Group. *Cancer Treat Res* 1999; 101: 79-96.
 39. Rocha V, Labopin M, Gluckman E, Powles R, Arcese W, Bacigalupo A, Reiffers J, Iriundo A, Ringden O, Ruutu T, Frassoni F; Acute Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplant Registry. Relevance of bone marrow cell dose on allogeneic transplantation outcomes for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: results of a European survey. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4324-30.

40. Rocha V, Cornish J, Sievers EL, Filipovich A, Locatelli F, Peters C, Remberger M, Michel G, Arcese W, Dallorso S, Tiedemann K, Busca A, Chan KW, Kato S, Ortega J, Vowels M, Zander A, Souillet G, Oakill A, Woolfrey A, Pay AL, Green A, Garnier F, Ionescu I, Wernet P, Sirchia G, Rubinstein P, Chevret S, Gluckman E. Comparison of outcomes of unrelated bone marrow and umbilical cord blood transplants in children with acute leukemia. *Blood* 2001; 97: 2962-71.
41. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Takasugi K, Shimohakamada Y, Yamada T, Ishii K, Ohno N, Nagamura F, Uchimar K, Tojo A, Asano S. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103: 489-91.
42. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurteloup P, Herve P. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997; 90: 2978-86.
43. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, Hann IM, Rees JK, Gray RG, Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet* 1998; 351: 700-8.
44. Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE; Medical Research Council Adult Leukemia Working Party. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001; 98:1302-11.
45. Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: evolving therapeutic strategies. *Blood* 2002; 99:759-67.
46. Huang ME, Ye YC, Chen SR, Chai JR, Lu JX, Zhou L, Gu LJ, Wang ZY. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*. 1988;72: 567-72.
47. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, Guerci A, Duarte M, Daniel MT, Bowen D. Effect of all transretinoic acid in newly

- diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993; 82: 3241-9.
48. Cunningham I, Gee TS, Reich LM, Kempin SJ, Naval AN, Clarkson BD. Acute promyelocytic leukemia: treatment results during a decade at Memorial Hospital. *Blood*. 1989; 73:1116-22.
 49. Sanz MA, Lo Coco F, Martin G, Avvisati G, Rayon C, Barbui T, Diaz-Mediavilla J, Fioritoni G, Gonzalez JD, Liso V, Esteve J, Ferrara F, Bolufer P, Bernasconi C, Gonzalez M, Rodeghiero F, Colomer D, Petti MC, Ribera JM, Mandelli F. Definition of relapse risk and role of nonanthracycline drugs for consolidation in patients with acute promyelocytic leukemia: a joint study of the PETHEMA and GIMEMA cooperative groups. *Blood* 2000; 96:1247-53.
 50. Donowitz GR. Infections in the neutropenic patient: an overview. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. American Society of Hematology Education Program Book. 2001. p. 113-39.
 51. Mahfouz TH, Anaissie EJ. Invasive fungal infections: new developments in prevention, diagnosis and management. In: Broudy VC, Prchal JT, Tricot GJ, editors. American Society of Hematology Education Program Book. 2003. p. 438-72.
 52. Maki DG, Crnich CJ. Line sepsis in the granulocytopenic patient: prevention, diagnosis and management. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. American Society of Hematology Education Program Book. 2001. p. 113-39.
 53. Viana MA, 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: 113-120.
 54. Pui CH, Sandlund JT, Pei D, Rivera GK, Howard SC, Ribeiro RC, Rubnitz JE, Razzouk BI, Hudson MM, Cheng C, Raimondi SC, Behm FG, Downing JR, Relling MV, Evans WE. Results of therapy for acute lymphoblastic leukemia in black and white children. *JAMA* 2003; 290: 2001-7.
 55. Kadan-Lottick NS, Ness KK, Bhatia S, Gurney JG. Survival variability by race and ethnicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *JAMA* 2003; 290: 2008-14.
 56. Alcalai R, Bem-Yehuda D, Ronen I, Paltiel O. Ethnicity and prognosis in acute myeloid leukemia. *Am J Hematol* 2003; 72: 127-34.

57. Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A, Bunjes D, Gluckman E, Ruutu T, Schaefer UW, Sierra J, Vernant JP, Willemze R, De Witte T, Gorin NC. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 2000; 355:1393-8.
58. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano De La Vega A, Labardini-Mendez J. Long-term treatment and prognostic factors in adult acute myeloblastic leukemia. Experience of the INNSZ group Puebla-Monterrey-Mexico. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 215-22.
59. Pagnano KBB, Traina F, Takahashi T, Oliveira GB, Rossini MS, Lorand-Metze I, Vigorito AC, Miranda ECM, Souza CA. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. *São Paulo Medical Journal* 2000; 118:173-8.
60. Kakepoto GN, Burney IA, Zaki S, Adil SN, Khurshid M. Long-term outcomes of acute myeloid leukemia in adults in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 482-6.
61. Rego MFN, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 331-7.
62. Bittencourt R, Fogliato L, Daudt L, Bittencourt HNS, Friederich JR, Fernandes F, Onsten T, Fassina K, Rocha LK, Moreno F, Silva G, Cruz MS, Garcia RG, Wasnievski JC, Silla LMR. Leucemia mielóide aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – RS. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003; 25:15-22
63. Llacer PED. Tratamento quimioterápicos da leucemia mielóide aguda: experiência de 16 anos da disciplina de hematologia e hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo [livre docência]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1995. 230 p.
64. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC, Viana MB. Leucemia mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 1995;17: 33-9.

65. Pulcheri W, Spector N, Nucci M, Morais JCO, Pimenta G, Oliveira HP. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica* 1995; 80:130-135.
66. Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dahler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3933-9.
67. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig W.-D, Sauerland MC, Heinecke A: Double Induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93: 4116-24.
68. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, De Carvalho RI, De Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994; 71:304-10.
69. Viana MB, Fernandes RA, De Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl*. 1998; 11: 56-61.
70. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res*. 2003; 27:789-94.
71. IBGE - Instituto Brasileiro de Estatística. Disponível em: < <http://www.ibge.gov.br>>. Acesso em; 27 mar. 2004.
72. Human Development Reports. Disponível em: < <http://www.undp.org/hdr2003/>>. Acesso em: 27 mar. 2004.
73. Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento – Brasil. Disponível em: < <http://www.pnud.org.br>>. Acesso em: 27 mar. 2004.
74. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVL, Shenep JL, Young LS. From the Infectious Diseases Society of America guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infec Dis* 1990; 161: 381-96.

75. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8: 813-9.
76. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87:308-13.

ANEXOS

7. ANEXOS

*Artigo: “Fatores prognósticos em
leucemia mielóide aguda do adulto”*

FACTORES PROGNÓSTICOS EM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA DO ADULTO PROGNOSTIC FACTORS IN ADULTS ACUTE MYELOID LEUKEMIA

Evandro Maranhão Fagundes (*)

RESUMO

A leucemia mieloide aguda (LMA) é uma doença heterogênea cujo tratamento sofre a interferência de vários fatores e portanto deve ser ajustado para eles. O prognóstico para um paciente portador de LMA é determinado pela combinação de fatores biológicos, de fatores relacionados ao próprio paciente e possivelmente de fatores ambientais. Claramente o fator mais importante tem sido a presença de anormalidades citogenéticas. Contudo a idade do paciente e a resposta ao tratamento também influenciam significativamente os resultados. Os pacientes têm sido classificados em grupos de risco de acordo com as anormalidades citogenéticas e a resposta ao tratamento têm sido relacionada diretamente com os grupos de risco. Terapia ajustada ao risco citogenético tem sido recomendada. Estudos moleculares e de doença residual mínima estão surgindo e provavelmente irão refinar a predição do prognóstico para pacientes com LMA. Esta sessão irá discutir os fatores prognósticos mais comuns e discutir os achados conflitantes da literatura.

TERMINOS: *Leucemia Mielóide Aguda; Fatores Prognósticos.*

RESUMEN

A number of clinical and laboratory factors can be used for prediction of treatment results in acute myeloid leukemia (AML). The prognostic for patients with AML is the result of the combination of biologic factors; factors associated with tolerance to chemotherapy and possibly environment factors. Clearly, cytogenetic abnormalities have been the most useful factor to predict survival. However, age and treatment response are also important. The patients have been classified according to cytogenetic risk group and this classification can predict treatment results. Risk-adapted therapy has been proposed. Molecular studies and detection of minimal residual disease are being used to improve the prognostic for AML patients.

KEYWORDS: *Acute Myeloid Leukemia; Prognostic Factors.*

*) Hematologista, Médico do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas - UFMG.

Correspondência:

Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais
Alfredo Balena, 190
CEP: 30130-100 - Belo Horizonte - MG
E-mail: hema.bh@terra.com.br

INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) apresenta aspectos morfológicos, imunofenotípicos, citogenéticos e resposta ao tratamento variados⁽¹⁻²⁾. O prognóstico para pacientes com LMA é determinado pela combinação de fatores biológicos, fatores próprios do paciente e possivelmente fatores ambientais (condições de vida, condições de tratamento, acesso ao tratamento, etc.). Os estudos clínicos apresentam resultados conflitantes, devido à interação entre esses fatores e à seleção de pacientes.

1- FATORES RELACIONADOS COM A BIOLOGIA DA DOENÇA

1.1-Anormalidades Genéticas

Anormalidades cromossômicas ocorrem frequentemente em leucemias agudas e podem ser detectadas por técnicas de citogenética e estudos moleculares. A técnica mais difundida é a análise citogenética (banda G), através da qual cromossomas de células em mitose são observados ao microscópio. Informações obtidas através da citogenética com banda G podem ser complementadas e ampliadas com técnica de hibridização in situ (FISH) e estudo molecular, através de reação de polimerase em cadeia (PCR) ou PCR com transcriptase reversa (RT-PCR)⁽²⁻³⁾.

As alterações cromossômicas são consideradas como o principal fator prognóstico em LMA. Seu valor independe de outros fatores como idade,

número de leucócitos ao diagnóstico, morfologia FAB, *performance status* e modalidade terapêutica⁽⁴⁻⁷⁾. Mais importante ainda, a citogenética permite identificar grupos de pacientes que apresentam riscos diferentes de falha terapêutica, quando submetidos ao mesmo tratamento. Classificações tem sido propostas com o objetivo de definir estratégias terapêuticas adequadas para cada grupo de risco⁽⁶⁻⁸⁾.

De um modo geral as alterações *inv(16)/t(16;16)/del(16q)*, *t(15;17)* e *t(8;21)*, são consideradas anormalidades de risco favorável, enquanto *del(5q)-5* e *-7* são consideradas de risco desfavorável. Existem algumas diferenças nas classificações utilizadas, no que concerne ao grupo de risco intermediário. A Tabela 1 resume as duas principais classificações utilizadas. A classificação utilizada pelo Medical Research Council (MRC) parece prever melhor a probabilidade do paciente alcançar remissão completa, enquanto que a classificação proposta pelo Southwest Oncology Group (SWOG) relaciona-se melhor com a sobrevida livre de doença (SLD)⁽⁶⁾.

A frequência com que cada grupo de risco tem sido encontrada na literatura varia de acordo com os critérios adotados para a classificação. Contudo, cerca de 20% a 25% dos casos pertencem ao risco favorável, e em pacientes com mais de 55 anos esta taxa pode cair para 7%. O cariótipo normal tem sido classificado como de risco intermediário e representa 43% a 49% dos casos, sendo sua frequência relativamente constante com o aumento da idade^(4,6,7-8) (Tabela 2).

estimada em 5 anos de 16%, 57% e 78%, quando submetidos a 4 ciclos de quimioterapia pós-remissão com dose padrão de ara-c (100mg/m² x 5 dias), dose intermediária (400mg/m² x 5 dias) ou altas doses (3g/m² 12/12 horas x 3 dias), respectivamente⁽⁸⁾. Demonstrou-se também que pacientes com t(8;21) que recebiam pelo menos 3 ciclos de Hidac apresentavam duração da remissão e sobrevida global (SG) significativamente mais prolongadas se comparados com aqueles que receberam apenas 1 ciclo (>35 meses versus 10,5 meses; 76% versus 41%, respectivamente)⁽⁹⁾. Para pacientes com mais de 60 anos de idade porém, o Hidac não parece ser uma boa alternativa devido à toxicidade elevada⁽¹⁰⁾. Embora a importância do Hidac no grupo de risco favorável pareça clara, o estudo MRC 10 obteve resultados semelhantes sem utilizar Hidac (SG 69%)⁽⁷⁾. O estudo dos grupos SWOG/ECOG mostrou resultados ainda mais intrigantes. A sobrevida para pacientes tratados com Hidac foi de 35% para casos de risco favorável e 55% para pacientes com risco intermediário⁽⁶⁾. Esta discrepância pode ser pelo menos parcialmente explicada pelo pequeno número de pacientes analisados em cada grupo de risco. De um total de 609 pacientes avaliados, apenas 22 do grupo de baixo risco e 44 do grupo intermediário, foram avaliados quanto aos resultados da terapia pós-remissão⁽⁶⁾.

