

LEUCEMIAS-DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO*

“Eu penso, portanto existo” (Descartes)
 “Pensar constitui a grandeza do homem” (Pascal)

Diana H.B. POZZI**

Leucemias são proliferações desordenadas e sistêmicas de células do sistema hematopoiético.

Quanto à sua evolução, são classificadas em agudas e crônicas. As formas agudas têm uma história de instalação rápida e, sem tratamento adequado, têm uma evolução curta. As formas crônicas são de evolução longa que, até agora, não variou com a terapêutica.

Entretanto, existem classificações mais adequadas que distinguem as leucemias em linfóides e mielóides e suas várias subformas de uma maneira mais efetiva para a terapêutica e avaliação prognóstica. Nas formas agudas há predomínio de células blásticas linfóides ou mielóides (Fig. 1).

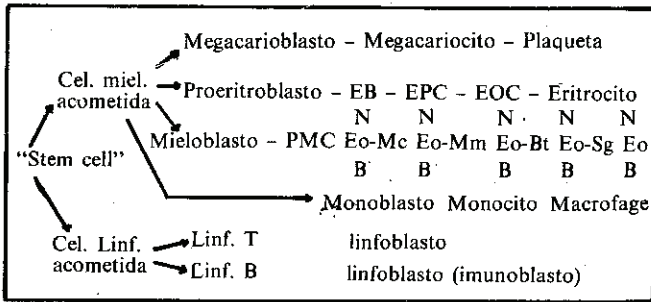


Fig. 1. Esquema da hematopoese.

A classificação aparentemente mais adequada, atualmente a mais aceita, é a proposta pelo French-American-British (FAB) co-operative group, que subdivide as duas formas universalmente aceitas, mielóide e linfóide (Quadro I).

LINFÓIDES

- L₁ - Leucemia linfóide de blastos pequenos (Típica LLA da infância)
- L₂ - Leucemia linfóide de blastos de tamanho variável. Presença de células L₁ e células grandes com núcleo de tamanho e contornos irregulares, clivados (Pode ser confundida com LMA e com leucemia de células indiferenciadas).
- L₃ - Leucemia linfóide de blastos uniformemente grandes. Citoplasma moderadamente abundante, basófilo, vacuolizado (LA tipo Burkitt com IgS monoclonal).

MIELÓIDES

- M₁ - Leucemia mielóide de blastos indiferenciados. Confunde-se com L₂, porém as reações de Sudan Black e para peroxidase são positivas em 3% ou mais dos blastos.
- M₂ - Leucemia mielóide típica de blastos diferenciados. Com grande número de promielócitos e mieloblastos, bastonetes de Auer, frequentes reações de Sudan Black e para peroxidase positiva em mais de 3% dos blastos.
- M₃ - Leucemia promielocítica hipergranular
- M₄ - Leucemia mielomonocítica: Apresenta mais de 20% de células monocíticas na medula óssea e no sangue.
- M_{5A} - Leucemia monoblastica; pode confundir-se com L₂ ou M₁, porém seus blastos são esterase inespecífica
- M_{5B} - Leucemia monocítica (diferenciada)
- M₆ - Eritroleucemia. Componente eritroblástico elevado. Formas eritroblásticas acima de 30% fazem o diagnóstico.

QUADRO I (24). Classificação das leucemias agudas proposta pelo FAB Cooperative Group (1).

Além da caracterização morfológica, existem outros métodos que permitem cada vez melhor classifi-

car as leucemias, para com isso atingir um melhor resultado terapêutico (Quadro II).

Citoquímico: peroxidase; Sudan black B; Naftol ASD acetato esterase, com e sem NaF; Fosfatase ácida, com e sem inibição com ácido tartárico; PAS, lisosima.

Microscopia eletrônica: morfologia e citoquímica (peroxidase, fosfatase ácida).

Marcadores de superfície: rosetas com SRBC, imunoglobulinas de superfície: (IgS), receptores para FC e para C3.

Marcadores citoplasmáticos: receptores para corticoide: imunoperoxidase.

Bioquímica: Transferase terminal; lisosima sérico.

Citogenética: Cromossoma ph, e outros.

