

Integrando o transplante de células tronco hematopoéticas ao tratamento da leucemia mielóide aguda de crianças e adolescentes brasileiros: realidade e desafios

Ana Luiza de M. R. Fabro

Marcos Mauad

Raul C. Ribeiro

Victor G. Zecchin

Crianças com diagnóstico de leucemia mielóide aguda (LMA) não atingem o mesmo sucesso terapêutico observado na leucemia linfóide aguda (LLA). Apesar da taxa de remissão inicial ser de aproximadamente 90% na LMA, mais de 40% das crianças falecem por recidiva ou toxicidade medicamentosa.¹

O avanço mais importante no tratamento da LMA pediátrica nos últimos anos decorreu da melhoria do tratamento de suporte, intensificação da quimioterapia, melhor classificação de risco e integração do transplante de células tronco hematopoéticas. Baseados na experiência do uso do ácido trans-retinóico (ATRA) e arsênio na leucemia promielocítica (LPA) e na descoberta de que a LMA é uma doença extremamente heterogênea, tanto clinicamente quanto biologicamente (há mais de 100 rearranjos cromossômicos recorrentes identificados, 70% dos pacientes apresentam alterações citogenéticas clonais ao diagnóstico)^{1,2,3,4,5,6}, é possível que o —manejo bem sucedido da LMA irá requerer tratamento adaptado para os diferentes subgrupos.

Apesar de a classificação de risco depender dos recursos laboratoriais de cada instituição, a combinação da análise citogenética, imunofenotipagem, genotipagem molecular ao diagnóstico e avaliação da doença residual mínima (DRM) após indução, por citometria de fluxo ou PCR quantitativo em tempo real (RT-PCR), permitem uma separação de diferentes subtipos de LMA com prognóstico diverso. De acordo com o risco de recidiva e morte, as crianças são estratificadas em —grupos de risco baixo, alto e intermediário.^{2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17}

- Baixo risco: síndrome de Down, t(15;17), RUNX1-RUNX1T1/t(8;21), CBFβ-MYH11/INV(16)/t(16;16), mutação bialélica do CEBPA;^{2,3,4,7,8,10,11,12,13,14,15,17,18}

- Alto risco: LMA secundária a síndrome mielodisplásica ou a tratamento oncológico prévio, as aberrações citogenéticas -7, -5/del 5q, cariótipo complexo (3 alterações ou mais), FLT3/ITD mutado, fusões MLL/11q23, exceto t(9;11) e (1;11), DEK-CAN (NUP214)/t(6;9), MYST3-CREBBP/t(8;16) (p11;p13), RUNX1-CBF A2T3/t(16;21)(q24;q22), t(9;22) e/ou ausência de remissão após indução (falha indutória na reavaliação do — aspirado de medula óssea, por citometria de fluxo - definida pelos grupos de estudo como mais de 5% a 15% de blastos, ou por RT-PCR);^{2,3,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18}

- Risco intermediário: cariótipo com ausência das alterações moleculares já referidas anteriormente e remissão pós indução, não apresentando, portanto, configuração de baixo ou de alto risco.^{2,3,4,8,10,11,12,15,17,18}

A taxa de mortalidade relacionada ao transplante (TRM) diminuiu de 50% para 10 -15%

nos últimos 10 anos, no entanto nem sempre o TCTH é curativo para LMA (sobrevida livre de doença variando nos estudos comparativos entre 55 a 72%), especialmente nos casos em que não é alcançada remissão antes do procedimento. Deve ser considerado como opção terapêutica quando a chance de recidiva com o tratamento convencional for superior a 35%.^{1,8,12,19}

Crianças e adolescentes de baixo risco não devem receber TCTH em primeira remissão, em virtude do bom prognóstico apresentado. Já os de alto risco têm classicamente indicação de TCTH em primeira remissão, embora tenha sido observada, para determinadas alterações genéticas, como FLT3/ITD mutado, se boa resposta à indução (DRM < 0,1%), a possibilidade de cura apenas com quimioterapia, e alguns estudos discordem da superioridade do TCTH em relação ao tratamento convencional.^{2,4,10,11,12,15,17,18,20,21}