Mesmo dentro do grupo de risco favorável, existem aspectos desfavoráveis. Pacientes com t(8;21) que apresentam doença extra-medular parecem ter menor RC e sobrevida do que aqueles sem doença extra-medular. Pacientes com del(16q22) não apresentam as mesmas características moleculares e clínicas que pacientes com inv(16) ou t(16;16) e podem não apresentar o mesmo prognóstico⁽²⁾.

1.1.2 - Cariótipo Normal

Pacientes com cariótipo normal são classificados no grupo de risco intermediário. Este grupo compreende a maior parte dos pacientes com LMA⁽⁴⁾. É possível que todos os pacientes com cariótipo normal apresentem alterações moleculares que obviamente não são detectadas pela citogenética convencional. Presença de alterações do gen *MLL* duplicação interna do *FLT3* já foram demonstrada nesse grupo de pacientes. Mutações do *FLT3* têm sido associada a baixa probabilidade de SG SLD⁽¹¹⁾. Mutações do *RAS* e *TP53* também têm sido relacionadas com prognóstico⁽¹²⁻¹³⁾. É provável que num futuro próximo a LMA seja classificada de acordo com anormalidades moleculares.

1.1.3 - Outras Anormalidade Citogenéticas

Para o grupo com risco citogenético desfavorável, a taxa de RC é geralmente maior que 50%, porém a sobrevida tem variado de 17% a 27% e apenas 2% dos pacientes com mais de 55 anos sobrevivem além de 5 anos. Os resultados não obtidos com o uso da quimioterapia convencional estimulam o uso do transplante de medula óssea e 1º RC ou tratamentos experimentais^(2,6). A anormalidade 11q23 na qual localiza-se o gen *MLL* classificada no grupo de risco intermediário pelo MRC e no grupo de risco elevado pelo SWOG. Está associada com leucemias secundárias ao tratamento com inibidores da topoisomerase II e com leucemia na infância. Pacientes com translocação envolvendo 11q23, com exceção da t(9;11) apresentam sobrevida mediana de apenas 7.7 meses

1.2 - Número de Leucócitos ao Diagnóstico

A leucometria ao diagnóstico associa-se com mortalidade inicial e também com a duração d

suficiente para prever consistentemente o resultado terapêutico. A expressão simultânea de 5 antígenos mielóides (MPO, CD13, CD33, CDw65 e CD117) correlacionou-se fortemente com RC, SLD e SG em um estudo⁽²⁶⁾.

Pacientes CD34 negativo geralmente tornam-se CD34+ na ocasião da recidiva⁽²⁴⁾. Isto poderia estar relacionado com a associação entre CD34 e a expressão da glicoproteína que intermedia a resistência ao tratamento (MDR1). A glicoproteína MDR1 está envolvida num mecanismo que ativamente bombeia drogas de dentro para fora das células leucêmicas. Sua expressão em LMA "de novo" pode ser detectada por técnicas de imunocitometria de fluxo e está associada a menor taxa de RC⁽²⁷⁾.

1.5 - Resposta ao Tratamento

Há muito se sabe que pacientes que não respondem ao tratamento apresentam sobrevida mais curta⁽²⁸⁾. A resposta ao tratamento é medida pela quantidade de células leucêmicas encontradas (avaliação morfológica convencional) e/ou pelo achado de marcadores cromossômicos, moleculares ou imunofenotípicos presentes na célula leucêmica, mas não encontrados nas células normais (estudo da doença residual mínima)⁽¹⁹⁾.

1.5.1 - Remissão Completa

Remissão morfológica completa é definida como presença de medula óssea normocelular com menos de 5% de blastos e normalização das contagens sanguíneas periféricas⁽³⁰⁾. O primeiro objetivo do tratamento é induzir a remissão completa e o segundo mantê-la. A remissão deve ser alcançada com um ou dois ciclos de quimioterapia, sendo que alcançar RC no primeiro ou no segundo ciclo pode

ter valor prognóstico. Alguns estudos relataram menor duração da remissão para pacientes que alcançaram RC somente após o 2º ciclo de indução^(10,14). Outros autores demonstraram uma relação inversa entre o número de dias necessários para se alcançar RC e a duração da remissão^(5,31-32). É possível que o tempo para alcançar a remissão seja um reflexo do comportamento biológico da doença e que estratégias terapêuticas adequadas possam alterá-lo. Neste sentido, foi observado que pacientes que usavam Hidac na indução alcançavam RC em tempo mais curto⁽³²⁾. Esta observação está de acordo com o fato de que Hidac usado na indução não aumenta a taxa de RC, porém parece prolongar a duração da remissão⁽³³⁻³⁴⁾.

O grupo MRC estudou também a qualidade de resposta após o primeiro ciclo de indução e concluiu que pacientes em RC (<5% de blastos), em remissão parcial (5% a 15% de blastos ou <5% de blastos com medula óssea hipocelular) ou com doença refratária (>15% de blastos) apresentaram respectivamente sobrevida em 5 anos de 53%, 44% e 22%⁽⁴⁾.

1.5.2 - Doença Residual Mínima

A maioria dos pacientes que alcançam RC morrem por recidiva da doença. Isto demonstra que apenas a análise convencional da morfologia é um método grosseiro para informar se um paciente irá ou não permanecer em RC e que portanto métodos mais apurados são necessários. A técnica de PCF permite detecção de uma célula leucêmica em até 1.000.000 células normais analisadas e tem sido empregada no estudo da doença residual mínima (DRM)⁽²⁻³⁾. A aplicação clínica do estudo da DRM em LMA tem sido relativamente escassa restringindo-se principalmente àqueles subgrupo com marcadores genéticos conhecidos. Cerca de 40% dos pacientes com LMA apresentam alterações

freqüência de anormalidades citogenéticas de "mau" risco aumentava com a elevação da faixa etária, ocorrendo situação inversa com as anormalidades citogenéticas de risco favorável (Tabela 2). O mesmo estudo observou ainda que as anormalidades de risco desfavorável - múltiplas alterações complexas, +8, -7/del(7q), -5/del(5q) - embora mais freqüentes em leucemias secundárias, eram as mais freqüentes também em LMA "de novo" nesta população⁽⁷⁾.

A maior freqüência de anormalidades genéticas de mau prognóstico no idoso não justifica completamente os resultados diferentes de tratamentos em pacientes jovens. Pacientes idosos são mais sujeitos à toxicidade relacionada ao tratamento do que pacientes jovens^(10,34). Além disso os protocolos utilizados podem usar esquemas menos intensivos de tratamento, temendo complicações. A taxa de RC para pacientes idosos com cariótipo favorável pode ser semelhante à taxa de RC para pacientes jovens com o mesmo cariótipo porém os idosos apresentam menor sobrevida. O MRC observou que a taxa de RC para pacientes > 55 anos, com t(8;21) e inv(16), foi de 87% e 75% enquanto que a SG foi de 35% e 17% respectivamente⁽⁷⁾. Talvez possamos encontrar na população idosa, grupos de pacientes que se beneficiariam de tratamento intensivo e grupos que se beneficiariam apenas de cuidados suportivos⁽¹³⁾.

3 - LEUCEMIA SECUNDÁRIA

O fato da LMA ser primária ("de novo") ou secundária tem sido considerado como importante fator prognóstico para respostas terapêuticas. Leucemias secundárias são aquelas que surgem após tratamento quimioterápico ou mielodisplasia. As LMA secundárias à quimioterapia podem ser

relacionadas com agentes alquilantes o relacionadas com inibidores da topoisomerase I. LMA relacionada com alquilantes tipicamente apresentam um grande período de latência entre exposição às drogas e o desenvolvimento da doença em geral em torno de 5 anos. Alterações do cromossoma 5 e cromossoma 7 são as anormalidades citogenéticas mais comuns neste grupo. Leucemias secundárias à exposição a inibidores da topoisomerase II, apresentam um período de latência curto, em geral 1 a 2 anos, alterações envolvendo 11q23 são mais freqüente neste grupo⁽³⁹⁾. A freqüência de alterações genéticas consideradas de risco desfavorável, é maior em pacientes com LMA secundária do que em paciente com LMA "de novo"⁽⁷⁾. Pacientes com LMA secundária e alterações de risco desfavorável apresentam um prognóstico muito ruim, com taxa de RC menor que 20%. Contudo, anormalidades de risco favorável também são encontradas em LMA secundária e pacientes desse grupo apresentam taxa de RC similares às obtidas por pacientes com LMA "de novo", indicando o valor da análise citogenética também em casos de LMA secundária⁽³⁹⁾.

4 - ÍNDICES DE PROGNÓSTICOS

Porque existem inúmeros fatores que interferem no prognóstico e a relação entre eles é complexa não está totalmente esclarecida, alguns autores procuram formular índices prognósticos, nos quais alguns fatores são agrupados. O MRC sugere um índice que combina citogenética e qualidade de resposta ao 1º ciclo de indução. Este índice divide os pacientes em três grupos de riscos: bom, intermediário e ruim. A sobrevida para esses grupos foi de 70%, 48% e 15%, respectivamente, para pacientes admitidos no estudo MRC 10⁽⁴⁾. Out

- 8-Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Research* 1998;58:4173-9.
- 9-Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, Baer MR, Edwards C, Stamberg J, et al. Patients With t(8;21)(q22;q22) and Acute Myeloid Leukemia Have Superior Failure-Free and Overall Survival When Repetitive Cycles of High-Dose Cytarabine Are Administered. *J Clin Oncol* 1999;17:3767-75.
- 10-Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- 11-Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, Harrison G, Langabeer SE, Belton AA, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98:1752-9.
- 12-Melo MB, Lorand-Metze I, Lima CS, Saad STO, Costa FF. N-ras gene point mutations in Brazilian acute myelogenous leukemia patients correlate with a poor prognosis. *Leukemia na Lymphoma* 1997;24:309-7.
- 13-Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, Appelbaum FR, Slovak ML, Willman CL, et al. FLT3, RAS, and TP53 mutations in elderly patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;97:3589-95.
- 14-Preisler H, Davis RB, Kirshner J, Dupre E, Richards III F, Hoagland HC, et al. Comparison of three remission induction regimens and two postinduction strategies for the treatment of acute nonlymphocytic leukemia: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood* 1987;69:1441-9.
- 15-Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001;98:1302-11.
- 16-Estey EH, Keating MJ, Mccredie KB, Bodey GP, Freireich EJ. Causes of initial remission induction failure in acute myelogenous leukemia. *Blood* 1982;60:309-16.
- 17-Harousseau J, Cahn JY, Pigno B, Witz F, Milpied N, Delain M, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation an intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;90:2978-86.
- 18-Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper R, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with caunorubicin or adriamycin fc therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982;60:454-62.
- 19-Vogler WH, Winton EF, Gordon DS, Raney MR, Go B, Meyer L, et al. randomized comparison of postremission therapy in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group trial. *Blood* 1984;63:1039-45.
- 20-Tallman MS, Rowings PA, Milone G, Zhang M-J, Perez WS, Weisdorf D, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96:1254-8.
- 21-Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Row JM, Paietta E, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998;339:1649-56.
- 22-Webb DKH, 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 the Medical Research Council AML 10 and 12 trials for acute myeloid leukemia. *Blood* 2001;98:1714-20.
- 23-Sainty D, Liso V, Cantú-Rajnoldi A, Head D, Mozziconacci, M., Arnoulet C, et al. A new morphologic classification system for acute promyelocytic leukemia distinguishes cases with underlying PLZF/RARA gene rearrangements. *Blood* 2000;96:1287-96.
- 24-Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA, Burke PJ, Karp JE, Piantado S, et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the sem-cluster glycoprotein CD43 (My10). *Br J Haematol* 1990;76:340-7.
- 25-Bradstock K, Matthews J, Benson E, Page F, Bishop J, Australia Leukemia Study Group. Prognostic value of immunophenotyping acute myeloid leukemia. *Blood* 1994;84:1220-5.
- 26-Legrand O, Perrot JY, Baudard M, Cordier A, Lautier R, Simonin C, et al. The immunophenotype of 177 adults with acute myeloid leukemia: proposal of a prognostic score. *Blood* 2000;96:870-7.

Artigo: "Leucemia mielóide aguda no Brasil: como podemos melhorar nossos resultados de tratamento?"

LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA NO BRASIL: COMO PODEMOS MELHORAR NOSSOS RESULTADOS DE TRATAMENTO ?

AML IN BRAZIL: CAN WE IMPROVE OUR TREATMENT RESULTS ?

Evandro Maranhão Fagundes (*)

RESUMO

O tratamento de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) têm melhorado muito nos últimos anos. Taxas de remissão completa (RC) de até 75% e sobrevida global (SG) em 5 anos de até 50%, para pacientes que não realizam transplante de medula óssea, têm sido relatadas. Esses relatos são oriundos de pacientes tratados em países desenvolvidos. Existem poucos estudos no Brasil relacionados à resposta ao tratamento e esses incluíram um pequeno número de pacientes. De acordo com a seleção de pacientes e com critérios de avaliação, a RC variou de 35% a 65% e a SG estimada em 5 anos de 11% a 27%. A taxa de mortalidade durante a indução foi elevada nos estudos brasileiros. Nesta sessão os possíveis fatores relacionados com a diferença entre os resultados obtidos em países desenvolvidos e os resultados obtidos no Brasil, serão discutidos. Algumas sugestões para melhorar nossos resultados serão fornecidas.

