

Artigo / Article

Leucemia Linfoblástica Aguda Filadélfia positiva

Phyladelphia positive Acute Lymphoblastic Leukemia

Rony Schaffel¹Belinda P. Simões²

O cromossomo Filadélfia (Ph1) é a alteração citogenética mais comum da Leucemia Linfoblástica Aguda do adulto (LLA). Esta alteração citogenética predomina nos adultos com mais de 50 anos e na LLA de origem na célula B, principalmente CD10 positiva. O diagnóstico requer a análise citogenética e a pesquisa do mRNA do gene BCR-ABL no sangue periférico ou na medula óssea. A LLA Ph1 apresenta uma sobrevida global em cinco anos inferior a 20% quando tratada com protocolos para LLA. Os poucos casos de cura ocorrem nos pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea (TMO). A adição do imatinibe à quimioterapia resultou em melhora na taxa de remissão completa, maior taxa de remissão molecular completa, maior número de pacientes aptos para realizar o TMO, uma maior sobrevida livre de eventos e maior sobrevida global, embora o tempo de seguimento seja ainda muito curto. Entretanto, a taxa de recaídas e o aparecimento de mutações do BCR-ABL resistentes ao imatinibe ainda são preocupantes. No futuro, novos inibidores de tirosina quinase poderão ser incorporados ao tratamento da LLA Ph1. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30 (Supl.1):52-58.

Palavras-chave: Leucemia Linfoblástica Aguda; cromossomo Filadélfia; BCR-ABL; imatinibe; transplante alogênico de medula óssea; consenso.

Introdução

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) caracteriza-se pelo acúmulo de células imaturas da linhagem linfóide, na medula óssea, sangue periférico e órgãos linfóides, sendo seu pico de incidência por volta dos 5 anos de idade. O prognóstico da LLA é determinado pela idade, pelo imunofenótipo (LLA pró-B, B comum, pré-B, B madura ou de linhagem T) e pelas alterações citogenéticas. A translocação entre os loci 12p13 e 21q22 (t(12;21)(p13;q21)), envolvendo os genes *TEL* e *AML1*, predominante nas crianças, está associada a uma sobrevida livre de doença de 85%-90%.¹ A presença da t(9;22)(q34;q11.2), envolvendo os genes *BCR* e *ABL*, predomina em adultos e está associada a uma sobrevida livre de doença de apenas 10%-20% a despeito de tratamentos quimioterápicos muito intensos. Recentemente, surgiram vários inibidores da proteína bcr-abl, como o mesilato de

imatinibe (Glivec®) que se mostraram extremamente eficazes no tratamento da leucemia mielóide crônica *BCR-ABL* positiva. Estas drogas já foram incorporadas ao tratamento da LLA Ph1.² Nesta revisão, procuramos realizar uma atualização dos principais aspectos relacionados ao diagnóstico e tratamento da LLA Ph1.

Epidemiologia

A t(9;22) ocorre em cerca de 25% dos casos de LLA do adulto, sendo a alteração citogenética mais comum da LLA nesta faixa etária.³ A idade mediana ao diagnóstico da LLA Ph1 de novo é de 45 anos.⁴ A prevalência é de apenas 3% em LLA de crianças com menos de 15 anos, aumenta para cerca de 30% a partir dos 30 anos e ocorre em mais de 50% dos casos de LLA diagnosticados após os 65 anos de idade.⁵ O imunofenótipo típico associado com a LLA Ph1 é

¹Professor Assistente da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ-RJ.

²Professora Assistente da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo – USP – Ribeirão Preto-SP.

Correspondência: Rony Schaffel

Serviço de Hematologia, sala 4A12, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho

Rua Prof Rodolpho Paulo Rocco, 255 – Cidade Universitária

21941-913 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Tel./Fax.: 55-021-25622460

E-mail: rony.schaffel@gmail.com

de LLA pré-B ou B-comum com CD10 positivo (antígeno CALLA).

A LLA Ph1 pode ocorrer de novo ou como uma crise blástica linfóide da leucemia mielóide crônica. Esta forma secundária à crise blástica apresenta uma maior heterogeneidade clínica decorrente da presença das alterações próprias da leucemia mielóide crônica.

Diagnóstico

Do ponto de vista clínico, a LLA PH1 positiva acomete pacientes com idade mediana superior (média 45 anos), apresenta menos anemia ao diagnóstico e maior leucocitose que as LLA do adulto Ph1 negativas.⁵⁻⁷ Em termos morfológicos ela é semelhante aos outros tipos de LLA ou seja L1 ou L2.