Os classificados como risco intermediário se beneficiam do TCTH em primeira remissão apenas se DRM positiva após um ou dois ciclos de indução.^{2,4,17,19,22,23,24,25} Para estes pacientes há maior chance de recaída e resultados pobres ao tratamento (sobrevida livre de doença de 26% contra 67% para aqueles com DRM < 0,1%).²⁴

A caracterização imunofenotípica por citometria de fluxo multidimensional tem sido usada por grupos cooperativos para determinar a presença de DRM na LMA através de marcadores aberrantes ou maturação mielóide anormal. O desenvolvimento de ampla gama de anticorpos monoclonais e das potencialidades do citômetro de fluxo têm impulsionado esta área nas últimas décadas. O ponto de corte presentemente aceito para positividade de DRM na LMA é igual ou superior a 0,1%. No entanto, ainda há grande dificuldade para reprodutibilidade técnica e uniformização da metodologia empregada nos diferentes centros, o que torna muito complexa a interpretação destes resultados e a determinação do seu impacto na prática clínica.^{3,15,17,18,19,22,23,24} Em razão disso, após o encaminhamento de pacientes com risco intermediário e DRM positiva após indução a um centro de transplante, ou de um paciente com alto risco e DRM negativa após indução, serão avaliados os demais aspectos referentes a cada caso, para posterior definição da indicação do TCTH pelo Grupo Pediátrico da SBTMO.

Há controvérsia sobre a valorização isolada do subtipo FAB como fator prognóstico, quando sem achado citogenético correspondente. Particularmente, em nosso país, onde há limitado acesso à pesquisa citogenética e molecular, pacientes com subtipo FAB de pior prognóstico (M0, M6 e M7) em primeira remissão devem ser encaminhados a um centro de transplante, para avaliação e discussão de sua indicação de TCTH pelo Grupo Pediátrico da SBTMO.^{10,13}

Até o momento não foi comprovado benefício do transplante autólogo quando comparado à quimioterapia isolada e/ou ao transplante alogênico para a LMA em primeira remissão.^{18,26}

A leucemia mielóide aguda (LMA) promielocítica apresenta características e prognóstico bastante distintos das demais LMA. A sobrevivida com a associação de ATRA e antraciclinas é próxima de 90% na infância.^{5,6} Noventa e cinco por cento das LMA promielocíticas possuem o rearranjo do gene RARA (receptor de ácido retinóico), mais comumente t(15;17), o que ~~está~~ está associado com a sensibilidade dos blastos ao ácido trans-retinóico e arsênico. Apenas algumas mutações apresentam resistência ao ATRA e arsênico. A presença da mutação do FLT3, embora confira uma menor chance de sobrevivida inicial por

aumentar a mortalidade à indução, não interfere no prognóstico daqueles pacientes que remitem e, portanto, não é isoladamente indicação de TCTH.

O TCTH está indicado na leucemia promielocítica apenas a partir da segunda remissão. O TCTH autólogo apresenta melhores taxas de sobrevida livre de eventos e sobrevida global na presença de remissão molecular (negativação da translocação PML-RARA) (SLD 77% contra 50%).²⁷

Segunda remissão é obtida em cerca de dois terços dos pacientes portadores de LMA; entretanto, remissão duradoura nestes casos é rara. Assim, em segunda remissão é indicado o transplante alogênico, aparentado ou não, preferencialmente após obtenção de nova remissão.^{28,29}