UNITERMOS: *Leucemia Mielóide Aguda; Resultados de tratamento; Estudos brasileiros.*

SUMMARY

The treatment of adult acute myeloid leukemia (AML) has been improved in the last years. Now, up to 75% of the patients can reach complete remission (CR) and up to 50% can survive beyond 5 years. These results come from studies performed in developed countries. There are few small reports about treatment results in AML Brazilian patients. The CR rate varies from 46% to 59% and the overall survival estimated at 5 years varies from 11% to 27% according to age and patient selection. The mortality rate has been higher in Brazilian studies. This section will review the Brazilian studies, analyzes the possible reasons for these results and provide some strategies to improve the expectancy of life for AML patients in Brazil.

KEYWORDS: *Acute Myeloid Leukemia; Treatment results; Brazilian studies.*

(*) *Hematologista, Médico do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas - UFMG.*

Correspondência:

Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas
Universidade Federal de Minas Gerais
Av. Alfredo Balena, 190
CEP: 30130-100 - Belo Horizonte - MG
e-mail: hema.bh@terra.com.br

A literatura brasileira sobre resultados terapêuticos em LMA não é rica. As informações são obtidas mais frequentemente através de resumos de trabalhos apresentados em congressos nacionais. Para tentar responder a pergunta-título do artigo, analisamos a literatura nacional e os resumos publicados em anais de congressos nos últimos anos. Os aspectos específicos da leucemia promielocítica (FAB-M3) e do transplante de medula óssea serão discutidos em outras sessões.

Aplicamos ainda um questionário em 17 hospitais brasileiros de referência no tratamento da LMA, com o propósito de conhecer melhor as condições de diagnóstico e tratamento nessas instituições. Quatorze hospitais responderam ao questionário. Os dados de dois deles não estavam disponíveis na ocasião da redação deste trabalho. Dos doze hospitais analisados, oito pertencem à região sudeste, dois à região sul, um à região centro-oeste e um à região nordeste. Os principais dados de 12 instituições estão detalhados na Tabela 2.

CONHECENDO NOSSOS RESULTADOS

Pesquisamos os anais de congressos nacionais promovidos pelo Colégio Brasileiro de Hematologia desde 1989 a 2001. Analisamos 8 resumos de trabalhos que estudaram pelo menos 100 pacientes tratados com quimioterapia. A análise foi retrospectiva em todos eles⁽⁸⁻¹⁵⁾. Um nono trabalho, que incluiu 90 pacientes, também foi analisado, porque foi o único prospectivo, multicêntrico e randomizado⁽¹⁶⁾. A taxa de remissão completa (RC) variou de 22% a 73%, a taxa de mortalidade na

indução variou de 21% a 40%, a sobrevida global (SG) estimada em 5 anos de 12% a 47% e a sobrevida livre de doença (SLD) de 18% a 25%. Os resultados foram dependentes da faixa etária, da seleção de pacientes nas análises e dos critérios de avaliação de cada trabalho. Alguns autores consideraram os resultados satisfatórios, enquanto que outros chamaram a atenção para o elevado número de óbitos na fase de indução.

Três trabalhos completos foram recentemente publicados, sendo dois em periódicos nacionais⁽¹⁷⁻¹⁸⁾, um em periódico internacional⁽¹²⁾. Uma tese foi apresentada para obtenção de título de livre docente⁽¹⁹⁾. Esses trabalhos serão discutidos mais profundamente a seguir.

Pesquisadores⁽¹⁷⁾ da UFMG, em 1995, relataram 99 casos, com idade entre 16 a 86 anos (mediana 38 anos), incluindo casos com LMA secundária e casos que receberam apenas quimioterapia paliativa e/ou tratamento de suporte. Vinte e três casos (23%) eram do tipo M3. A grande maioria (87 pacientes) recebeu esquema padrão de indução com ara-c, antracíclico com ou sem tioguanina. A terapia pós-remissão incluiu altas doses de ara-c (Hidac) em 19 pacientes. A taxa de RC para todos os 99 pacientes foi de 41%, sendo que a mortalidade na fase de indução (incluindo os que receberam apenas tratamento de suporte e/ou paliativo) foi de 45%. Para os poucos casos que receberam Hidac, a SLD estimada aos 24 meses foi de 32%. A idade foi o fator prognóstico mais importante, sendo que 55% dos pacientes com menos de 40 anos alcançaram RC, contrapondo com 27% para aqueles com mais de 40 anos.

também em 1995 pesquisadores⁽¹²⁾ da UFRJ estudaram retrospectivamente 109 pacientes com LMA "de novo" e idade mediana de 33 anos. Vinte e dois casos eram LMA-M3 (24%). A quimioterapia de indução consistiu da combinação de ara-c e etoposídeo com ou sem tioguanina. A terapia pós-remissão incluiu doses intermediárias de ara-c e etoposídeo. Dos 109 casos, 41 foram considerados curados o bastante para receberem tratamento de manutenção. Dos 68 pacientes tratados, 38 (56%) alcançaram RC e a SG estimada em 5 anos foi de 20%. Os autores observaram que o intervalo entre o início de sintomas e o diagnóstico para os pacientes que não receberam quimioterapia foi maior do que o intervalo para o grupo tratado com quimioterapia (52 dias versus 35 dias).

Em 2000 na UNICAMP, outro grupo⁽¹⁸⁾ estudou 100 pacientes adultos com menos de 60 anos de idade (mediana 33 anos) e com LMA "de novo" diagnosticada através de estudo morfológico e citogenético. Destes, 9 pacientes não foram avaliados devido a mortalidade precoce antes de iniciar a fase de indução. Os casos M3 representaram 2% da casuística e foram analisados separadamente. Os pacientes com morfologia não-M3, receberam TAD9 na indução, doses intermediárias de ara-c e manutenção pós-remissão. Quatorze pacientes com LMA-M3 receberam ATRA. A RC para os casos não-M3 após um ou dois ciclos de indução, foi de 59%, enquanto que para os casos M3 a RC foi de 65%. Para os casos M3 que receberam ATRA a taxa de RC foi de 74%. A SG estimada em 5 anos para todo o grupo foi de 27%, sendo que a SLD foi significativamente mais prolongada para casos M3 (80% versus 34%). A taxa de mortalidade na fase de indução foi de 34% para os casos não-M3 e 35% para os grupo M3.

Em 1995, na USP-SP⁽¹⁹⁾ foram estudados 214

pacientes com idade entre 10 e 83 anos (mediana 32 anos). Vinte e nove casos (13%) eram de leucemia secundária e 13% pertenciam ao tipo FAB M3. Apenas 12 pacientes não receberam nenhuma quimioterapia. Restringindo-se a análise para 177 pacientes que entraram em quatro protocolos consecutivos de tratamento daquela instituição, observou-se: RC 46%, óbito na indução 22%, SG e SLD estimadas aos 5 anos 17%. O autor não observou diferenças entre os 4 protocolos utilizados. A Tabela 1 resume os resultados nacionais e mostra também resultados internacionais recentes.

A seleção de pacientes pode influenciar os resultados⁽¹³⁾, por exemplo, numa atualização dos dados publicados em 1995, relataram os resultados de tratamento em 175 pacientes com idade entre 13 e 87 anos (mediana 36 anos). Não foram excluídos pacientes com leucemia secundária, pacientes com distúrbios orgânicos que impediam o uso de doses plenas de quimioterápicos, nem pacientes com infecções graves. Dos 175 pacientes 9 receberam apenas tratamento de suporte e/ou paliativo. A taxa de RC para os 166 restantes foi de 48%, sendo que a SG e SLD estimadas em 5 anos foram respectivamente de 12% e 18%. O principal fator determinante para estes resultados foi a elevada taxa de mortalidade durante a quimioterapia de indução (40%). Quando no mesmo estudo, analisaram-se apenas os 120 pacientes com menos de 60 anos de idade, sem co-morbidades importantes e com LMA "de novo", observou-se taxa de mortalidade na indução de 29% e a taxa de RC de 58%. A SG e a SLD em 5 anos para aqueles que receberam altas doses de ara-c pós-remissão, foi de 47% e 30% respectivamente. Esses últimos resultados são comparáveis aos da literatura internacional, mas o número final de pacientes foi muito pequeno. Dados semelhantes podem ser observados em pesquisa⁽¹²⁾,

15,2; em mulheres, 4,3 versus 10,2 por 100 mil habitantes). Por outro lado, a relação entre casos de leucemia mielóide crônica (LMC) no Brasil (29,5%) é comparável com a de países desenvolvidos (20% a 30%) (Dados do Instituto Nacional do Câncer - Rio de Janeiro). Considerando a população brasileira atual de 169.799.170 milhões de habitantes (IBGE - CENSO 2000) e a incidência da LMA como 1/3 daquela observada na literatura internacional que é de 2,5-3,5/100 mil⁽²⁰⁾, teríamos mais de 1.300 casos novos/ano.

O número total de pacientes descritos nos 4 trabalhos nacionais é de 509 num período de mais de 15 anos. Embora a população brasileira fosse menor no período em que os trabalhos foram realizados, as amostras foram relativamente pequenas, podendo não ser representativas do universo de pacientes com LMA no país. É necessário que outros serviços publiquem seu resultados.

Segundo o questionário aplicado, o número de casos novos/ano nas instituições pesquisadas varia de 07 a 50 (mediana 30 casos), o que seria equivalente a 420 casos novos/ano. É possível que muitos pacientes não estejam sendo tratados ou não tenham acesso aos hospitais de referência e os dados sobre esta população sejam absolutamente desconhecidos.

ASPECTOS SÓCIO-ECONÔMICOS

A diferença entre os estudos nacionais, no que diz respeito ao número de casos que faleceram antes da indução, pode refletir apenas uma diferença de estratégia entre os centros, indicando que a maioria dos pacientes na USP-SP, UFMG e UNICAMP recebeu quimioterapia independente de suas condições clínicas. No estudo da UFRJ, 41 pacientes

não receberam quimioterapia devido à gravidade clínica. Os autores especulam que a demora no diagnóstico, provavelmente devido a problemas de acesso do paciente aos serviços de atenção à saúde e/ou cuidados primários inadequados, acarretaria em maior proporção desses casos graves⁽¹²⁾. Aceitando esta hipótese, teríamos que o grupo de pacientes que sofreria com essas condições seria aquele com baixo *status* sócio-econômico.

Autores do Estado do Paraná e de Pernambuco, estudando pacientes com neoplasias hematológicas, encontraram dados interessantes sobre os aspectos sócio-econômicos. Observou-se⁽²⁵⁾ observaram que apenas 24% dos pacientes tratados em Curitiba-Pr apresentavam condições satisfatórias de saneamento básico e que somente 20% das famílias ganhavam mais que 3 salários mínimos. Foi relatado⁽²⁶⁾ que 7% das famílias de pacientes tratados na cidade de RecifePE, ganhavam mais que 3 salários mínimos. A condição sócio-econômica interferiu nos resultados de tratamento de crianças com leucemia linfóide aguda (LLA) tratadas no Estado de Minas Gerais⁽²⁷⁾. Estes autores relataram que crianças com "boa" condição sócio-econômico e bom estado nutricional apresentavam SLD estimada em 12 anos de 59%, enquanto que crianças com "má" condição sócio-econômico e bom estado nutricional a SLD no mesmo período foi de 27%. Esses dados indicam que o *status* sócio-econômico pode influenciar os resultados de tratamento na LLA infantil, independente da condição nutricional, porém como ela interfere ainda é motivo de estudo. É possível que a condição sócio-econômica afete outros fatores, como adesão ao tratamento e falha dos médicos em utilizar as doses recomendadas nos protocolos por temerem complicações⁽²⁷⁾. Estudos específicos em população de LMA não são conhecidos.

tratamento, perda de seguimento de pacientes, infecções relacionadas com acesso venoso, porcentagem de diagnóstico de infecções fúngicas...).

COMO MELHORAR OS RESULTADOS?

O caminho não parece estar, pelo menos aparentemente, na difusão do conhecimento dos esquemas de quimioterapia e das estratégias terapêuticas. Todas as instituições pesquisadas utilizam ara-c e uma antraciclina na indução, utilizam de 1 a 4 ciclos de doses intermediárias/altas dose de ara-c e utilizam ATRA para tratamento de LMA-M3.

Alguns aspectos discutidos já podem estar sendo modificados. De acordo com os dados do questionário, a maior disponibilidade da imunofenotipagem e citogenética poderão aumentar a acurácia do diagnóstico e melhorar a caracterização dos grupos prognósticos. Como discutido anteriormente, a disponibilidade de antibióticos e CCIH atuantes poderão melhorar o controle das infecções.

Muitos dos problemas discutidos são reflexos da situação político-econômica do país e somente serão modificadas com ação conjunta de governo e sociedade. A LMA não está entre as principais causas de óbito no Brasil. Problemas de saúde relacionados diretamente com saneamento básico, desequilíbrio sócio-econômico e educação, terão

mais atenção do governo. Cabe à sociedade hematológica discutir os problemas e apresentar soluções.

Apresentamos algumas sugestões para uma discussão na sociedade hematológica brasileira.