Imunofenótipo

O diagnóstico de LLA B por imunofenotipagem é confirmado pela positividade ao CD79a, CD19, CD20 e CD24 associado à negatividade para os antígenos T. A LLA B é classificada em pré-B (CD10 negativo, IgM citoplasmática negativa), comum (CD10 positivo, IgM citoplasmática negativa), pré-B (IgM citoplasmática positiva com ou sem CD10 positivo) ou B madura (Kappa ou lambda citoplasmática ou de superfície). A LLA Ph1 pertence ao grupo comum ou pré-B na quase totalidade dos casos. O antígeno CD34 é positivo em mais de 90% dos casos de LLA Ph1 e pode ocorrer expressão dos antígenos mielóides CD13 e CD33 em 30% dos casos.⁴ Quando houver co-expressão de antígenos mielóides, um painel ampliado de anticorpos é necessário para diferenciar-se a LLA Ph1 da leucemia bifenotípica.⁸

Citogenética

A análise citogenética da medula óssea pode ser feita pelo método convencional, pela hibridização *in situ* detectada por fluorescência (FISH) ou por biologia molecular pela reação em cadeia da polimerase (PCR).

A citogenética convencional tem a vantagem de não necessitar qualquer tipo de sonda, sendo de menor custo. A desvantagem é que o material obtido no aspirado de medula da LLA é escasso, e a possibilidade de não obtenção de metáfases é considerável. Além disto, este é um método que pode demorar de 15 a 20 dias, o que, com a introdução dos inibidores de tirosina quinase, retardaria muito o início do tratamento específico. Mancini e cols. analisaram 378 aspirados de medula obtidos em 414 casos de LLA e obtiveram um cariótipo adequado para análise em apenas 282 casos. Entre os casos com citogenética normal, menos de 10% tiveram mais de dez metáfases analisadas.⁹

A técnica de FISH é mais sensível do que a citogenética convencional, pois as células são estudadas mesmo em interfase. A técnica é bastante útil para o diagnóstico da LLA Ph1.

A detecção do RNA BCR-ABL por PCR é o método mais utilizado para o diagnóstico da LLA Ph1. O teste tem uma alta sensibilidade, sendo capaz de detectar uma célula positiva em 10.000 células, o que o torna particularmente útil para o acompanhamento da doença residual mínima. Mancini e cols encontraram 28 casos de anormalidades genéticas por biologia molecular em 114 casos de LLA com cariótipo normal por citogenética convencional.⁹ Além disto, em 96 casos em que a análise citogenética não foi avaliável encontraram alterações em 35, sendo BCR-ABL em 25 casos. Em Dombret e cols, o PCR foi essencial para o diagnóstico em 21% dos casos de LLA Ph1 estudados.⁷

Na LLA, o material para exame é sempre a medula óssea, onde existe até dez vezes mais positividade para o BCR-ABL do que no sangue periférico. O exame de PCR no sangue periférico é recomendado apenas nos casos em que o aspirado de medula óssea é seco.

Subtipos de transcritos BCR-ABL

Na LLA Ph1, o subtipo de transcrito BCR-ABL é o p190 em 60%-80% dos casos. O transcrito p210 ocorre de 20%-30% dos casos. Em menos de 5% dos casos, ambos os transcritos podem ser detectados. Não se identificou qualquer tipo de diferença clínica ou laboratorial entre os casos com diferentes transcritos. O subtipo de transcrito pode ser determinado tanto pela técnica de FISH quanto pela técnica de biologia molecular.

Recomendação

O melhor método para o diagnóstico da LLA-Ph1 é a técnica de PCR para BCR-ABL. Naqueles locais em que o método não está disponível, ele pode ser substituído pelo FISH. A citogenética convencional deve ser sempre realizada para o estudo de outras alterações citogenéticas, mas não é o exame de escolha para a detecção da t(9;22).

Tratamento

Quimioterapia convencional

Em todos os protocolos, a presença da translocação t(9;22) estratifica os pacientes em alto risco. Quatro estudos compararam os resultados terapêuticos da LLA Ph1 positiva com os obtidos para a LLA ph negativa.^{4,7,10,11} Em todos, a taxa de sobrevida global foi estatisticamente inferior nos pacientes Ph1 positivos. Nos resultados do grupo alemão GMALL, dos pacientes tratados entre 1992 e 1999, tanto a taxa de remissão completa quanto a sobrevida global em três anos foi estatisticamente inferior nos pacientes com LLA Ph1 positiva (Tabela I).⁴

A sobrevida livre de doença só pôde ser melhorada nos pacientes submetidos ao transplante alogênico de medula óssea (TMO) (6% versus 13%).⁴