QUADRO II. Métodos de caracterização das células blásticas

As formas crônicas também são subdivididas em linfóide (LLC e síndrome de Sezary), e mielóide, mais frequentemente granulocítica neutrófila, podendo existir raramente predominância de qualquer outra linhagem mielóide. Nas formas crônicas os elementos predominantes são os mais maduros.

A etiologia dessas patologias ainda não está bem determinada, parecendo que vários fatores contribuem para as alterações cromossômicas, imunológicas e de membrana celular que acarretam esta proliferação descontrolada de células. Entre os fatores experimentalmente mais importantes temos: os vírus, - que podem produzir leucemias em animais de laboratório e inclusive em felinos, os agentes químicos, a estimulação imunológica prolongada e as irradiações. Entretanto não há qualquer evidência de que estes fatores isoladamente possam produzir a doença, tudo levando a crer na interação desses agentes produzindo alterações cromossômicas e metabólicas que alteram a proliferação por parada de maturação ou mais provavelmente por um retorno a indiferenciação celular. Existem algumas revisões (48) e vários livros enfocando os diversos aspectos do assunto com maior profundidade (1, 11, 59).

LEUCEMIA LINFÓIDE AGUDA (LLA)

Pode ser subclassificada morfológicamente conforme a classificação do FAB, por distribuição etária e imunologicamente. As formas de melhor prognóstico são as de blastos pequenos, a que ocorre em crianças, a que não tem marcadores de superfície, e a que tem receptores para corticosteróide. Ainda não foi mostrada a correlação exata entre esses fatores, apesar de que, nos pacientes com bom prognóstico, haver uma coincidência desses fatores associada à presença de pequena massa tumoral, a qual se traduz por ausência de hepato, espleno e adenomegalias e contagem não muito elevada de leucócitos no sangue periférico (5, 7, 44, 5, 0, 61). Esta coincidência permite pensar que estes marcadores tenham alguma relação com proliferação celular. Entretanto, é ainda precoce para fazer tal afirmativa. A história clínica é bastante variada, assim como o quadro clínico, pois a infiltração blástica é absolutamente sistêmica, podendo ocorrer em menor ou maior grau em qualquer órgão, dando ou não sintomatologia, como por exemplo na medula óssea, onde há desaparecimento dos elementos normais, no trato gastrointestinal e sistema

*Aula apresentada no curso paralelo de Hematologia no IV CONGRESSO MÉDICO-UNIVERSITÁRIO DO ABC, em 22-8-1979.

**Assistente Doutor da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia do Departamento de Clínica da Faculdade de Medicina da U.S.P.

nervoso central. Febre e perda de peso podem estar presentes. O exame laboratorial que faz o diagnóstico é o hemograma, que pode ser confirmado pelo mielograma. A presença de blastos no sangue periférico é absolutamente fundamental, pois permite o diagnóstico diferencial com os linfomas não de Hodgkin. Os achados no sangue periférico, além dos elementos blásticos, são bastante variáveis, podendo haver anemia, plaquetopenia, leucocitose e leucopenia. Em crianças, muito raramente, podemos encontrar uma forma "aleucêmica", só com queixa articular, sem blastos em sangue periférico, porém com alterações radiológicas de osso características (Quadro III). O quadro neurológico existente é bastante variado, com queixas de cefaléia, convulsões, vômitos, alterações visuais e de pares craneanos. Entretanto, só se preconiza a colheita de líquor na presença de sintomas ou quando o exame de fundo de olho está alterado, pois sempre existe o risco da entrada de células leucêmicas do sangue periférico para o espaço raqueano. O exame do líquor deve ser feito por citocentrifugação ou pela decantação (técnica de Suta) para uma maior segurança no resultado. Os achados podem ser bastante variados (Quadro IV) sendo até referido o achado necroscópico de envolvimento neurológico sem que tenha havido história clínica nem achado laboratorial.

Osteoporose difusa.
Faixas rádio transparentes metafisárias (frequente em crianças).
Linhas de parada de crescimento (linhas de Baty-Vogt).
Lesões osteolíticas
Lesões destrutivas corticais.
Diatese de sutura craneana (em crianças pequenas)
Periostite.