- 1-Estimular a notificação de casos novos, preferencialmente para uma central de informações, gerenciada pelo Ministério da Saúde e supervisionada pelas sociedades de hematologia.
- 2-Identificar quantos casos são diagnosticados por ano.
- 3-Padronizar comunicação de resultados de tratamento para a central de informações, de forma padronizada.
- 4-Disponibilizar exames especiais de diagnóstico (imunofenotipagem, citogenética, biologia molecular) através dos centros de referência ou em regionais.
- 5-Treinar e educar continuamente os profissionais que atuam na área.
- 6-Estimular o trabalho em grupos cooperativos e a apresentação e publicação de resultados.
- 7-Atuar junto ao Ministério da Saúde, nas definições de tabelas de remuneração do SUS para procedimentos diagnósticos e terapêuticos em leucemias.
- 8-Buscar incentivos financeiro (remuneração diferenciada pelo SUS) para aquelas instituições que reportam seus resultados.
- 9-Buscar incentivos junto ao Ministério da Saúde para aqueles centros de referência diagnóstica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1-Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- 2-Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettinati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after

high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58:4173-9.

- 3-Goldstone AH, Burnett AK, Wheatley K, Smith AG, Hutchinson RM, Clark RE. Attempts to improve treatment outcomes in acute myeloid leukemia (AML) in older patients: the results of the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001;98:1302-11.

Versão original do artigo "Treatment for Adult Acute Myeloid Leukemia in developing countries: association of socio-economic factor with outcome. Experience of a Brazilian University Center"

Submit manuscript - Step #3 of 4 (Receipt):

Manuscript # 04-LEU-0396

Please print and save this page for your records.

Files received. File conversion may take up to **10 minutes**.

Once the files have been converted, you must approve the new PDF files before the submission is complete. If you do not approve the PDF files, your manuscript will **not** be submitted.

Manuscript #	04-LEU-0396
Current Revision #	0
Submission Date	31st May 04
Current Stage	Submission
Title	Treatment for Adult Acute Myeloid Leukemia in developing countries: association of socio-economic factors with outcome. Experience of a Brazilian University Center
Running Title	Treating adult AML in developing countries
Manuscript Type	Original Article
Category	X - none of the above
Manuscript Comment	Socioeconomic factors (SES) have been associated with treatment outcomes in childhood ALL. Whether SES may be associated with treatment results for adult AML is an opened question. Adult AML patients treated in developing countries have lower CR rate and survival than patients treated in European and North American trials. This retrospective study showed that the human development index by the United Nations, used as a SES factor, may be implicated with mortality rate during induction, in the selection of patient to receive intensive chemotherapy and leukemia free survival. We think this is a very important information that may help doctors and policy makers to set rules to improve the probabilities of survival for adult patients living in developing countries.
Corresponding Author	Dr. Evandro Fagundes (Federal University Of Minas Gerais) .
Contributing Authors	Dr. Vanderson Rocha, Dr. Ana Beatriz Glória, Prof. Nelma Cristina Clementino, Dr. José Quintão, Dr. João Paulo Guimarães, Prof. Ênio Roberto Pietra, Prof. Marcos Viana
Abstract	Socioeconomic status (SES) is associated with treatment outcomes of ALL childhood. Whether this factor is associated with outcomes in adults AML in a developing country is not known. We have studied the impact of the human development index (HDI) of the United Nations as a SES factor for treatment outcomes of adults with "de novo" AML. Among 124 consecutive patients retrospectively analyzed, 46 (37 %) died during induction, 66 reached complete remission (53%) and 46 (37%) received high dose Ara-C (Hidac) consolidation. Five years- overall survival (OS) and leukemia free survival (LFS) were 17% ±3% and 26%±6% respectively for all patients and 36%±7% and 30% ±7% respectively for those receiving Hidac. In multivariate analysis, the HDI lower than 0.661 was associated with lower probability to receive Hidac (p=0.001), a trend for higher mortality in remission induction (p=0.062) and a decreased LFS (p<0.0001), however it was not associated with outcomes for patients receiving Hidac. In conclusion, survival for patients who received Hidac consolidation is similar to those reported in developed countries, but results of overall outcomes are inferior, probably due to the influence of socio-economic factors before Hidac consolidation. Poor SES may be a factor associated with patient selection for intensive treatment and survival.

TREATMENT FOR ADULT ACUTE MYELOID LEUKEMIA IN DEVELOPING COUNTRIES: ASSOCIATION OF SOCIOECONOMIC FACTORS WITH OUTCOMES. EXPERIENCE OF A BRAZILIAN UNIVERSITY CENTER

Evandro M Fagundes ¹, Vanderson Rocha ², Ana Beatriz F Glória ¹, Nelma Cristina D Clementino ¹,
José S Quintão ¹, João Paulo O Guimarães ¹, Ênio Roberto P Pedroso ³, Marcos B Viana ¹.

Institution: Hospital das Clínicas – Federal University of Minas Gerais
Belo Horizonte - Brazil.

RUNNING TITLE:

Treatment of adult AML in developing countries

AFFILIATION OF THE AUTHORS:

- 1: Hematology Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil.
- 2: Hematopoietic Stem Cell Transplantation Unit, Hôpital Saint Louis, Paris – France
- 3: Internal Medicine Department, Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte – Brazil.

ADDRESS:

Evandro M Fagundes: Av. Alfredo Balena, 190, 10º andar, Belo Horizonte – MG, 30130 – 100
Brazil.

Telephone: 55 31 3274 6784

Telefax number: 55 31 3213 8533

Email: fagundes@hematologica.com.br

TRACT

economic status (SES) is associated with treatment outcomes of ALL childhood. Whether this is associated with outcomes in adults AML in a developing country is not known. We have studied the impact of the human development index (HDI) of the United Nations as a SES factor for treatment outcomes of adults with "de novo" AML. Among 124 consecutive patients retrospectively analyzed, 46 (37 %) died during induction, 66 reached complete remission (53%) and 46 (37%) received high dose Ara-C (Hidac) consolidation. Five years-overall survival (OS) and leukemia free survival (LFS) were $17\% \pm 3\%$ and $26\% \pm 6\%$ respectively for all patients and $36\% \pm 7\%$ and $30\% \pm 7\%$ respectively for those receiving Hidac. In multivariate analysis, the HDI lower than 0.660 was associated with lower probability to receive Hidac ($p=0.001$), a trend for higher mortality in remission induction ($p=0.062$) and a decreased LFS ($p<0.0001$), however it was not associated with outcomes in patients receiving Hidac. In conclusion, survival for patients who received Hidac consolidation is inferior to those reported in developed countries, but results of overall outcomes are inferior, probably due to the influence of socio-economic factors before Hidac consolidation. Poor SES may be a factor associated with patient selection for intensive treatment and survival.

Count: 200

WORDS:

AML, treatment outcomes, developing countries, socioeconomic status

INTRODUCTION

Acute myeloid leukemia (AML) is a curable disease for adult patients less than 60 years of age who are intensive treated with chemotherapy and/or stem cell transplantation after complete remission (CR) ¹. The CR rate, the overall survival (OS) and the leukemia free survival (LFS) at 5 years in Western European and North American prospective randomized clinical trials have ranged from 66% to 82%, 41% to 58% and 30% to 44% respectively ²⁻⁷. In developing countries, these figures have been 41% to 73%, 12% to 27% and 11% to 34% respectively, as reported by others and us ⁸⁻¹³. The mortality rate during the induction remission has ranged from 10% to 46% (median 29%) ⁸⁻¹³, while it has been less than 15% in developed nations ²⁻⁷. The reasons for the lower CR rate and survival in developing countries may be due to poor hospital facilities, health system inadequacy, poor socioeconomic background of patients and AML biological aspects.

Our group has previously reported that children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) and poor socioeconomic status (SES), have increased risk of relapse ¹⁴⁻¹⁷. However, there are no data concerning SES in the Adult AML setting. The objectives of this study are to analyze if the treatment outcomes, namely CR rate, mortality during induction (MR), OS and LFS are associated with SES.

PATIENTS AND METHODS

Social, geographic and economic considerations: Belo Horizonte (BH) is the capital of the state of Minas Gerais and the third biggest metropolitan region of Brazil, with a population of more than 3.0 million inhabitants ¹⁸. Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais, where the study was carried out, is a public institution and the major reference for hematological diseases for people living in BH and others cities of the Minas Gerais state.

The human development index (HDI) commissioned by the United Nations Organization (UN) is a summary composite index that measures a country's average achievements in three basic aspects of human development: longevity, knowledge, and a decent standard of living. Longevity is measured by life expectancy at birth; knowledge is measured by a combination of the adult literacy

and the combined primary, secondary, and tertiary gross enrolment ratio; and standard of living DP per capita (Purchasing Power Parity US\$) ¹⁹. According to HDI, the countries, states and may have low (HDI <0.500), intermediate (HDI 0.500 – 0.799) or high (HDI ≥0.800) vement in human development ¹⁹. Based on this index for the year 1991 we have classified all its included in this study according to the cities where they lived before the diagnosis of AML ²⁰.

Patients and disease: We examined the medical records of 167 consecutive adult patients with treated at Hospital das Clínicas of the Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, , from January 1990 to December 1997. Patients with 13 to 60 years old with untreated "de AML, who received Ara-C plus daunomycin for induction remission and Hidac for post sion therapy, were included. The diagnosis was confirmed by a bone marrow aspiration showing st 30% blast cells or by a bone marrow biopsy when appropriate. The blast morphology was d on the French-American-British (FAB) classification ²¹. No slide reviews were performed. ttype was analyzed when possible and were classified as favorable, t(8;21), t(15;17), and)/t(16;16)/del(16q); intermediate, normal, 11q23, +8, del(9q), del (7q), +21, +22, and other than classified as unfavorable; unfavorable, del(5q)-5, -7, 3q and complex abnormalities ²².

Induction: Induction remission consisted of continuous infusion of Ara-C 200mg/m²/day for 7 consecutive days plus daunomycin 45mg/m²/day in days 5, 6 and 7. For patients who did not ved CR after one course of chemotherapy, a second course was given between days 28 and 35 he end of the first course. CR was assessed by bone marrow examination on day 28 after each e of chemotherapy. After CR, patients received one additional course of Ara-C and daunomycin cal to that of induction phase. When the neutrophil counts were above 1.0 x 10⁹/L, platelets : 100.0 x 10⁹/L and the patients had recovered from toxicities, one single course of Hidac 3g/m² administered, (3-hour infusion every 12 hours) combined with daunomycin (45mg/m²/day for days). From 1990 to 1994, patients received 12 doses of Hidac for 6 days, adding to a total of 36g/m². This dose was reduced after 1994 to 8 doses of Hidac for 4 days, to a total dose of i², due to the clinical observation of high mortality in remission. No bone marrow study was

formed and no chemotherapy was allowed after Hidac. For patients with acute promyelocytic leukaemia (APL), all *trans* retinoic acid (ATRA) was available regularly after 1994. APL patients were treated with a modified APL 91 study²³ using ATRA plus Ara-C and daunomycin for induction and consolidation. ATRA, 45mg/m²/day, was given during induction remission until CR or day 90. No maintenance with methotrexate and 6-mercaptopurine was given. Stem cell transplantation was not offered for patients in first CR because facilities for this procedure were not available in our center until 1996. Both autologous and allogeneic transplantation were offered for patients in first relapse, second CR or beyond.

Supportive measures: The admission into the hospital was required for all patients until the hematological recovery. They were managed in standard multi-bed rooms or standard single rooms exclusively for patients with hematological diseases and without air-filtered facilities or water sterilization. No isolation precautions were taken. Quinolone prophylaxis was used up to 1994. All febrile patients received empiric antibiotic therapy when they presented fever, as defined elsewhere²⁴. From 1990 to 1994 the initial antibiotic therapy consisted of a combination of chloramphenicol (2g every 4 hours/day) plus amikacin (15mg/kg/day). After 1994, chloramphenicol was replaced by ceftazidime. If fever persisted or recurred on day 7, amphotericin B was added to the antibiotic scheme. Vancomycin was used when there were clinical or bacteriological signs of gram positive infections²⁴. The antibiotic and antifungal therapies were continued until neutrophil recovery was observed and the signs of infection had disappeared. Before chemotherapy, all patients received benzimidazole and thiabendazole. All patients had a short term non-cuffed, multi-lumen central venous catheter inserted. Platelet support, obtained from random donors, was provided when platelet count was below 20 x 10⁹/L and/or during active bleeding. Packed red cell transfusions were given to keep the level of hemoglobin around 10g/L. Glucocorticoid eye-drops were given to prevent cytarabine conjunctivitis during Hidac.

Criteria for responses: CR and relapse were defined according to the NCI-sponsored workshop²⁵. Death was defined as death of any cause before, during or after infusion of induction chemotherapy,

before discharge from the hospital irrespective of the status of bone marrow (hypoplasia or persistent leukemia). Patients who had the bone marrow evaluated before death and were in CR were analyzed as CR patients. Mortality during Hidac was defined as death of any cause during or after infusion of chemotherapy, before discharge from hospital. The OS was defined as the interval between diagnosis and death. The LFS was defined as the time between CR and relapse or death from any cause.