Dombret e cols relataram os resultados do protocolo LALA-94 em 154 pacientes com LLA Ph1 (Tabela I).⁷ Um

Tabela I. Resultados do tratamento da LLA do adulto. Comparação entre LLA Ph1 negativa e Ph1 positiva

Grupo	Taxa RC (%)		Sobrevida Global (%)	
	Ph1 neg	PH1 pos	Ph1 neg	Ph1 pos
GMALL ⁴	85	68	47	15
LALA-94 ⁷		53		19
MRC-UKALL/ECOG ¹¹	91	83	41	25
MD ANDERSON ¹⁰	91	91	45	7

achado bastante significativo deste estudo foi o valor da remissão molecular completa (BCR-ABL indetectável pela técnica de PCR) para o prognóstico dos pacientes não submetidos ao TMO. A sobrevida global em três anos foi de 44% nos pacientes sem doador que atingiram a remissão molecular completa contra zero no restante dos pacientes.

Rowe e cols relataram os resultados do estudo MRC UKALLXII/ECOG E2993 envolvendo 293 pacientes com LLA Ph1 entre 1.521 pacientes tratados de 1993 a 2003 (Tabela I).¹¹ Neste estudo infelizmente não há comentários quanto ao papel do TMO.

Kantarjian e cols, com o protocolo HyperCVAD em 204 pacientes com LLA, sendo 32 deles BCR-ABL positivos, não encontraram diferenças na taxa de remissão completa (RC), mas a sobrevida nos pacientes LLA Ph positiva foi muito inferior.¹⁰

Imatinibe na LLA Ph1 do adulto

O mesilato de imatinibe foi usado inicialmente apenas no tratamento de doenças refratárias e recaídas e de forma isolada. Ottmann e cols avaliaram 48 pacientes e reportaram resposta hematológica em 60%, embora remissão completa em apenas 10%. As respostas foram transitórias e a mediana de sobrevida global foi de apenas 4.9 meses.¹²

O imatinibe foi então introduzido já na indução da remissão em casos novos de LLA Ph1 combinado com quimioterapia. Lee e cols relataram o resultado de vinte pacientes tratados de 2001 a 2004 usando imatinibe 600 mg na indução e 400 mg no restante do tratamento.¹³ O resultado foi comparado com 18 pacientes tratados com o mesmo protocolo sem imatinibe no período de 1995 a 2001. A taxa de RC aumentou com a introdução do imatinibe de 83% para 95%. O número de pacientes transplantados subiu de 28% para 85%. A sobrevida global mediana foi maior nos pacientes que receberam o imatinibe (894 vs 390 dias, P= 0,019) com toxicidade tolerável.¹³

Wassmann e cols relataram os resultados do estudo GMALL, onde foram comparados dois tipos de tratamento com imatinibe: uso de imatinibe na dose de 600 mg/dia nos intervalos entre a quimioterapia (coorte 1 de 2001 a 2002) ou junto com a quimioterapia (coorte 2 de 2002 a 2004).¹⁴ Foram incluídos 92 pacientes. A taxa de RC foi de 95% semelhante em ambos os grupos. A principal diferença foi que o uso

concomitante e contínuo do imatinibe teve uma maior taxa de remissão molecular ao fim da consolidação quando comparado ao uso intercalado à quimioterapia (52% vs 19%). O número de pacientes submetidos ao TMO foi de 77%, maior do que os 50% dos estudos GMALL anteriores. A sobrevida global em dois anos variou de 36% (coorte 1) a 43% (coorte 2) também superior aos 15% em três anos obtidos anteriormente. Yanada e cols, em 80 pacientes tratados de 2002 a 2005, utilizaram um esquema de quimioterapia semelhante ao HyperCVAD e imatinibe na dose de 600 mg/dia.¹⁵ A taxa de RC foi de 96%, maior do que os 51% conseguidos com o protocolo anterior sem imatinibe e houve remissão molecular completa na medula óssea em 50% dos pacientes após dois meses de tratamento. A sobrevida global em um ano foi de 60%, e o TMO foi feito em 61% dos pacientes. Apesar do pequeno tempo de seguimento, houve melhora estatisticamente significativa da sobrevida global em relação ao controle histórico.¹⁵ (Tabela 2)