QUADRO III. Sinais radiológicos das alterações ósseas das leucemias.

Presença de células leucêmicas (não é obrigatória)
Presença de mais de 4 linfócitos/mm³
Pressão elevada (em quase todos os pacientes, podendo ser o único achado anormal).
Às vezes hipoglicorraquia
Às vezes hiperproteinorraquia

QUADRO IV - Alterações do líquido céfalo raquiano.

Os dados clínicos e laboratoriais destes pacientes nos permitem já no início uma avaliação prognóstica, dividindo-os em pacientes de bom e de mau prognóstico (Quadro V). Note-se que alguns autores americanos admitem a raça negra como de pior prognóstico que a branca.

	Bom prognóstico	Mau prognóstico
Idade	2-9 anos	≤ 2 e ≥ 9 anos
Leucócitos	30.000	30.000
Marcadores imunológicos	células "null"	células T
Receptores p/ corticóide	presente	ausente
Adenomegalia	ausente	presente
Hepatoesplenomegalia	ausente	presente
Doença extrahematopoiética (SNC, rim, testículo, etc...)	ausente	presente

QUADRO V - Fatores prognósticos em pacientes com LLA. (a presença de um fator de mau prognóstico é suficiente)

Na nossa observação parece mais importante o fator sócio-econômico que o racial, pois indivíduos com

nível sócio-econômico mais baixo procuram o médico mais tardiamente e já com achados clínicos e laboratoriais acentuados.

Leucemia mielóide aguda (LMA)

Ao contrário das formas linfóides, a LMA de modo geral tem sido considerada, de uma maneira genérica, pois não tem sido notada maior relação entre tipo morfológico e prognóstico. Existem alguns dados esparsos a respeito, referindo uma pior evolução para as formas monocíticas e eritrocíticas, assim como uma, diferente sensibilidade destas formas a algumas drogas. Com a classificação do FAB⁽²⁴⁾ procura-se uniformizar a subclassificação das LMA com a finalidade de se obter uma melhor avaliação terapêutica e prognóstica. É fato que, até há bem pouco, as leucemias eram classificadas como da criança (LLA) e do adulto (LMA) e assim eram tratadas. Porém, as variações de evolução e resposta terapêutica e a diversidade de classificações não permitiam sequer uma boa comparação de resultados obtidos.

As formas mielóides, assim como as linfóides, são classificadas de acordo com o elemento anômalo predominante, podendo também existir formas mistas. Aqui, muitas vezes as reações citoquímicas são essenciais para a subclassificação e mesmo para eventualmente distinguí-las das formas linfóides. (QUADRO VI).

	Linfo blasto	Mielo blasto	Promielo	Mono blasto	Eritro blasto
PAS	+ grânulos grosseiros	ou difusamente + ou + grânulos grosseiros	ou difusamente + ou + grânulos grosseiros	+ difuso ou c/ grãos finos	+ granular
Naftol AS-D cloro acetato esterase	-	+	+	fracamente	-
Naftol AS-D acetato esterase	- ou fracamente +	+	+	+	fracamente +
Naftol AS-D acetato esterase com NaF	- ou fracamente +	+	+	-	fracamente +
Alfa Nafil acetato esterase	+ (células T)	-	-	+	+
Sudan black B		+	+	fracamente +	-
Peroxidase		+	+	+	-
Fosfatase ácida	+	+	+	+	+

QUADRO VI. Características citoquímicas das células blásticas.

A história e o quadro clínico das LMA também são bastante variadas. Geralmente com uma duração curta, as queixas dependerão essencialmente das áreas infiltra-

das e da ausência de elementos normais. A invasão do SNC também pode estar presente e tudo indica que com uma frequência semelhante à da LLA.

Nas formas mielóides, porém, podemos ter problemas de coagulação peculiares, não só os dependentes de plaquetopenia. Nos portadores das formas promieloblásticas e mielomonocíticas^(16, 17), pode ocorrer hipercoagulação com consumo aumentado de fatores e fibrinólise^(29, 55).