Statistical Analysis: The outcomes analyzed were: CR rate, MR, use of Hidac post remission, OS and LFS. The following variables were considered in the analysis: gender, age, FAB morphology, white blood cell at diagnosis (WBC), number of courses required to enter in CR, dosage of Hidac, and the HDI. The HDI was reported as a continuous variable using the median and the range, and also as a categorical variable divided in four categories according to the 1st, 2nd, 3rd and 4th quartile of its distribution (Table 1). Since patients classified in 2nd, 3rd and 4th quartile did not differ statistically among them regarding CR, MR, OS and LFS, they were grouped and compared with patients from the 1st quartile. The variables were evaluated using the Student's t, the Chi-square, Fisher's or Mann-Whitney tests. Survival curves were plotted following the Kaplan-Meier method and the differences between them were tested using the log-rank test. Potentially associated factors (p value ≤ 0.10) were tested by multiple regression analysis using Cox proportional hazard model or logistic regression. Statistical analyses were carried out using SPSS for Windows 10.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL). The last patient was admitted to the study in December 1997, the last follow-up for living patients was in February 2004 and the final analysis was done in March 2004.

Ethic Aspects: This study was conducted in accordance with Good Clinical Practice and the Declaration of Helsinki and following local ethics committee approval

RESULTS

Patients with AML treated in the Institution: Of 167 patients, 43 were excluded (27 because they were over 60 or had secondary leukemia; 7 because they received other induction regimen due to

the co-morbidities and; 9 patients because incomplete data of induction). One hundred and twenty patients were analyzed. Their characteristics are listed in Table 1.

Complete remission and mortality during induction: The treatment outcomes are shown in Table 1. Three patients died before receiving any chemotherapy and eight died while were receiving only A therapy for APL. Their median survival was 5 days (range 1 to 11). They were analyzed for treatment outcomes because our intention to treat them. Fifty patients reached CR after the first course of induction chemotherapy and 16 after the second. In univariate analysis the CR rate was associated with FAB morphology M2 or M3 ($p=0.003$) and age lower than 30 years ($p=0.01$). Thirty-three patients (31%) died during the first course of induction, 5 (4%) during the second and 3 (2%) at the beginning chemotherapy. The median survival for these 46 patients who die before or during induction was 10.5 days (range, 1 – 82). The causes of death were: non proved infection in 27 patients, severe hemorrhage in 10, leukostasis and other organ dysfunctions in 5 and ATRA syndrome in 4. In univariate analysis, MR was associated with morphology FAB M3 ($p=0.048$). There was a trend for higher mortality for patients with age higher than 30 years ($p=0.059$) and for those living in cities with HDI lower than 0.660 ($p=0.053$) which represents the 1st quartile of HDI distribution. The multivariate analyses for CR and MR are shown in Table 3.

Patients receiving Hidac for post remission therapy: Of 66 patients who reached CR, 46 patients completed the scheduled treatment of post remission Hidac. Their pretreatment characteristics are shown in Table 1. A summary of the results is shown in Table 2. The reasons for not giving Hidac were: 5 deaths in CR, 5 early relapses (less than 3 months after CR), 5 late relapses due to delayed hematological recovery after induction toxicity and 5 clinical decisions to treat patients with less intensive therapy. The patients who received Hidac differed significantly in univariate from the entire population of 24 patients regarding HDI lower than 0.660 ($p=0.0001$), age lower than 30 years ($p=0.005$) and morphology FAB M2 or M3 ($p=0.019$). The multivariate analysis is shown in Table 3.

Of 46 patients receiving Hidac, 14 received the total dosage of 36g/m^2 and 32 received 18g/m^2 . Eight of the 46 patients (17.5%) died in CR during the aplasia phase of Hidac before being discharged from the hospital, 5 of 14 (36%) from Hidac 36g/m^2 group and 3 of 32 (9%) from Hidac

severe co-morbidities and; 9 patients because incomplete data of induction). *One hundred and twenty four patients were analyzed. Their characteristics are listed in Table 1.*

Complete remission and mortality during induction: The treatment outcomes are shown in Table 2. Three patients died before receiving any chemotherapy and eight died while were receiving only ATRA therapy for APL. *Their median survival was 5 days (range 1 to 11). They were analyzed for treatment outcomes because our intention to treat them. Fifty patients reached CR after the first course of induction chemotherapy and 16 after the second. In univariate analysis the CR rate was associated with FAB morphology M2 or M3 (p=0.003) and age lower than 30 years (p=0.01). Thirty-eight patients (31%) died during the first course of induction, 5 (4%) during the second and 3 (2%) before beginning chemotherapy. The median survival for these 46 patients who die before or during induction was 10.5 days (range, 1 – 82). The causes of death were: non proved infection in 27 patients, severe hemorrhage in 10, leukostasis and other organ dysfunctions in 5 and ATRA syndrome in 4. In univariate analysis, MR was associated with morphology FAB M3 (p=0.048). There also was a trend for higher mortality for patients with age higher than 30 years (p=0.059) and for those living in cities with HDI lower than 0.660 (p=0.053) which represents the 1st quartile of HDI distribution. The multivariate analyses for CR and MR are shown in Table 3.*

Patients receiving Hidac for post remission therapy: Of 66 patients who reached CR, 46 patients completed the scheduled treatment of post remission Hidac. Their pretreatment characteristics are shown in Table 1. A summary of the results is shown in Table 2. The reasons for not giving Hidac were: 5 deaths in CR, 5 early relapses (less than 3 months after CR), 5 late relapses due to delayed clinical recovery after induction toxicity and 5 clinical decisions to treat patients with less intensive therapy. The patients who received Hidac differed significantly in univariate from the entire population of 124 patients regarding HDI lower than 0.660 (p=0.0001), age lower than 30 years (p=0.005) and morphology FAB M2 or M3 (p=0.019). The multivariate analysis is shown in Table 3.

Of 46 patients receiving Hidac, 14 received the total dosage of 36g/m² and 32 received 24g/m². Eight of the 46 patients (17.5%) died in CR during the aplasia phase of Hidac before discharge from the hospital, 5 of 14 (36%) from Hidac 36g/m² group and 3 of 32 (9%) from Hidac

24g/m² group (p=0.044). The causes of death were bacterial infection in 4 patients, fungal infection in 3 and cerebral hemorrhage in one.

Overall survival: The OS at 5 years and the median survival for all 124 patients and for those 46 who received Hidac are shown in Table 2. The survival curves are shown in Figure 1 and 2. In univariate analysis, use of Hidac (p=0.0000), HDI lower than 0.660 (p=0.0003), morphology FAB M2 or M3 (p=0.009) and age lower than 30 years (p=0.023) were associated with OS for the 124 patients. The multivariate analysis is shown in Table 3 and the OS curve according to HDI is shown in Figure 3. The OS and the median survival for the 66 patients who reached CR were 30.3% ± 6% and 14.5 months, respectively. The HDI lower than 0.660 (p=0.001) and the use of Hidac (p=0.04) were the factors associated with OS for these 66 patients in multivariate analysis. For the 46 patients who received Hidac only the WBC at diagnosis lower than 35 x 10⁹/L (p=0.038) was associated with OS. The morphology FAB M3, the dosage of Hidac and the HDI were not (p=0.60, p=0.86 and p=0.81, respectively).

Relapse and leukemia free survival: The LFS at 5 year and the median LFS for all patients in CR and for those who received Hidac are in Table 2. The use of Hidac (p=0.0008), HDI lower than 0.660 (p=0.0001) and the WBC lower than 35.0 x 10⁹/L (p=0.02) were the factors associated with LFS for all patients in CR in univariate analysis. The multivariate analysis is shown in Table 3. The LFS curve according to HDI is shown in Figure 3. Of 46 patients receiving Hidac, 24 (52%) relapsed and their LFS curve is shown in Figure 2. The time for relapse ranged from 3.8 months to 85.7 months (median 10.4 months). Two patients relapsed after 36 months and 12 patients are alive in first CR. For these patients, only the WBC lower than 35 x 10⁹/L (p=0.007) was associated with LFS. The dosage of Hidac, the HDI and the morphology FAB M3 were not (p=0.57, p=0.87 and p=0.88, respectively).

Stem Cell Transplantation: Nine patients underwent stem cell transplantation, eight from an HLA-identical sibling in first relapse or beyond and one an autologous transplantation in first relapse. Four patients died of recurrent leukemia, four patients died of transplant-related toxicity and one patient remains alive in second CR.

DISCUSSION

This retrospective study showed that the CR rate, survival and LFS for adult AML patients treated in a Brazilian University Center seem to be inferior to those reported by multicenter prospective trials from Western Europe and North America. The main reason for these inferior results may be the high mortality rate observed before or during induction remission. The patients who reach CR and received one course of Hidac for post remission therapy had similar probabilities of OS and LFS as patients treated in those countries. However, only 37% of the patients received a potentially curative therapy, which contrasts with 47% to 61% reported in those studies^{2-5,7}. A poor SES may be associated with selection of patients for intensive post remission therapy and survival.

We have previously reported that socio-economic status is associated with poor results in children with ALL¹⁴⁻¹⁷. In these studies, undernourished children had a relapse rate 8.2 times greater than nourished children¹⁵; low socio-economic status, defined as single index including poor housing conditions, low *per capita* income and energy consumption, was associated with both a risk 2.51 higher of relapse¹⁶ and the presence of T-immunophenotype¹⁷. Furthermore, non-compliance with the treatment may be an important factor associated with increase relapse¹⁴. Other indicators of socio-economic status that have been used in pediatric ALL studies include father's occupation, family income, hospital pay code, parental educational level, factors associated with the area where the patients live or are treated (private versus public)¹⁴. We were not able to collect data regarding the socioeconomic factors mentioned above and then we used the HDI as an indicator for SES. The HDI lower than 0.660 was associated with lower probability to receive Hidac, poor LFS, poor OS for patients in CR and also with trend for higher mortality during induction. However, for patients receiving Hidac the HDI was not associated with OS and LFS. This finding suggests that the HDI may be an important factor in patient selection for intensive treatment. However, the HDI may not be the best factor to evaluate the socio-economic aspects in this setting, since it does not allow analyzing patients with poor socio-economic status but living in cities with high HDI and vice-versa.

A Brazilian study has shown that for 109 AML adult patients treated from 1980 to 1993, 41 patients (38%) did not receive any chemotherapy because of their poor clinical condition. The median survival for this group was only 4 days. The mean time between onset of symptoms and diagnosis was 52 days compared to 35 days for the group of patients that were effectively treated. The authors have speculated that their findings could be consequence of the Brazilian health care system inadequacy⁸. Their findings may be in accordance with the median survival for patients who died before or during induction in the present study, which was only 10.5 days.

The effect of the treatment center, as reported in stem cell transplantation setting²⁶, could have explained our results as well since infections control and blood support could be better. The median LFS observed for the 38 patients who did not die during Hidac does not support the hypothesis that there are significant AML biological differences among Brazilian and European or North American patients; besides the high incidence of APL in Latin people as already reported²⁷. We observed a high incidence of APL in this population of patients and morphology FAB M3 was associated with higher mortality rate during induction. Particularly for these patients, hospital facilities, namely blood banking, could have had an important impact. The treatment delivered for APL patients was not "the most appropriate" and the survival could have been improved with maintenance therapy and less intensive cytarabine consolidation.

The small number of patients and the lack of karyotype information for half of them were the main confounders of this study although the number of patients has been similar to those reported in other studies performed in Brazil and other developing countries^{8-13, 28}. Far from undermining the validity of these studies, the small number of patients should be considered as an urgent request for financial and logistic support to the organization of cooperative study groups in developing countries. A Brazilian National Registry for AML patients has been recently launched.

In conclusion, the chances of prolonged survival for patients younger than 60, with "de novo" AML, who were able to complete treatment with intensive post remission chemotherapy, seem to be close to those reported for patients living in developed countries. The great challenges in Brazil and other developing countries are to increase the number of patients who ultimately receive intensive

post remission therapy and to decrease the mortality rate related to this treatment. Prospective studies addressing socio-economic aspects for AML patients should be done.

REFERENCES

1. Lowenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-62.
2. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei III E: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Eng J Med* 1994; 331: 896-903.
3. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Carona F, Hayat M, Stryckmann P, Rotoli B, Leoni P, Peetermann ME, Dadenne M, Vegna ML, Petti MG, Solbu G, Suci S: Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-23.
4. Harousseau JL, Cahn JY, Pigno B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurloup P, Herve P: Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997; 90: 2978-86.
5. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, Lazarus HM, Rowe JM, Paietta E, Willman C, Hurd DD, Bennett JM, Blume KG, Head DR, Wiernik PH: Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998; 339: 1649-56.
6. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, Hann IM, Rees JK, Gray RG, Wheatley K For the UK Medical Research Council Adult and Children's leukaemia Working Parties: Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998; 351: 700-8.
7. Büchner T, Hiddemann W, Wörmann B, Löffler H, Gassmann W, Haferlach T, Fonatsch C, Haase D, Schoch C, Hossfeld D, Lengfelder E, Aul C, Heyll A, Maschmeyer G, Ludwig W.-D, Sauerland MC, Heinecke A: Double Induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard-dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999; 93: 4116-24.
8. Pulcheri W, Spector N, Nucci M, Morais JCO, Pimenta G, Oliveira HP. The treatment of acute myeloid leukemia in Brazil: progress and obstacles. *Haematologica* 1995; 80:130-5.