O tratamento combinado de imatinibe no protocolo HyperCVAD consistia inicialmente da quimioterapia convencional com a exclusão da 6-mercaptopurina e do metotrexate durante a manutenção, e imatinibe 400 mg/dia nos 14 primeiros dias de cada bloco e 600 mg durante a manutenção.¹⁶ Posteriormente, em 2006, a dose de imatinibe foi modificada para 400 mg/dia nos 14 dias iniciais do primeiro ciclo e 600 mg diários a partir do segundo ciclo e 800 mg continuamente mesmo após o término da manutenção (24 meses). Recentemente, foi reportado o resultado deste estudo com 54 pacientes incluídos entre 2001 e 2006.¹⁷ A taxa de RC foi de 93%, com 52% de remissão molecular completa. O TMO foi feito em apenas 16 pacientes e não resultou em melhora da sobrevida global em dois anos (63% vs 56%). Com um tempo de seguimento de quatro anos, a sobrevida global em três anos foi de 55%, melhor do que aquela com HyperCVAD isolado (14%). Entre os 16 pacientes submetidos ao TMO houve quatro óbitos em remissão completa. (Tabela 2)

Labarthe e cols reportaram os resultados de 45 pacientes com LLA Ph1 tratados com o protocolo GRAAPH-03 de 2004 a 2005.¹⁸ O protocolo seguiu a mesma seqüência daquela reportada pelo GMALL, com duas fases de indução seguidas de uma consolidação e o TMO. A novidade deste estudo foi a incorporação de uma estratégia guiada pela sensibilidade à quimioterapia, definida por diminuição no número de blastos no D7 e remissão completa no D14. Os pacientes que apresentaram as duas respostas favoráveis receberam imatinibe 600 mg por dia após o término da indução de remissão, enquanto o restante recebeu um tratamento com imatinibe 800 mg por dia associado a quimioterapia até o TMO. Assim, 14 pacientes foram bons respondedores e 31 receberam dose aumentada de imatinibe com remissão completa em 29 deles. A despeito do uso de altas doses de imatinibe no grupo de maus respondedores, apenas 26% alcançaram remissão molecular completa, en-

quanto no grupo dos bons respondedores 64% atingiram-na. Na comparação com o protocolo anterior, o LALA-94, o GRAAPH-03 obteve maior taxa de remissão completa (96% vs 71%), maior número de TMO nos pacientes com doador disponível (100% vs 85%) e sobrevida global em 18 meses (65% vs 39%, $P < 0,05$).¹⁸ Delannoy e cols confirmaram o valor da sensibilidade ao corticóide no protocolo GRAALL.¹⁹ A sobrevida global em 12 meses nos cortico-sensíveis foi de 75% e de 45% nos demais ($P = 0,007$). (Tabela 2)

Estes dados, apesar de preliminares e não provenientes de estudos randomizados, demonstram claramente que a introdução do imatinibe pode aumentar a taxa de remissão completa, a sobrevida livre de eventos e a sobrevida global dos pacientes com LLA Ph1. Entretanto, é preciso certo cuidado nestas afirmações já que o tempo de seguimento dos pacientes é muito curto e a comparação é com controles históricos. É possível que esta melhora no resultado do tratamento da LLA Ph1 derive do maior número de transplantes de medula óssea realizados nos estudos mais recentes, variando de 43% a 76% dos pacientes em RC1 versus 14% a 50% nos controles históricos.^{13-16,18-20}

Transplante alogênico de medula óssea

Vários estudos demonstraram o papel do TMO no tratamento da LLA Ph1 e era, até a introdução do imatinibe, a única opção curativa para esta doença. O TMO melhora a sobrevida livre de recaídas na LLA Ph1. No protocolo LALA-94, os pacientes que tinham doador tiveram uma sobrevida global melhor do que aqueles que não tinham (40% vs 20%, $P = 0,027$).

Neste estudo também foi demonstrado que pacientes submetidos ao TMO, após atingirem a remissão molecular completa, têm uma melhor sobrevida (53% vs 39%). Este achado foi confirmado por um estudo retrospectivo de 90 pacientes com LLA Ph1 transplantados em um único centro.²¹ Os pacientes com BCR-ABL negativo pré-TMO tiveram um menor número de recaídas (12% vs 44%).

Cornelissen e cols estudaram o resultado do TMO em 127 pacientes com LLA de alto risco, incluindo 97 pacientes com LLA Ph1.²² Apesar de tratar-se de população heterogênea, (64 pacientes RC1, 16 pacientes em RC2/3 e 47 pacientes com doença refratária DR), a sobrevida global em dois e quatro anos dos pacientes em RC1 foi de 40% e 32%, contrastan-

do com a sobrevida global dos pacientes transplantados em RC2/3 ou com DR, que foi de 17% e 5%, respectivamente. A mortalidade relacionada ao TMO foi bastante elevada nos três grupos de pacientes (54% até 75%). Na análise multivariada, a presença da t(9;22) associou-se a uma maior sobrevida livre de doença, o que é sugestivo de um maior benefício do TMO na LLA Ph1 em relação aos outros subtipos de LLA de alto risco, tais como t(4;11) ou t(1;19).²²