LMA		Aparentado compatível	Não aparentado compatível	Não aparentado com mismatch	Cordão	Haplo	Auto
1ª RCC*	Sureda, BMT 2015	Standard	Standard	CO	CO	CO	GNR
Falha Indutória	Cornelissen,	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B
	NRCO 2012	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A
Doença de alto risco citogenético	Carpenter, BBMT 2012						
	Rubnitz, Blood 2012						
LMA 2 ^{da}	Von Neuhoff, JCO 2010						
2ª RCC	Hasle, BJH 2014	Standard	Standard	Standard nas recidivas < 1 ano dx	Standard	CO	GNR
	Nakayama, IJH 2014	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B	GR: B
		NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A	NE: 2A
> 3ª RCC	Hasle, BJH 2014	Standard	Standard	Standard	Standard	CO	GNR
		GR: C	GR: C	GR: C	GR: C	GR: C	
		NE: 4	NE: 4	NE: 4	NE: 4	NE: 4	
LMA M3 1ª RCC	Abla, BJH 2014	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR	GNR
	Dvorak, BBMT 2008	GR: A	GR: A	GR: A	GR: A	GR: A	GR: A
		NE: 1A	NE: 1*	NE: 1*	NE: 1*	NE: 1A	NE: 1A
LMA M3 2ª RCC		Standard	Standard	Standard	Standard	CO	Standard
		GR: B	GR: B	GR: C	GR: C	GR: C	*Se PML-RARA neg
		NE: 2C	NE: 2C	NE: 4	NE: 4	NE: 4	GR: B
							NE: 2C

*Pacientes classificados como risco intermediário com DRM > 0,1% ao final de um ou dois ciclos de indução e pacientes com classificação FAB de mau prognóstico devem ser encaminhados a um centro de transplante para avaliação e discussão da indicação de transplante pelo Grupo Pediátrico da SBTMO

RCC= remissão clínica completa; GR= grau de recomendação; NE= nível de evidência; CO= opção clínica; GNR= geralmente não recomendado; dx: diagnóstico

Formatado: À esquerda, Não ajustar espaço entre o texto latino e asiático

Bibliografia

1. Burke, Michael J., et al. "Allogeneic hematopoietic cell transplantation in first remission abrogates poor outcomes associated with high-risk pediatric acute myeloid leukemia." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 19.7 (2013): 1021-1025.
2. Carpenter, Paul A., Soheil Meshinchi, and Stella M. Davies. "Transplantation for AML in Children." *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 18.1 (2012): S33-S39.

3. Grimwade, David, and Sylvie D. Freeman. "Defining minimal residual disease in acute myeloid leukemia: which platforms are ready for "prime time"?" *ASH Education Program Book 2014.1* (2014): 222-233.
4. Rubnitz, Jeffrey E. "How I treat pediatric acute myeloid leukemia." *Blood* 119.25 (2012): 5980-5988.
5. Zhang L, Samad A, Pombo-de-Oliveira MS, Scelo G, Smith MT, Feusner J, Wiemels JL, Metayer C Global characteristics of childhood acute promyelocytic leukemia. *Blood Rev.* 2015 Mar;29(2):101-25
6. Ablá O, Ribeiro RC. How I treat children and adolescents with acute promyelocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2014 Jan;164(1):24-38
7. Ho PA, Alonzo TA, Gerbing RB, Pollard J, Stirewalt DL, Hurwitz C et al. Prevalence and prognostic implications of CEBPA mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group. *Blood* 2009; 113: 6558–6566.
8. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012;9:579–590
9. Staffas A, Kanduri M, Hovland R, et al. Presence of FLT3-ITD and high BAALC expression are independent prognostic markers in childhood acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(22):5905-5913.
10. Sureda, A., et al. "Indications for allo-and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015." *Bone marrow transplantation* (2015).
11. Niewerth D, Creutzig U, Bierings MB, Kaspers GJ. A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia. *Blood.* 2010 Sep 30;116(13):2205-14
12. Klusmann J-H, Reinhardt D, Zimmermann M, Kremens B, Vormoor J, Dworzak M, Creutzig U, and Klingebiel T. The role of matched sibling donor allogeneic stem cell transplantation in pediatric high-risk acute myeloid leukemia: results from the AML-BFM 98 study. *Haematologica* 2012;97(1):21-29.
13. Harrison, Christine J., et al. "Cytogenetics of childhood acute myeloid leukemia: United Kingdom Medical Research Council Treatment trials AML 10 and 12." *Journal of clinical oncology* (2010): JCO-2009.
14. Von Neuhoff, Christine, et al. "Prognostic impact of specific chromosomal aberrations in a large group of pediatric patients with acute myeloid leukemia treated uniformly according to trial AML-BFM 98." *Journal of clinical oncology* (2010): JCO-2009.
15. Soheil, Meshinchi. Hematopoietic Cell Transplantation in High-Risk Childhood Acute Myelogenous Leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplant* (2013), Volume 19 , Issue 7 , 1002 - 1003
16. Kelly, Michael J., et al. "Comparable survival for pediatric acute myeloid leukemia with poor-risk cytogenetics following chemotherapy, matched related donor, or unrelated donor transplantation." *Pediatric blood & cancer* 61.2 (2014): 269-275.
17. Estey, Elihu H. "Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management." *American journal of hematology* 88.4 (2013): 317-327.