9. Fagundes EM, Rocha VG, Azevedo WM, Clementino NCD, Quintão JS, Ferraz MHC, Viana MB. Leucemia mielóide aguda do adulto: análise retrospectiva de 99 casos. *Rev Bras Hematol Hemoter* 1995; 7: 33-9.
10. Pagnano KBB, Traina F, Takahashi T, Oliveira GB, Rossini MS, Lorand-Metze I, Vigorito AC, Miranda ECM, Souza CA. Conventional chemotherapy for acute myeloid leukemia: a Brazilian experience. *São Paulo Medical Journal* 2000; 118:173-8.
11. Bittencourt R, Fogliato L, Daudt L, Bittencourt HNS, Friederich JR, Fernandes F, Onsten T, Fássina K, Rocha LK, Moreno F, Silva G, Cruz MS, Garcia RG, Wasnievski JC, Silla LMR. Leucemia mielóide aguda: perfil de duas décadas do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas de Porto Alegre – RS. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2003; 25:15-22.
12. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano De La Vega A, Labardini-Mendez J. Long-term treatment and prognostic factors in adult acute myeloblastic leukemia. Experience of the INNSZ group Puebla-Monterrey-Mexico. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 215-22.
13. Kakepoto GN, Burney IA, Zaki S, Adil SN, Khurshid M. Long-term outcomes of acute myeloid leukemia in adults in Pakistan. *J Pak Med Assoc* 2002; 52: 482-6.
14. Viana MA, 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.
15. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, De Carvalho RI, De Bastos M, Colosimo EA, Silvestrini WS. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child*. 1994; 71:304-10.
16. Viana MB, Fernandes RA, De Carvalho RI, Murao M. Low socioeconomic status is a strong independent predictor of relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer Suppl*. 1998; 11: 56-61.
17. Paes CA, Viana MB, Freire RV, Martins-Filho OA, Taboada DC, Rocha VG. Direct association of socio-economic status with T-cell acute lymphoblastic leukaemia in children. *Leuk Res*. 2003; 27:789-94.
18. IBGE - Instituto Brasileiro de Estatística. Available from: <<http://www.ibge.gov.br>>. Assessed: March, 27th, 2004.
19. Human Development Reports. Available from: <<http://www.undp.org/hdr2003/>>. Assessed: March, 27th, 2004.
20. Human Development Reports. Available from URL: <<http://www.pnud.org.br/index>>. Assessed: March 27th, 2004.

21. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, And Sultan C: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *An Intern Med* 1985; 103: 626-9.
22. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, Wheatley K, Burnett AK, Goldstone AH. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML 11 trial. *Blood* 2001; 98: 1312-20.
23. Fenaux P, Le Deley MC, Castaigne S, Archimbaud E, Chomienne C, Link H, Guerci A, Duarte M, Daniel MT, Bowen D. Effect of all transretinoic acid in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. Results of a multicenter randomized trial. European APL 91 Group. *Blood* 1993; 82: 3241-9.
24. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, Brown AE, Edwards JE, Feld R, Pizzo P, Rolston KVL, Shenep JL, Young LS. From the Infectious Diseases Society of America guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161: 381-96.
25. Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, Schiffer CA, Bennett JM, Bloomfield CD, Brunning R, Gale RP, Grever MR, Keating MJ. Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990; 8:813-9.
26. Frassoni F, Labopin M, Powles R, Mary JY, Arcese W, Bacigalupo A, Bunjes D, Gluckman E, Ruutu T, Schaefer UW, Sierra J, Vernant JP, Willemze R, De Witte T, Gorin NC. Effect of centre on outcome of bone-marrow transplantation for acute myeloid leukaemia. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 2000; 355:1393-8.
27. Douer D, Preston-Martin S, Chang E, Nichols PW, Watkins KJ, Levine AM. High frequency of acute promyelocytic leukemia among Latinos with acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87:308-13.
28. Rego MFN, Pinheiro GS, Metze K, Lorand-Metze I. Acute leukemias in Piauí: comparison with features observed in other regions of Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2003; 36: 331-7.

Table 1: Pretreatment and treatment characteristics of adult AML patients treated at the Hospital das Clínicas – Federal University of Minas Gerais

	Entire group	Patients receiving Hidac	P value
N° of patients, n (%)	124 (100%)	46 (37%)	
Gender (male / female)	61/63	25/21	
Age, years, median (range)	30.7 (13.1-60)	24.5 (13.1 – 53.4)	0.001
HDI, median (range)	0.710 (0.529 - 0.805)	0.730 (0.529 –0.791)	0.034
HDI quartile distribution			
1 st quartile, median (range)	0.611 (0.529 – 0.660)	0.672 (0.529 -0.688)	
2 nd quartile, median (range)	0.694 (0.669 - 0.710)	0.696 (0.688 – 0.730)	
3 rd quartile, median (range)	0.739 (0.710 – 0.791)	0.791 (0.730 – 0.791)	
4 th quartile, median (range)	0.791 (0.791 - 0.805)	0.791 (0.791 - 0.791)	
FAB			
M1	15	7	
M2	37	17	
M3	38	14	
M4	17	6	
M5	5	1	
M6	5		
M7	3		
Not classified	4	1	
Karyotype			
Performed	61	23	
Favorable	16	8	
Intermediate	25	10	
Unfavorable	8	3	
WBC, x10 ⁹ , median (range)	19.9 (0.5 – 289.2)	14.0 (0.5 – 289.2)	
Induction therapy			
No treatment	3	0	
ATRA	8	0	
ATRA+Ara-C+Daunomycin	14	6	
Ara-C+Daunomycin	99	40	

Abbreviations: HDI - Human development index; FAB - French-American-British morphological classification, WBC - white blood count at diagnosis; ATRA - All trans retinoic acid

Table 2: Treatment outcomes for all 124 AML adult patients and for those 46 who received Hidac consolidation

	All 124 patients	46 patients receiving Hidac
Complete remission, n (%)	66 (53%)	46 (100%)
Mortality during induction, n (%)	46 (37%)	-
Refractory disease, n (%)	12 (9.7%)	-
Relapse, n (%)	36 (54.5%)	26 (52%)
Death in remission, n (%)	15 (23%)	8 (17.5%)
Patients alive in first CR, n (%)	15 (23%)	12 (26%)
Total of patients alive, n (%)	18 (14.5%)	16 (35%)
Probability of OS at 5 years (%)	17 ± 3	36 ± 7
Median OS, months	3.5	26
Probability of LFS at 5 years (%)	26 ± 6	30 ± 7
Median LFS, months	11	12

Abbreviations : Hidac – high dose Ara-C ; CR – complete remission ; OS – overall survival ; LFS – leukemia free survival

Table 3: Multivariate analyses for treatment outcomes

	P value	Relative Risk*	95% IC
Complete Remission			
FAB M2 or M3	0.012	2.784	1.254 – 6.184
Age lower than 30 years	0.069	2.045	0.945 – 4.426
HDI lower than 0.660	0.147	0.523	0.217 – 1.257
Mortality rate during induction			
FAB M3	0.020	2.769	1.177 – 6.517
Age < 30 years	0.027	0.396	0.174 – 0.900
HDI < 0.660	0.062	2.276	0.961 – 5.391
Use of Hidac			
FAB M2 or M3	0.030	2.651	1.101 – 6.385
Age < 30years	0.022	2.652	1.152 – 6.107
HDI < 0.660	0.001	0.130	0.040 – 0.428
Overall Survival			
Age < 30 years	0.600	0.893	0.588 – 1.361
FAB M2 or M3	0.303	1.256	0.814 – 1.939
WBC < 35.0 x 10 ⁹ /L	0.489	0.867	0.579 – 1.261
HDI < 0.660	0.102	1.472	0.926 – 2.340
Hidac	<0.0001	0.188	0.114 – 0.308
Leukemia free survival			
WBC < 35.0 x 10 ⁹ /L	0.010	0.412	0.210 – 0.808
HDI < 0.660	<0.0001	3.659	1.771 – 7.559
Hidac	0.074	0.551	0.287 – 1.059

Footnote * Odds ratio in a logistic regression for complete remission, mortality rate during induction and use of Hidac and Hazard ratio in a Cox proportional hazard model for overall survival and leukemia free survival
 Abbreviations: IC: interval of confidence; FAB – French – American – British morphological classification; HDI – Human development index; Hidac – high dose of Ara-C; WBC – white blood count at diagnosis.

Figure 1: Overall survival for all 124 patients.

Figure 1

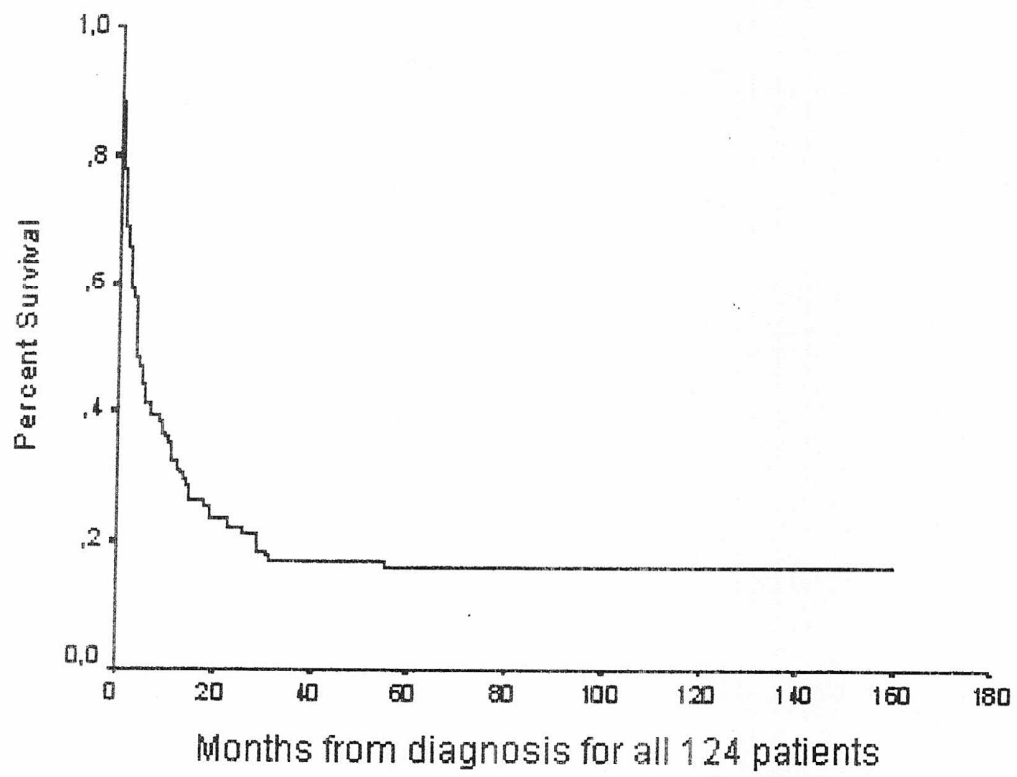


Figure 2: Overall survival and Leukemia free survival for 46 patients who received Hidac post mission.

Figure 2

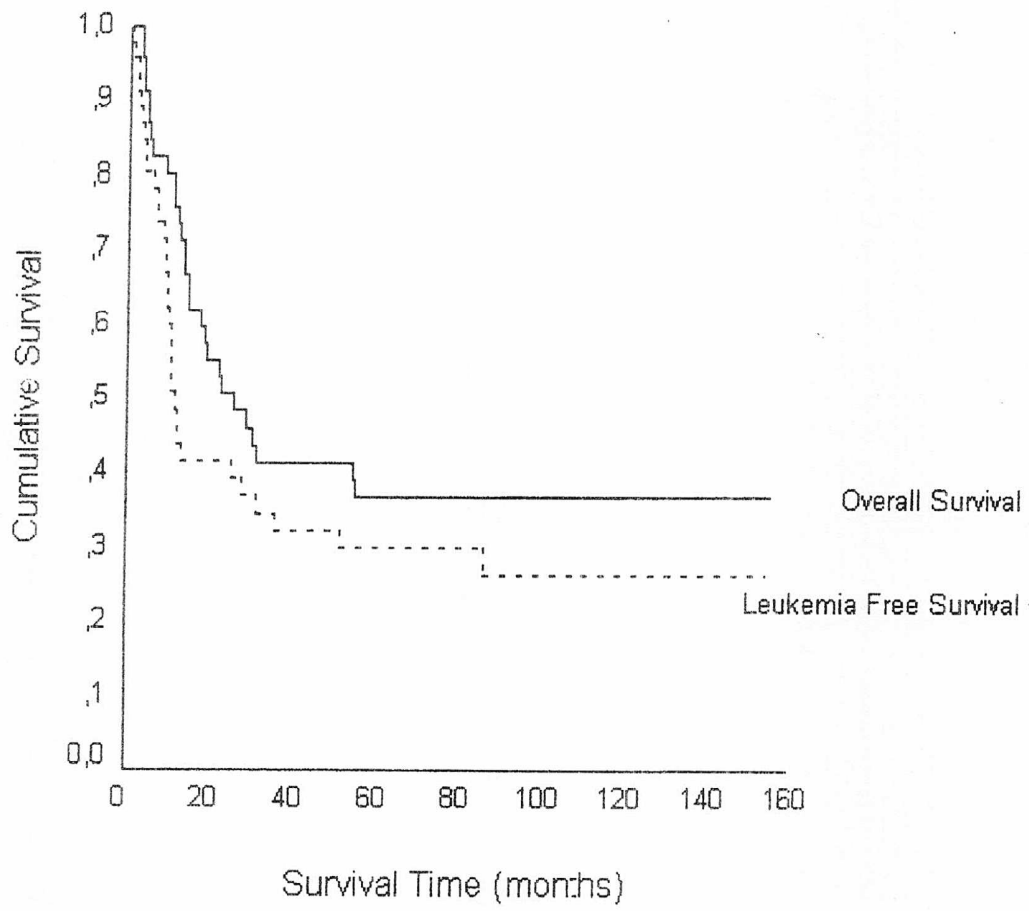


Figure 3: Overall Survival and Leukemia Free Survival according to HDI quartile distribution: 1st quartile versus 2nd, 3rd and 4th. A)- Overall survival for the entire group (n=124). B) – overall survival for patients receiving Hidac post remission therapy (n=46). C) - Leukemia free survival for patients in CR (n=66).