LEUCEMIA MIELOIDE CRÔNICA (LMC)

É doença existente após a 2ª década. Tem início inocente, sendo aí diagnosticada só por acaso. Geralmente o paciente aparece já com a doença avançada, por desconforto secundário à hepatoesplenomegalia. Caracteriza-se pela presença de um cromossoma marcador, Ph₁ e pela quase ausência de fosfatase alcalina nos neutrófilos. Existem, entretanto, variações. Pode ser encontrada em crianças em sua forma habitual ou numa forma mais agressiva, infantil, onde o cromossoma Ph₁ está ausente⁽¹⁶⁾. Aliás, também na forma adulta, a ausência do cromossoma Ph₁ tem sido indicadora de mau prognóstico. O cromossoma Ph₁ tem sido até hoje considerado característico da LMC e raramente presente em outras síndromes mieloproliferativas. Por outro lado, tem sido descritos casos de LLA, principalmente em crianças, onde este cromossoma está presente. Este achado tem levado a considerar a possibilidade desta forma leucêmica ser uma fase evolutiva da LMC e que esta patologia seja uma doença da "Stem cell"^(10, 19, 49). Esta possibilidade é bastante válida se considerarmos que a LMC geralmente evolui para uma crise aguda que, na maioria das vezes, é de linhagem linfóide, conforme tem sido mostrado pela presença de enzimas que seriam típicos de linfócitos T, como é o caso da deoxinucleotidil transferase terminal (TdT) e pela resposta à terapêutica como vincristina e prednisona, drogas que têm ação quimioterápica específica para linfoblastos⁽⁵⁵⁾.

Geralmente na 1ª consulta o paciente vem com queixa de desconforto devido a hepatoesplenomegalia importante. Não costuma haver anemia acentuada nem sangramentos. Este quadro clínico está de acordo com o achado de hemograma, onde é encontrada leucocitose importante com presença dos elementos granulocíticos neutrófilos nas suas diversas fases maturativas, inclusive um pequeno número de mieloblastos.

Na evolução da doença, geralmente longa, irão aparecer: acentuação da anemia, diminuição das plaquetas e aumento dos leucócitos basófilos. Aliás, tem sido descrito casos onde o aumento destes elementos leva a um quadro pruriginoso, urticariforme, pela liberação de histamina presente nestas células. Durante a evolução, aparece também variação do padrão do cariograma com duplicação ou com desaparecimento do cromossoma Ph₁. Parece ser este o primeiro sinal da evolução desta doença para uma fase aguda,⁽⁶⁷⁾ a qual tem duração mais ou menos longa, conforme seja linfóide ou mielóide e conseqüentemente tem uma melhor ou pior resposta terapêutica.

LEUCEMIA LINFÓIDE CRÔNICA (LLC)

Assim como a LMC, é doença de longa duração e precária resposta à terapêutica. É de evolução insidiosa e com alterações imunológicas progressivamente mais evidentes. Por muito tempo foi classificada em duas formas segundo a presença ou não de eritrodermia. Entre-

tanto, estas duas formas estão hoje bem discriminadas como, respectivamente síndrome de Sezary e a LLC propriamente dita⁽⁴²⁾. Os dois quadros são de evolução prolongada, com resposta pobre ao tratamento e com quadros clínicos bastante distintos. Atualmente, com a utilização da microscopia eletrônica e de marcadores de linfócitos, estes dois quadros estão bem definidos, com proliferações linfocitárias distintas. Os estudos com marcadores sugerem que as LLC sejam proliferações de linfócitos B, ainda que em nosso meio os resultados obtidos diferentes⁽³⁴⁾. O síndrome de Sezary seria uma proliferação de linfócitos T. É importante notar que as alterações imunológicas destes pacientes são também bastante distintas. Nos pacientes com LLC há uma produção deficiente de gama globulina, geralmente sem alteração da imunidade tardia e sem quadros bacterianos frequentes. Por outro lado estes pacientes podem apresentar plaquetopenia e anemia hemolítica autoimune. Nos pacientes com síndrome de Sezary, as alterações imunes mais importantes são os processos infecciosos.