Yanada e cols analisaram 197 pacientes com LLA Ph1 submetidos ao TMO entre 1991 e 2001, nenhum deles tratados com imatinibe.²³ A sobrevida global em cinco anos foi de 34% nos pacientes em RC1, 21% em RC2/3 e 9% em pacientes com DR. Na análise multivariada, os fatores associados a uma maior sobrevida global foram idade, remissão completa pré-TMO, uso de radioterapia corporal total e doador aparentado HLA-idêntico. A presença de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda III ou IV foi associada com uma pior sobrevida global, mas os pacientes que apresentaram DECH crônica extensa tiveram uma maior sobrevida global em cinco anos (51% vs 29%, $P = 0,02$).²³ A correlação entre DECH crônica e melhor sobrevida é uma forte evidência a favor da existência de um efeito enxerto versus leucemia nestes pacientes. Em termos de mortalidade relacionada ao TMO, os fatores de maior impacto foram idade avançada, doador não aparentado e doença ativa no momento do TMO.

Na era do imatinibe, o papel do TMO na LLA Ph1 positiva terá de ser rediscutido. A melhora na sobrevida dos pacientes tratados com o inibidor do BCR-ABL coloca em dúvida o resultado dos estudos mais antigos. Se, por um lado, a alta mortalidade relacionada ao TMO pode representar uma desvantagem, os pacientes tratados com imatinibe apresentam maior taxa de remissão molecular, o que poderá torná-los melhores candidatos ao TMO. Isto abre inclusive a possibilidade de se testarem esquemas de condicionamento de menor intensidade. Por enquanto, a informação é escassa e o tempo de seguimento curto. Porém, tanto Yanada e cols quanto Thomas e cols não encontraram diferença estatisticamente significativa de sobrevida global, em um ano, entre os pacientes que receberam TMO e os demais.^{15,16} Cabe ressaltar, porém, que o seguimento dos pacientes tratados apenas com imatinibe sem TMO ainda é curto e, na maioria dos estudos em andamento, permanece a decisão de realizar o TMO sempre que possível. Quanto ao monitoramento após o TMO, os pacientes que mantêm bcr-abl positivo devem receber imatinibe, se possível, a partir do segundo mês após o TMO.²⁴

LLA Ph1 em pacientes idosos

A LLA Ph1 positiva ocorre em mais da metade dos casos de LLA do idoso, grupo etário com maior número de comorbidades e sem possibilidade de TMO. Estes fatores tornam a LLA

Tabela 2. Sobrevida global dos pacientes adultos com LLA, de acordo com o uso de imatinibe no tratamento inicial

Estudo	Pacientes com imatinibe	Controle histórico sem Imatinibe	Acompanhamento (meses)
GMALL ¹⁴	43%	15%	24
HyperCVAD ¹⁶	55%	14%	48
JALLSG ¹⁵	76%	50%	12
LALA-94 / GRAAPH-2003 ¹⁸	65%	39%	18

Ph1 positiva nesta idade de prognóstico ainda pior. A experiência clínica em leucemia mielóide crônica indica que o imatinibe é bem tolerado em pacientes idosos. Ottmann e cols estudaram 55 pacientes (>55 anos) que foram randomizados para receberem apenas imatinibe 600 mg/dia durante 28 dias ou receberem a indução prevista no protocolo GMALL 07/02.²⁵ A taxa de RC foi maior no grupo imatinibe (96% vs 50%, P= 0,0001). Além disto, eventos adversos graves foram mais comuns no grupo de quimioterapia (90% vs 39%, P=0,05). A sobrevida global estimada em dois anos foi de 42% em ambos os grupos e isto pode ser atribuído ao uso de imatinibe durante a consolidação em todos os pacientes estudados.

Dellanoy e cols analisaram 30 pacientes (>55 anos) que foram tratados segundo o protocolo GRAAL AFR0919. Os resultados foram comparados com 21 pacientes tratados com o protocolo anterior, o LALAG97. A remissão completa foi de 72% com a terapia de indução e aumentou para 90% após o uso de imatinibe. A sobrevida global em um ano foi de 66%, significativamente superior àquela do controle histórico.¹⁹

Vignetti e col. analisaram 30 pacientes (idade mediana 69 anos) que receberam apenas imatinibe e prednisona como indução de remissão. Resposta hematológica completa ocorreu em 100% dos casos. A sobrevida global e livre de doença aos 12 meses neste grupo foi de 74% e 48% respectivamente.²⁶

Em resumo, em pacientes idosos, o uso de imatinibe melhora o resultado da quimioterapia. Isoladamente, o seu uso resulta em uma taxa de remissão completa bastante elevada, porém altas taxas de recaída ocorrem. Quando, porém, combinado com quimioterapia durante a terapia pós-remissão, obtém-se uma sobrevida global muito próxima daquela obtida nos pacientes mais jovens.