Figure 3A)

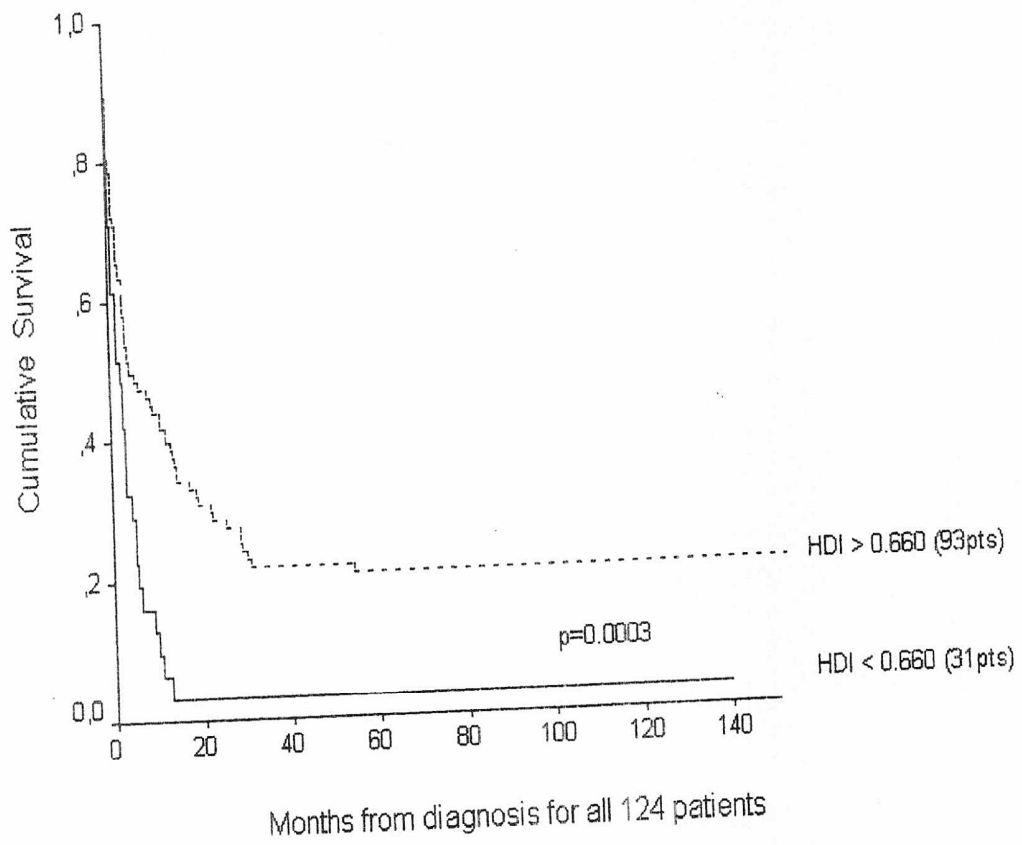


Figure 3 B)

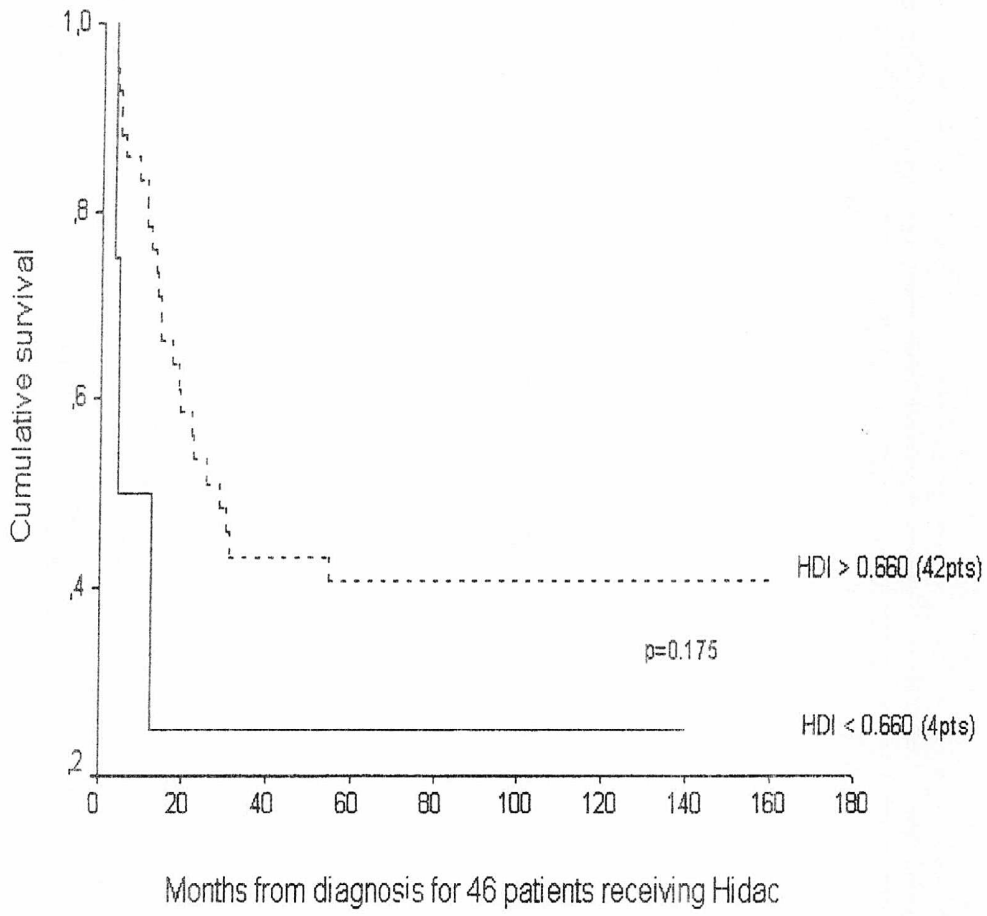
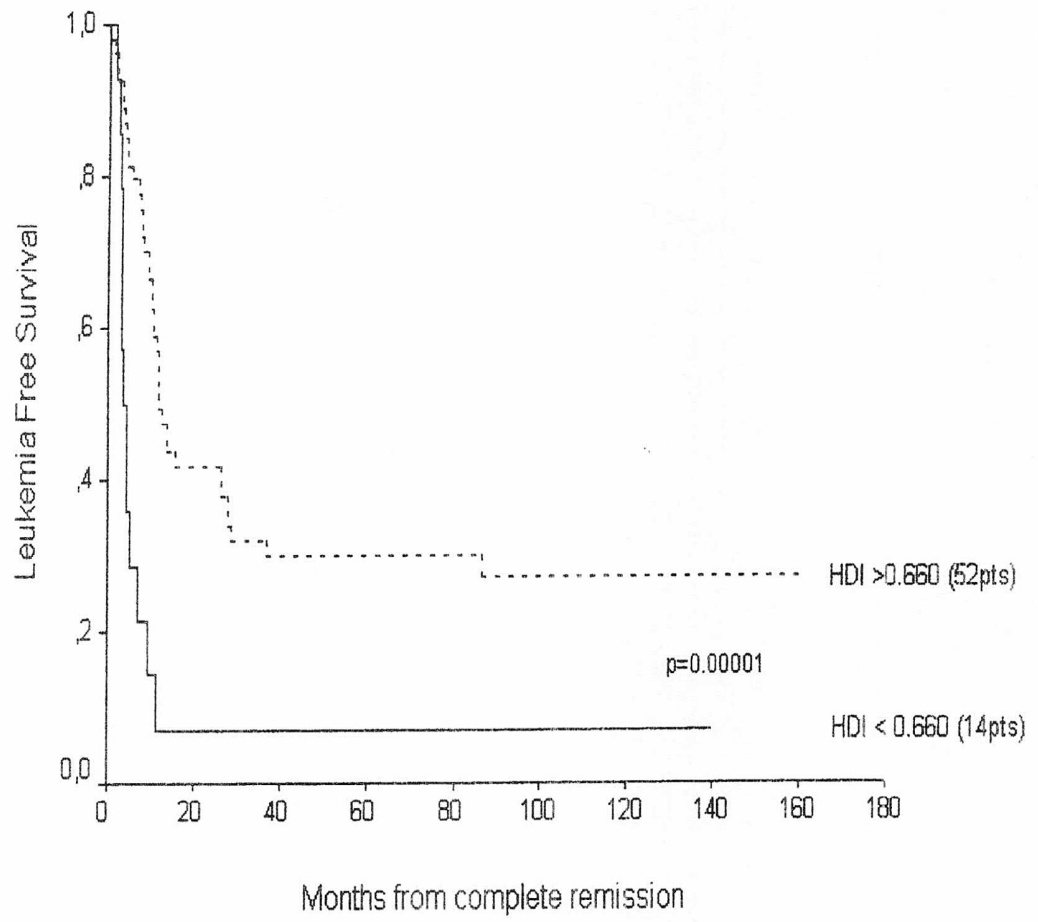


Figure 3 C)



*Aspectos éticos e
Termo de consentimento*

Parecer n.º ETIC 175/03**Interessado: Prof. Dr. Evandro Maranhão Fagundes**
Departamento de Clínica Médica – FM/UFMG**Voto:**

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 09 de julho de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Leucemia Mielóide aguda do adulto: Resultado do acompanhamento a longo prazo de uma instituição brasileira** » bem como o seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo.

De HE, 19-9-2003

Jean Pinto

y/

Prof. Dr. Dirceu Bartolomeu Greco
Presidente do COEP



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Serviço de Hematologia

Termo de consentimento livre e esclarecido

Eu

portador de leucemia mielóide aguda (LMA), fui devidamente informado pelo médico pesquisador que a minha doença é uma neoplasia (câncer) que se origina nas células primitivas do sangue (medula óssea) e que apresenta alto índice de letalidade. Fui informado ainda que o tratamento inicial da doença é feito com quimioterapia sistêmica, aplicada por via endovenosa. A quimioterapia usada no Hospital das Clínicas – UFMG é o tratamento padrão utilizado em muitos centros de tratamento no Brasil e no exterior, e consiste da associação de citosina arabinosídeo (ara-c) e daunorrubicina (dauno). Estou ciente que para que o tratamento se complete são necessários no mínimo 3 ciclos de quimioterapia, sendo que dependendo dos resultados poderei receber 4 ciclos. Também estou consciente que a quimioterapia embora possa controlar minha doença, também pode trazer complicações graves como infecções e hemorragias relacionadas com a fase de aplasia medular (período no qual a quimioterapia diminui as minhas células sanguíneas a valores muito baixos). Foi me esclarecido ainda que tratamento não é garantia de “cura” e que a doença poderá voltar (recidiva) mesmo após completar todos os ciclos de quimioterapia.

Fui informado pelo médico pesquisador sobre a proposta deste projeto de pesquisa intitulado " **Tratamento da leucemia mielóide aguda no adulto: resultados do acompanhamento a longo prazo de uma instituição brasileira**", que consiste de uma revisão dos prontuários médicos arquivados no Hospital das Clínicas – UFMG. Esta revisão analisará os dados referentes aos pacientes adultos portadores de LMA, que tenham recebido o tratamento completo com 3 ou 4 ciclos de quimioterapia, incluindo um ciclo com altas doses de ara-c. Os objetivos deste projeto são: 1- Estudar se os resultados obtidos no Hospital das Clínicas – UFMG (sobrevida global e sobrevida livre da doença) são semelhantes aos resultados obtidos em países desenvolvidos; 2- Comparar os resultados (citados acima) com 8 doses de ara-c versus 12 doses de ara-c, utilizadas no último ciclo de quimioterapia.

Eu autorizo o médico pesquisador a incluir meu nome neste estudo científico e consinto em participar dele, autorizando o pesquisador a incluir dados clínicos e laboratoriais obtidos do prontuário médico, para análise e avaliação dos resultados de tratamento da minha doença. Fui informado para isto, que todas as avaliações serão feitas respeitando-se o segredo profissional e a proteção dos dados pessoais. Em nenhum momento o meu nome será divulgado no estudo.