Clinicamente há grande distinção entre os dois quadros, já que a eritrodermia presente no síndrome de Sezary é queixa precoce. Os pacientes com LLC assim como os com LNC, geralmente apresentam-se tardiamente ao médico, com quadro avançado, com queixa de desconforto devido a volumosa hepatoesplenomegalia. Queixas outras, mais precoces, ocorrem quando há concomitância de fenômenos autoimunes.

TRATAMENTO

Os princípios básicos de tratamento das leucemias são iguais aos tratamentos de qualquer outra neoplasia. Tem como finalidade a retirada ou destruição do maior número possível de células tumorais no mais curto espaço de tempo e com o mecanismo de efeitos colaterais. Para isso, pode-se lançar mão de diferentes tipos de terapêutica associativa, pois atualmente não há quase dúvida quanto às vantagens do tratamento de associação nas várias neoplasias, principalmente nas leucemias agudas. Assim, tem sido usada retirada mecânica do tumor por cirurgia ou por leucoferese, quimioterapia (QT), radioterapia (RXT), imunoterapia (Imunot) e, principalmente, associações destas diferentes terapêuticas. Particularmente nas leucemias, as associações que têm mostrado sinergismo e maior utilidade são: leucoferes e + QT; QT+QT e RXT+QT^(4, 8, 15, 21, 25, 32, 60, 62).

A lógica destes esquemas baseia-se no ciclo celular e na habilidade que as células têm de proliferarem ou não. Estudos citocinéticos mostraram que as células tumorais, do mesmo modo que as "stem cells", podem se dividir ou entrar em repouso para posterior multiplicação. (Fig. 2).

Assim, as células estarão ou não em ciclo e estarão ou não sintetizando proteínas, "DNA" e "RNA". Quando em ciclo, elas passam pelas diferentes fases G₁, S, G₂ e M, onde podem ser agredidas por RXT ou QT que afetam processos metabólicos celulares. Se em repouso, até agora temos poucos meios para agredi-las e reconhecimentos ainda muito esparsos de como fazê-las voltar à atividade (Fig. 2). Por enquanto, um dos métodos mais eficiente para fazê-lo é a retirada ou destruição de células tumorais, pois a diminuição da população celular faz com que as células, por mecanismo de "feed back", voltem ao ciclo, na tentativa de repovoamento, possibilitando assim, a sua destruição pelos mé-