LLA Ph1 em pediatria

Devido à sua raridade, a melhor informação sobre LLA Ph1 nas crianças surgiu de uma metanálise que incluiu dez grupos de 1986 a 1996.²⁷ A idade mediana dos 326 pacientes analisados foi de 8 anos. A taxa de RC foi de 82%. A sobrevida livre de eventos e a sobrevida global em cinco anos foram de 28% e 40%, respectivamente.

O subgrupo de pacientes em remissão completa foi estratificado em três grupos baseado na idade e contagem inicial de leucócitos: baixo risco (menos de 10 anos e menos de 50.000 leucócitos/mm³), alto risco (qualquer idade e leucócitos maiores que 100.000/mm³) e risco intermediário (os demais). A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 49% no grupo de baixo risco, 30% no grupo de risco intermediário e 20% no grupo de alto risco. Os pacientes submetidos ao TMO tiveram menor risco de falha do tratamento (sobrevida livre de doença e sobrevida global em cinco anos de 65% e 72% vs 42% e 25% naqueles não submetidos ao TMO).²⁷

O uso do imatinibe para tratamento da LLA Ph1 na criança foi pouco estudado. Recentemente, Schultz e cols analisaram o resultado de 93 pacientes tratados no estudo COG AALL0031 com imatinibe e quimioterapia.²⁸ A dose diária de imatinibe foi de 340 mg/m²/dia e a duração de exposição à droga variou de oito dias a mais de 280 dias consecutivos em cinco coortes diferentes de pacientes. A sobrevida livre de eventos em um ano foi de 70% nas coortes cujo uso foi limitado a menos de 63 dias, 90% nas coortes de 84 e 126 dias e de 95% na coorte de 280 dias (P= 0,02). Os resultados foram melhores do que aqueles obtidos nos estudos COG anteriores (sobrevida livre de eventos em um ano de 66%).²⁸

Profilaxia e tratamento da LLA no sistema nervoso central

No diagnóstico, 5% dos pacientes com LLA têm acometimento do sistema nervoso central (SNC).²⁹ Lazarus e cols analisaram 1.508 pacientes e a presença do Ph1 não afetou a prevalência da doença no SNC ao diagnóstico.²⁹

O papel da profilaxia da doença no SNC foi determinado por Omura e cols.³⁰ A taxa de recaída em SNC em um ano foi de 42% no grupo sem profilaxia e de 6% no grupo que recebeu metotrexate intratecal e radioterapia do SNC. A presença do Ph1 não parece ser um fator de risco para a recaída no SNC.³¹ Pfeifer e cols. reportaram 13 casos de LLA no SNC em 107 pacientes com LLA Ph1 refratários ou recaídos tratados com imatinibe.³² Nenhum dos 13 pacientes recebera profilaxia com radioterapia do SNC. Neste estudo, a concentração de imatinibe no SNC foi apenas 1,5% daquela presente no plasma.

Deste modo, a nossa recomendação é que o tratamento e a profilaxia da LLA no SNC sigam os princípios daqueles presentes no tratamento da LLA sem Ph1. O uso de radioterapia dependerá do tratamento utilizado (HyperCVAD ou GMALL).^{14-16,32}

Perspectivas

Dados recentes da literatura demonstram que a introdução do imatinibe em associação com a quimioterapia melhorou o prognóstico da LLA Ph1 em todas as idades. Os resultados estão longe do ideal, com significativa taxa de recaída nos primeiros dois anos (Tabela 2). Um dos motivos para isto é a alta prevalência de mutações do BCR-ABL presentes já à época do diagnóstico.³³ Pfeifer e cols detectaram clones mutantes em 40% dos pacientes ao diagnóstico e em 80% na recaída. Os clones mutantes presentes ao diagnóstico foram os mesmos na recaída em 90% dos casos.³⁴

Os novos inibidores de tirosina quinase têm eficácia contra uma série de mutações do BCR-ABL resistentes ao imatinibe.³⁵ O dasatinibe já está em teste em um estudo com HyperCVAD.³⁶ Encontra-se em fase final de desenvolvimento um estudo multicêntrico brasileiro para testar a eficácia do nilotinibe em associação à quimioterapia para o tratamento da LLA Ph1.