Reconheço que fui devidamente informado que não ocorrerão mudanças no tratamento e acompanhamento já instituídos e que a minha permissão para participar no projeto poderá ser retirada a qualquer momento, sem que haja qualquer penalidade.

LOCAL: _____

DATA: ____ / ____ / ____

PACIENTE: _____

MÉDICO ASSISTENTE: _____

MÉDICO PESQUISADOR: _____

Pesquisadores responsáveis: Dr. Evandro Maranhão Fagundes e Prof. Dr. Ênio Roberto Pietra Pedrosa.

Fones para contato: 3248 9397/ 3274 6784 /9977 4500

BANCO DE DADOS

Variáveis do Banco de Dados

ID	Número de identificação dos pacientes
SEX	1=masculino, 2=feminino.
FAB	morfologia FAB. 1=M1, 2=M2, 3=M3, 4=M4, 5=M5, 6=M6, 9=não classificado.
WBC	Número de leucócitos no momento do diagnóstico.
CARI	0=não realizado, 1=normal, 2=(8;21), 3=(15;17), 4=i(16), 5=anormalidades de risco intermediário, 6= anormalidades de alto risco, 9=sem metáfases.
HDI	Índice de desenvolvimento humano de 1991
Idade	Idade em anos
RC	Remissão completa. 0=sem remissão, 1=remissão no 1º ciclo, 2=RC no 2º ciclo
OBI	Óbito na indução. 0=antes do tratamento, 1=no 1º ciclo, 2= no 2º ciclo, 3=vivo
Hidac	Altas doses de Ara-C. 0=não fez, 2=<3g/m2, 3=3g/m2.
Sglo	Sobrevida global em meses.
SRC	Sobrevida em remissão completa em meses.
Censglo	Censura de sobrevida global. 0=censurado, 1=óbito.
CSLD	Censura de sobrevida em remissão completa. 0=censurado, 1=recidiva ou óbito.

id	sex	fab	wbc	cari	hdi	idade	rc	obi	hidac	sglo	src	csglo	csid
1	1	2	5	46300	9,694	19,5	0	3	0	3,4	.	1	.
2	2	1	2	43200	9,791	29,1	2	3	2	8,4	6,9	1	1
3	3	1	2	6900	9,726	23,0	1	3	3	17,6	17,6	0	0
4	4	1	2	93500	9,540	36,9	0	3	0	1,7	.	1	.
5	5	2	2	203100	9,603	22,7	1	3	0	5,3	3,0	1	1
6	6	2	2	160100	9,578	26,9	1	3	0	3,1	1,7	1	1
7	7	2	2	6500	9,694	20,0	1	3	3	13,7	12,8	1	1
8	8	2	3	7760	9,743	20,4	1	3	2	160	160	0	0
9	9	1	3	1400	9,791	16,6	1	3	3	160	160	0	0
10	10	2	3	17900	0,696	30,1	1	3	3	160	27,9	0	1
11	11	2	3	15000	9,660	31,7	0	1	0	,3	.	1	.
12	12	1	3	81400	9,695	23,3	1	3	2	28,9	26,4	1	1
13	13	1	1	110000	9,791	19,7	1	3	3	3,6	3,6	1	1
14	14	1	2	143000	9,632	26,4	1	3	0	6,4	3,6	1	1
15	15	2	3	1800	9,631	48,2	0	1	0	,2	.	1	.
16	16	2	2	21000	9,791	38,0	2	3	3	153	153	0	0
17	17	2	1	71200	9,631	33,6	1	3	0	10,6	9,6	1	1
18	18	1	6	30000	9,791	59,9	0	1	0	,5	.	1	.
19	19	1	1	1420	9,598	16,1	0	1	0	1,7	.	1	.
20	20	1	2	700	9,791	42,6	0	1	0	1,2	.	1	.
21	21	2	3	500	9,675	35,6	2	3	3	8,9	8,0	1	1
22	22	1	2	29200	9,631	41,9	0	1	0	,5	.	1	.
23	23	2	9	174000	9,791	42,5	1	3	0	9,6	9,5	1	1
24	24	2	3	18200	9,791	28,6	0	1	0	,2	.	1	.
25	25	2	7	800	9,697	32,0	0	3	0	3,8	.	1	.

	id	sex	fab	wbc	cari	hdi	idade	rc	obi	hidac	sglo	src	csglo	csld
26	26	2	2	31400	9	,615	29,4	1	3	3	140	140	0	0
27	27	1	7	35000	9	,717	17,8	0	3	0	3,5	.	1	.
28	28	2	3	2700	3	,791	33,1	0	1	0	,3	.	1	.
29	29	2	9	127600	0	,710	33,9	0	2	0	1,3	.	1	.
30	30	2	4	90000	1	,615	47,7	2	3	0	2,9	2,9	1	1
31	31	2	3	11800	9	,529	18,2	1	3	3	4,4	4,4	1	1
32	32	1	4	38400	9	,791	41,8	0	1	0	,1	.	1	.
33	33	1	3	7000	0	,730	22,7	0	1	0	,8	.	1	.
34	34	2	6	41400	9	,677	21,2	0	1	0	1,1	.	1	.
35	35	2	2	52900	9	,628	60,0	0	1	0	,8	.	1	.
36	36	1	9	20100	9	,769	31,0	0	1	0	,2	.	1	.
37	37	2	2	5300	9	,674	17,4	1	3	3	133	133	0	0
38	38	2	5	7100	9	,791	49,7	0	3	0	3,2	.	1	.
39	39	1	4	18200	9	,798	40,1	1	3	2	28,8	27,8	1	1
40	40	2	2	97000	9	,791	22,2	1	3	3	4,4	4,4	1	1
41	41	2	1	35800	9	,745	54,0	0	1	0	1,3	.	1	.
42	42	1	2	.	9	,791	21,2	1	3	3	4,4	4,4	1	1
43	43	2	3	49000	0	,555	16,0	0	0	0	,0	.	1	.
44	44	2	3	5300	0	,534	35,0	0	1	0	,9	.	1	.
45	45	2	9	2700	9	,798	36,0	0	1	0	,2	.	1	.
46	46	2	3	15600	9	,710	46,1	1	3	0	128	128	0	0
47	47	1	2	3200	5	,791	35,8	2	3	3	126	126	0	0
48	48	1	3	55200	9	,805	22,6	0	1	0	,1	.	1	.
49	49	2	3	5200	9	,688	24,5	1	3	3	125	125	0	0
50	50	1	3	1100	3	,761	20,5	2	3	3	5,7	5,7	1	1

id	sex	fab	wbc	cari	hdi	idade	rc	obi	hidac	sglo	src	csglo	csid
51	1	4	8100	9	,763	28,1	0	1	0	,7	.	.	1
52	2	2	3700	6	,623	39,5	2	3	0	8,9	6,9	1	1
53	1	3	1500	9	,669	41,4	0	1	0	12,2	.	.	1
54	2	3	16000	0	,539	27,2	1	3	0	2,3	2,3	1	1
55	1	3	10000	0	,709	26,6	0	1	0	,2	.	.	1
56	1	2	.	9	,694	27,3	1	3	3	119	119	0	0
57	2	4	41800	5	,791	15,0	0	2	0	2,0	.	.	1
58	1	4	140000	4	,791	32,5	1	3	3	73,5	10,5	0	1
59	1	3	111200	1	,730	22,1	1	3	3	28,6	11,7	1	1
60	2	2	61900	6	,698	31,2	0	2	0	1,3	.	.	1
61	1	2	100600	9	,568	25,6	0	1	0	,2	.	.	1
62	1	6	43100	9	,735	58,9	0	3	0	3,5	.	.	1
63	1	2	289200	1	,791	30,4	1	3	3	14,5	8,4	1	1
64	2	2	34800	2	,791	21,2	1	3	3	54,8	37,1	1	1
65	1	3	1600	3	,611	29,3	0	1	0	,4	.	.	1
66	1	3	800	9	,630	39,8	0	1	0	,8	.	.	1
67	1	2	128800	9	,791	17,1	0	2	0	2,0	.	.	1
68	1	6	1200	4	,704	44,3	0	3	0	2,4	.	.	1
69	1	2	10600	9	,791	37,5	1	3	3	22,5	11,5	1	1
70	1	5	40500	9	,711	29,5	1	3	3	22,1	11,8	1	1
71	1	3	4500	9	,669	19,9	2	3	3	19,1	15,6	1	1
72	1	4	180000	1	,791	22,3	1	3	3	3,2	3,2	1	1
73	2	1	10900	9	,579	29,0	0	1	0	9,7	.	.	1
74	1	5	91700	1	,791	38,0	0	3	0	3,2	.	.	1
75	1	3	11200	3	,651	26,6	0	1	0	,1	.	.	1

id	sex	fab	wbc	cari	hdi	idade	rc	obi	hidac	sglo	src	csglo	csld
76	1	2	5100	9	,737	18,5	1	3	3	30,2	26,3	1	1
77	2	4	9700	1	,596	45,8	2	3	3	3,0	3,0	1	1
78	2	3	29000	5	,680	53,8	0	1	0	,4	.	1	.
79	2	1	44500	1	,697	23,3	2	3	3	3,3	3,3	1	1
80	2	2	7900	1	,791	49,1	1	3	3	30,9	28,6	1	1
81	2	5	46300	6	,681	33,6	0	3	0	6,3	.	1	.
82	2	1	14490	9	,585	46,9	0	2	0	2,7	.	1	.
83	1	4	50300	0	,686	44,7	1	3	3	100	86,5	0	1
84	2	2	60100	2	,791	13,1	2	3	3	5,9	5,9	0	0
85	1	1	19700	9	,791	58,6	0	1	0	,3	.	1	.
86	1	2	39900	1	,731	54,0	2	3	0	14,0	10,4	1	1
87	2	2	6000	9	,695	14,8	1	3	3	97,8	97,8	0	0
88	1	4	127600	1	,739	32,3	0	3	0	2,1	.	1	.
89	2	1	88000	1	,593	46,0	0	0	0	,1	.	1	.
90	2	6	46000	1	,788	52,2	1	3	0	1,8	1,8	1	1
91	2	4	8000	6	,720	28,8	0	3	0	2,2	.	1	1
92	2	3	1400	3	,651	14,7	1	3	3	12,5	11,2	1	1
93	2	4	79000	0	,739	37,4	0	3	0	3,3	1,3	1	1
94	2	3	2800	1	,674	30,1	1	3	3	18,7	13,6	1	1
95	2	4	1100	1	,685	35,3	0	1	0	1,0	.	1	.
96	2	4	5200	0	,737	52,3	0	1	0	,3	.	1	.
97	2	2	121600	5	,791	53,4	1	3	3	10,9	10,1	1	1
98	1	1	85200	6	,791	38,8	1	3	3	11,2	10,5	1	1
99	1	3	1800	9	,688	17,3	1	3	3	91,3	13,6	0	1
100	1	2	4100	1	,698	55,6	1	3	0	1,9	1,9	1	1

id	sex	fab	wbc	cari	hdi	idade	rc	obi	hidac	sglo	src	csglo	csid
101	101	1	2	2300	0	,651	18,9	1	3	0	5,6	4,5	1
102	102	1	3	2200	3	,730	18,2	1	3	3	87,4	87,4	0
103	103	1	2	14300	6	,730	26,0	1	3	3	17,4	9,4	1
104	104	1	4	280000	5	,670	30,4	0	0	0	,1	.	1
105	105	2	2	220400	5	,791	36,4	0	1	0	,1	.	1
106	106	2	1	144600	9	,579	43,6	0	1	0	,1	.	1
107	107	2	1	53300	2	,791	36,1	2	3	3	85,3	85,3	0
108	108	1	1	220600	1	,671	33,4	1	3	3	25,6	11,6	1
109	109	2	4	17900	4	,791	31,1	0	1	0	,1	.	1
110	110	1	3	13800	3	,791	43,0	2	3	3	12,2	11,6	1
111	111	1	3	21200	3	,727	17,2	0	1	0	,3	.	1
112	112	1	2	20300	5	,755	19,0	2	3	0	3,8	3,8	1
113	113	1	3	9000	3	,716	33,0	0	1	0	,1	,1	1
114	114	1	2	137800	6	,791	42,9	1	3	3	14,6	7,5	1
115	115	2	1	90000	9	,701	56,4	0	1	0	1,6	.	1
116	116	2	2	10200	6	,635	43,3	1	3	0	5,3	5,3	1
117	117	1	4	8300	2	,688	16,4	2	3	3	78,0	78,0	0
118	118	2	3	1300	9	,695	17,1	1	3	3	76,8	76,8	0
119	119	2	7	4900	9	,631	37,1	1	3	0	3,1	3,1	1
120	120	1	3	88000	1	,570	23,9	0	1	0	1,5	.	1
121	121	1	3	26400	9	,791	24,5	1	3	3	74,7	74,7	0
122	122	1	3	3900	9	,791	15,7	0	1	0	,1	.	1
123	123	2	1	16100	0	,709	26,6	1	3	3	13,4	7,8	1
124	124	2	3	1700	1	,721	42,6	0	1	0	,4	.	1