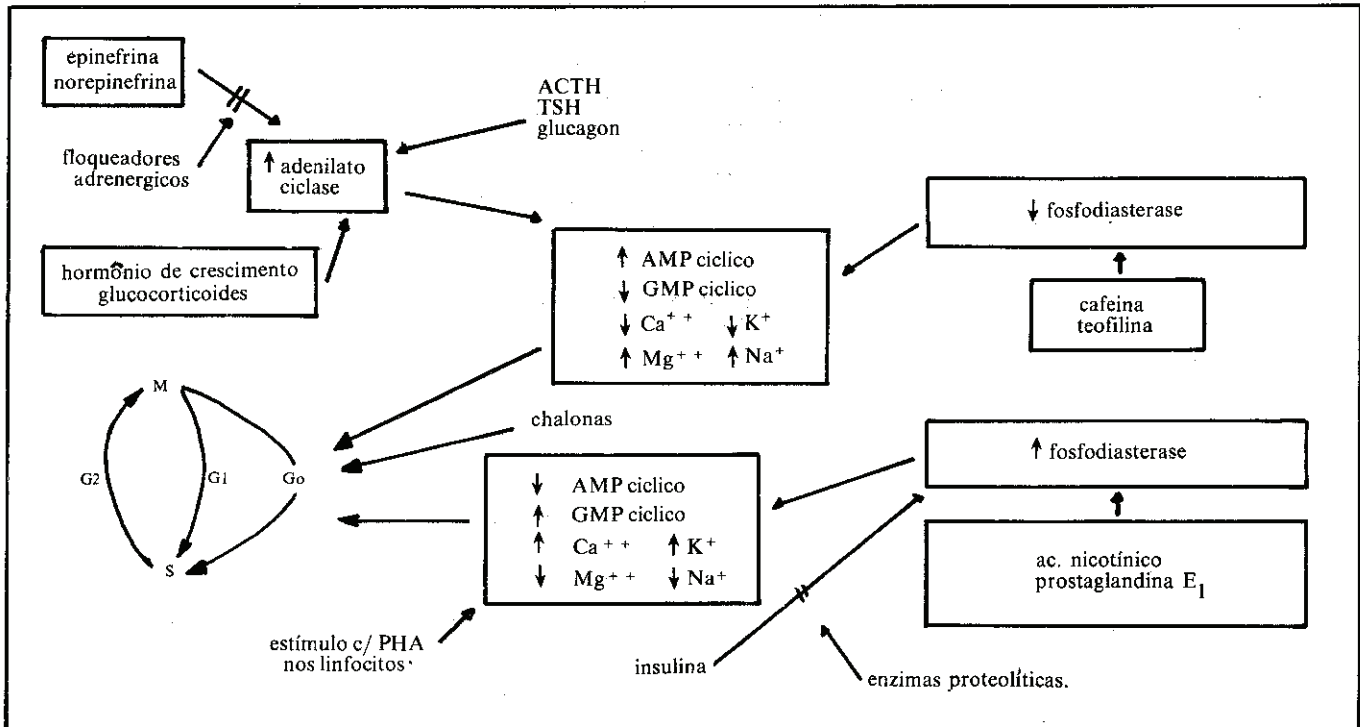


FIG. 2. ESQUEMA DAS POSSIBILIDADES DE ATIVAÇÃO G₁ - S DO CICLO CELULAR - Note-se que há dados ainda não bem estabelecidos devido aos resultados conflitantes até hoje obtidos.

todos até agora conhecidos. (2,36,43,52,53,58). O maior conhecimento sobre farmacologia dos agentes terapêuticos, seu modo de ação, seus efeitos tóxicos colaterais, seus efeitos sinérgicos (Quadro VII) e antagonísticos, o aprendizado crescente sobre os mecanismo de resistência terapêutica (Quadro VIII), tem também possibilitado o aumento do efeito curativo e diminuição do efeito tóxico (Quadro IX) das várias drogas e, principalmente, das várias associações (7,61). Tudo isso permite uma terapêutica inicial agressiva, retirada e/ou destruição rápida de massa tumoral importante, fato este essencial para a obtenção de um bom resultado terapêutico.

- Droga Alquilante+droga do grupo dos antibióticos
 RXT+droga do grupo antibióticos
 RXT+droga alquilante
 Droga fase específica+droga não fase específica
 Droga fase específica+droga fase específica (duas fases diferentes).
 Droga+droga que diminui metabolização da anterior
 Droga+droga que bloqueie efeitos colaterais da anterior
 Droga+droga que afete permeabilidade da membrana anterior

QUADRO VII. Drogas com efeito sinérgicos quimioterápicos e tóxicos (48, 25, 32, 62, 66)

- Fatores farmacológicos**
 - Concentração da droga e duração a exposição do tumor à droga
 - Mudança das características da droga
 - Competição com metabólitos
 - Influência de outras drogas - Cinética do Tumor
 - Alterção das membranas celulares - Toxicidade a outros tecidos
- Fatores bioquímicos**
 - limite a concentração intracelular da droga
 - Minimização dos efeitos diretos nos enzimas visados
 - célula pode escapar a ação da droga.
 - Sobrevivência celular por mecanismos de separação
 - ausência de receptores (corticóides)

QUADRO VIII. Resistência a agentes anti-tumorais (28, 61).

- Prednisona: diabetes mellitus, úlcera péptica, diminuição de sintomas de infecção, imunossupressão.
 Ciclofosfamida: cistite hemorrágica, mielo e imunodepressão, fibrose gonadal.
 Busulfan: fibrose pulmonar, mielodepressão, fibrose gonadal.
 Methotrexate: hepatotoxicidade, pneumonite, úlceras de mucosa GI, mielodepressão, nefrotoxicidade, neurotoxicidade.
 6-Mercaptopurina: hepatotoxicidade, mielo e imunodepressão.
 Arabinosilcitosina: hepatotoxicidade, mielo e imunodepressão, úlceras de mucosa GI.
 Thioguanina: hepatotoxicidade, mielodepressão.
 Vincristina: neurotoxicidade.
 Vinblastina: neurotoxicidade e mielodepressão.
 Daunorudidomicina: cardiotoxicidade e mielodepressão.
 Hidroxidaunorubidomicina (Adriblastina): cardiotoxicidade e mielodepressão.
 Rubidazona: cardiotoxicidade e mielodepressão.
 Procarbarina: neurotoxicidade, mielodepressão.
 L-asparaginase: encefalopatia, hepatotoxicidade, imunossupressão.
 Bleomicina: fibrose, pulmonar, hepatotoxicidade, imunossupressão.