Recomendações

- **Imunofenótipo** Pesquisar o BCR-ABL em todo caso de LLA de linhagem B
- **Método diagnóstico para a LLA Ph1** BCR-ABL por biologia molecular (PCR) na medula óssea ou sangue periférico ou Detecção da t(9;22) por FISH na medula óssea
- **Tratamento <55 anos** Imatinibe associado à quimioterapia convencional
Transplante de medula óssea se houver doador HLA-idêntico aparentado ou não aparentado
- **Tratamento >55 anos** Indução com imatinibe isolado e terapia pós-remissão com imatinibe associado com quimioterapia com doses reduzidas
- **Tratamento em crianças** Imatinibe e quimioterapia convencional
Transplante de medula óssea se houver doador HLA-idêntico aparentado ou não aparentado
- **Profilaxia do SNC** Quimioterapia intratecal com ou sem radioterapia de acordo com o protocolo para LLA. Imatinibe não penetra SNC
- **Monitorização** O alvo desejado é a remissão molecular completa
Se BCR-ABL positivo após o transplante de medula óssea, reiniciar imatinibe
Se BCR-ABL positivo em uso de imatinibe considerar aumento de dose ou outro inibidor de tirosino quinase.

Abstract

The Philadelphia chromosome (Ph1) is the most frequent abnormality in acute adult lymphoblastic leukemia (ALL). Ph1 positive ALL is more frequent in over 50-year-old adults, in B-cell ALL and CD10-positive ALL. Diagnosis is based on the identification of the BCR-ABL gene mRNA in peripheral blood or bone marrow. The 5-year overall survival of patients with Ph1 positive ALL treated with chemotherapy alone is less than 20%. A few cases may be cured by allogeneic stem cell transplantation. The addition of imatinib to the chemotherapeutic treatment has resulted in more complete remissions, more complete molecular responses, more patients able to perform stem cell transplantation, better event-free survival and better overall survival, although the study follow-up period is very short so far. High relapse rates and the emergence of BCR-ABL mutants resistant to imatinib are still significant. In the future, newer tyrosine-kinase inhibitors may be added to the chemotherapy. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008; 30(Supl.1):52-58.

Key words: Acute lymphoblastic leukemia; Philadelphia; BCR-ABL; imatinib; stem cell transplantation; consensus.

Referências Bibliográficas

1. Kebriaei P, Anastasi J, Larson RA. Acute lymphoblastic leukaemia: diagnosis and classification. *Best. Pract. Res. Clin. Haematol.* 2002;15:597-621.
2. Alvarado Y, Apostolidou E, Swords R, Giles FJ. Emerging therapeutic options for Philadelphia-positive acute lymphocytic leukemia. *Expert. Opin. Emerg. Drugs.* 2007;12:165-79.
3. Pui CH, Relling MV, Downing JR. Acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2004;350:1535-48.
4. Gleissner B, Gokbuget N, Bartram CR *et al.* Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood.* 2002;99:1536-43.
5. Ottmann OG, Wassmann B. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005;118-122.
6. Preti HA, O'Brien S, Giral S *et al.* Philadelphia-chromosome-positive adult acute lymphocytic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis in 41 patients. *Am. J. Med.* 1994;97:60-5.
7. Dombret H, Gabert J, Boiron JM *et al.* Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood.* 2002;100:2357-66.
8. Killick S, Matutes E, Powles RL *et al.* Outcome of biphenotypic acute leukemia. *Haematologica.* 1999;84:699-706.
9. Mancini M, Scappaticci D, Cimino G *et al.* A comprehensive genetic classification of adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of the GIMEMA 0496 protocol. *Blood* 2005;105:3434-41.
10. Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL *et al.* Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:547-61.
11. Rowe JM, Buck G, Burnett AK *et al.* Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood.* 2005;106:3760-67.
12. Ottmann OG, Druker BJ, Sawyers CL *et al.* A phase 2 study of imatinib in patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-positive acute lymphoid leukemias. *Blood.* 2002; 100: 1965-71.
13. Lee KH, Lee JH, Choi SJ *et al.* Clinical effect of imatinib added to intensive combination chemotherapy for newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2005;19:1509-16.
14. Wassmann B, Pfeifer H, Goekbuget N *et al.* Alternating versus concurrent schedules of imatinib and chemotherapy as front-line therapy for Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood.* 2006;108:1469-77.
15. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I *et al.* High complete remission rate and promising outcome by combination of imatinib and chemotherapy for newly diagnosed BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2006;24:460-6.
16. Thomas DA, Faderl S, Cortes J *et al.* Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphocytic leukemia with hyper-CVAD and imatinib mesylate. *Blood.* 2004;103:4396-4407.
17. Thomas DA, Kantarjian H, Ravandi F *et al.* Long-term follow up after frontline therapy with the Hyper-CVAD and Imatinib Mesylate regimen in adults with Philadelphia (Ph) positive Acute Lymphocytic Leukemia [abstract]. *Blood.* 2007;110:
18. de LA, Rousselot P, Hugué-Rigal F *et al.* Imatinib combined with induction or consolidation chemotherapy in patients with de novo

- Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAAPH-2003 study. *Blood*. 2007;109:1408-13.
19. Delannoy A, Delabesse E, Lheritier V *et al*. Imatinib and methylprednisolone alternated with chemotherapy improve the outcome of elderly patients with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia: results of the GRAALL AFR09 study. *Leukemia*. 2006;20:1526-32.
 20. Thomas DA. Philadelphia chromosome positive acute lymphocytic leukemia: a new era of challenges. *Hematology. Am. Soc. Hematol Educ. Program*. 2007;2007:435-43.
 21. Stirewalt DL, Guthrie KA, Beppu L *et al*. Predictors of relapse and overall survival in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9:206-12.
 22. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C *et al*. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood*. 2001;97:1572-77.
 23. Yanada M, Naoe T, Iida H *et al*. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:867-72.
 24. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M *et al*. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2005;106:458-63.
 25. Ottmann OG, Wassmann B, Pfeifer H *et al*. Imatinib compared with chemotherapy as front-line treatment of elderly patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). *Cancer*. 2007;109:2068-76.
 26. Vignetti M, Fazi P, Cimino G *et al*. Imatinib plus steroids induces complete remissions and prolonged survival in elderly Philadelphia chromosome-positive patients with acute lymphoblastic leukemia without additional chemotherapy: results of the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto (Gimema) LAL0201-B protocol. *Blood*. 2007;109:3676-78.
 27. Arico M, Valsecchi MG, Camitta B *et al*. Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2000;342:998-1006.
 28. Schultz KR, Bowman WP, Slayton W, Aledo A, Devidas M, Sather H, *et al*. Improved early Event Free Survival (EFS) in children with Philadelphia chromosome positive (PH+) Acute lymphoblastic leukemia (ALL) with intensive Imatinib in combination with high dose chemotherapy: childrens Oncology Group (COG) Study AALL0031. *Blood*. 2007;110. [abstract]
 29. Lazarus HM, Richards SM, Chopra R *et al*. Central nervous system involvement in adult acute lymphoblastic leukemia at diagnosis: results from the international ALL trial MRC UKALL XII/ECOG E2993. *Blood*. 2006;108:465-72.
 30. Omura GA, Moffitt S, Vogler WR, Salter MM. Combination chemotherapy of adult acute lymphoblastic leukemia with randomized central nervous system prophylaxis. *Blood*. 1980; 55:199-204.
 31. Surapaneni UR, Cortes JE, Thomas D *et al*. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;94:773-779.
 32. Pfeifer H, Wassmann B, Hofmann WK *et al*. Risk and prognosis of central nervous system leukemia in patients with Philadelphia chromosome-positive acute leukemias treated with imatinib mesylate. *Clin. Cancer Res*. 2003;9:4674-4681.
 33. Soverini S, Colarossi S, Gnani A *et al*. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GIMEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia. *Clin. Cancer Res*. 2006;12:7374-79.
 34. Pfeifer H, Wassmann B, Pavlova A *et al*. Kinase domain mutations of BCR-ABL frequently precede imatinib-based therapy and give rise to relapse in patients with de novo Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood*. 2007;110:727-34.
 35. OHare T, Walters DK, Stoffregen EP *et al*. In vitro activity of Bcr-Abl inhibitors AMN107 and BMS-354825 against clinically relevant imatinib-resistant Abl kinase domain mutants. *Cancer Res*. 2005;65:4500-05.
 36. Ravandi F, Thomas DA, Kantarjian H *et al*. Phase II Study of Combination of the hyper-CVAD Regimen with Dasatinib in Patients with Philadelphia Chromosome (Ph) or bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia (ALL) and Lymphoid Blast Phase Chronic Myelogenous Leukemia (CML-LB). *Blood* 2007;110. [abstract]
- O tema apresentado e o convite ao autor constam da pauta elaborada pelos co-editores, Professor Ricardo Pasquini e Professor Cármino Antonio de Souza.
- Avaliação: Co-editores e um revisor externo.
Publicado após revisão e concordância do editor.
Conflito de interesse: não declarado.
- Recebido: 21/02/2008
Aceito: 22/02/2008