18. Creutzig, Ursula, et al. "Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel." *Blood* 120.16 (2012): 3187-3205.
19. Leung, Wing, et al. "Detectable minimal residual disease before hematopoietic cell transplantation is prognostic but does not preclude cure for children with very-high-risk leukemia." *Blood* 120.2 (2012): 468-472.
20. Karol, Seth E., et al. "Prognostic factors in children with acute myeloid leukaemia and excellent response to remission induction therapy." *British journal of haematology* 168.1 (2015): 94-101.
21. Niewerth, Denise, et al. "A review on allogeneic stem cell transplantation for newly diagnosed pediatric acute myeloid leukemia." *Blood* 116.13 (2010): 2205-2214.
22. Walter, R. B., et al. "Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation." *Leukemia* 29.1 (2015): 137-144.
23. Buckley, S. A., F. R. Appelbaum, and R. B. Walter. "Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia." *Bone marrow transplantation* 48.5 (2013): 630-641.
24. Rubnitz, Jeffrey E., et al. "Minimal residual disease-directed therapy for childhood acute myeloid leukaemia: results of the AML02 multicentre trial." *The lancet oncology* 11.6 (2010): 543-552.
25. T.A. Alonzo, P.A. Ho, R.B. Gerbing, et al. Conventional cytogenetics, molecular profiling, and flow cytometric response data allow the creation of a 2-tiered risk-group system for risk-based therapy allocation in childhood AML—a report from the Children’s Oncology Group. *ASH Annu Meet Abstr*, 116 (2010), p. 761
26. Woods, William G., et al. "A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group." *Blood* 97.1 (2001): 56-62.
27. Dvorak CC, Agarwal R, Dahl GV, Gregory JJ, Feusner JH. Hematopoietic stem cell transplant for pediatric acute promyelocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008 Jul;14(7):824-30
28. Hasle H. A critical review of which children with acute myeloid leukaemia need stem cell procedures. *Br J Haematol.* 2014 Jul;166(1):23-33
- ~~29.~~ Nakayama H, Tabuchi K, Tawa A, Tsukimoto I, Tsuchida M, Morimoto A, Yabe H, Horibe K, Hanada R, Imaizumi M, Hayashi Y, Hamamoto K, Kobayashi R, Kudo K, Shimada A, Miyamura T, Moritake H, Tomizawa D, Taga T, Adachi S. Outcome of children with relapsed acute myeloid leukemia following initial therapy under the AML99 protocol. *Int J Hematol.* 2014 Aug;100(2):171-9

29.

Formatado: Grade Média 1 - Ênfase 2, À esquerda, Numerada + Nível: 1 + Estilo da numeração: 1, 2, 3, ... + Iniciar em: 1 + Alinhamento: Esquerda + Alinhado em: 0,63 cm + Recuar em: 1,27 cm

Formatado: Grade Média 1 - Ênfase 2, À esquerda

Formatado: Grade Média 1 - Ênfase 2, À esquerda, Numerada + Nível: 1 + Estilo da numeração: 1, 2, 3, ... + Iniciar em: 1 + Alinhamento: Esquerda + Alinhado em: 0,63 cm + Recuar em: 1,27 cm