QUADRO IX - Efeitos colaterais de algumas drogas anti-neoplásicas.

O reconhecimento da existência de "santuários", dos quais o mais importante é o SNC, que exigem terapêutica localizada, também contribui bastante para o progresso e "cura" destas doenças. Estes santuários, inicialmente reconhecidos nas LLA, têm sido agora também referidos com frequência nas LMA e nos linfomas não de Hodgkin leucemizados. O tratamento "profilático" destes locais têm sido de grande valia na evolução cada vez melhor destes pacientes (23,33,50).

Um fato bastante controverso ainda existente é a manutenção da terapêutica. Como fazê-la? Quando pará-la? Sabemos que as células neoplásicas podem entrar em repouso e, eventualmente, sair dele e voltar a proliferar; com isto justifica-se um tratamento de manu-

tenção de duração de cerca de $2\frac{1}{2}$ anos, se o paciente estiver permanecido bem durante este período ⁽⁴⁶⁾. Porém, os resultados obtidos por Mathe em LLA ⁽⁴⁵⁾ e pelo grupo Bart ⁽²⁰⁾ em LMA, permitem conjecturar a respeito. Estes dois grupos têm utilizado imunoterapia com BCG e suspensão do tratamento quimioterápico dos pacientes assim tratados. Ora, o BCG até hoje não comprovou ter qualquer utilidade no tratamento de quaisquer neoplasias, a não ser quando utilizado localmente ^(13,20). Fica então as perguntas: há mesmo necessidade de qualquer tratamento quimioterápico prolongado? O efeito do BCG não tem sido só impedir que nesse mesmo período se criasse resistência ao quimioterápico? Ora, o grupo de pacientes com LLA que responde bem com o BCG é aquele com bom prognóstico que Mathe trata intensamente com QT por $1\frac{1}{2}$ anos.

Todos os autores referem bons resultados. Na LMA o BCG só faz melhorar a resposta à terapêutica por ocasião da recidiva, evitando efeitos colaterais de drogas e o aparecimento de resistência a elas.

Não aconteceria nas leucemias o mesmo que acontece, por exemplo, em linfomas e mielomas? ^(18,22). Sabemos se uma recidiva, após uma remissão completa prolongada, é ainda a mesma doença ou uma nova?

Parece ser indiscutível que combinações terapêuticas têm de ser feitas com muito cuidado, pois o sinergismo de drogas ou de QT com RXT acontece não só com efeito antineoplásico, mas também com efeitos tóxicos; terapêuticas prolongadas com QT e RXT levam, a longo prazo, a lesões irreversíveis e, principalmente, tanto QT quando RXT tem doses adequadas, acima das quais fizemos aumentar toxicidade sem aumentar o efeito terapêutico ou superar o problema de resistência eventualmente existente e abaixo dos quais não aproveitamos seu efeito antineoplásico eficaz e só fizemos criar resistência à terapêutica.

Convém lembrar que quaisquer drogas podem atuar sinérgica ou antagonicamente na terapêutica antineoplásica e nos efeitos colaterais, como por exemplo allourinol, fenobarbital, hormônios e antibióticos ou que certas drogas podem ser potencializadas por alguns agentes antineoplásicos, como é o caso das drogas inibidoras das mono-amino-oxidases.

Leucemia linfóide aguda

Existem 3 fases de tratamento: indução, consolidação e manutenção.

A fase de indução está consagrada com o emprego de vincristina (VCR) + prednisona (PRD) drogas com especificidades para linfoblastos com ou sem daunorubicina (DRM) conforme o paciente seja considerado, respectivamente de mau ou de bom prognóstico. ⁽⁹⁾

A fase de consolidação varia. Todos os autores advogam a "profilaxia" do SNC, alguns usam methotrexate (MTX) intra raquí associado à irradiação (2.400 rads no crânio em doses diárias de 200 rads, em crianças maiores e em adultos). Outros usam somente o MTX intra raquí, pois com isso o resultado terapêutico parece ser o mesmo, e com menos chances de problemas colaterais. Os resultados obtidos em 2 grupos por nós tratados, RXT+MTX e só MTX, confirmam esta idéia ^(6,65). Nesta fase a maioria dos grupos tem preferido uma terapêutica sistêmica intensiva com drogas diferentes das usadas na fase de indução e sua duração tem sido variada ^(9,45). Na fase de manutenção os esquemas e sua duração tem variado bastante. Entretanto, cada vez mais se confirma

que a fase inicial do tratamento é a mais importante com uma terapêutica intensiva para a obtenção rápida de uma remissão que tem de ser consolidada de imediato. A duração e a quantidade de drogas da fase de manutenção parecem não ter maior importância para a duração de remissão e a cura ⁽⁴⁶⁾. A favor desta idéia estão os resultados obtidos por Mathe, com QT intensiva durante um ano e meio de imunoterapia. Os resultados obtidos são ótimos e não há qualquer evidência de que haja vantagem no esquema imunoterápico utilizado. ^(13,20,45)

Na contingência de infiltração do SNC há necessidade de tratamento local específico. Aqui a terapêutica é discutível, dependendo da localização do processo. Quando há envolvimento meníngeo, há prioridade para a terapêutica com MTX ⁽⁶³⁾. Porém, envolvimento mais profundo irá requerer a utilização de RXT. ⁽⁶⁴⁾

Leucemia mielóide aguda

Nesta doença os resultados do tratamento são mais precários. Aqui também progressivamente tem se chegado à mesma conclusão que para o tratamento da LLA sobre a necessidade de indução, consolidação e profilaxia da infiltração no SNC e manutenção. Entretanto, as drogas são outras, não se tendo a vantagem de haver drogas específicas para blastos mielóides. Este fato por si só limita a terapêutica a centros especializados, pois um tratamento agressivo fica restrito às condições de hospitalização e principalmente à existência de um banco de sangue que possa fornecer sangue e seus derivados, principalmente leucócitos e plaquetas, e de um laboratório que possibilite a detecção de infecções eventuais e sua terapêutica eficaz.

As associações que tem mostrado resultados melhores são as com DRM e arabinosilcitosina (ara-c) e com Ara-c e 6tioguanina (TG). Há referência à obtenção de resultados superiores com a associação DRM, Ara-c e TG ^(14,26). Chama particular atenção o fato de DRM poder ser substituída com igual sucesso pela hidroxidaurinomicina (adriblastina, ADR) que apresenta a vantagem de apresentar uma dose cardiotoxicidade relativamente mais alta ⁽⁵⁴⁾. Os esquemas de consolidação geralmente utilizam ciclos com as mesmas drogas da fase de indução e a profilaxia do SNC tem sido feita posteriormente por via parenteral com nitrosoureas. Entretanto, já existem referências de que as nitrosoureas não são tão úteis nesta fase e que seria mais aconselhável uma terapêutica profilática inicial com drogas como MTX e Ara-c. ⁽⁶⁴⁾

As fases de manutenção também tem variado bastante, porém ainda não se discute a parada de tratamento, pois até agora não há muitos pacientes que passem 2 anos e meio em remissão completa contínua e só agora isto está acontecendo numa frequência um pouco mais elevada.

Leucemia linfóide crônica

Sua terapêutica tem sucesso muito relativo.

As drogas mais utilizadas tem sido a mustarda de alfa fenil-alanina (L-PAM) em dose diária ou com mais sucesso em dose elevada a cada duas semanas, a ciclofosfamida (CFM) e a prednisona. Alguns tem utilizado a associação CFM, VCR e PRD em doses semanais.

Os resultados, entretanto, não tem grande sucesso, podendo mesmo ocorrer piora da doença. ⁽¹⁷⁾

Apesar disto, as situações de anemia hemolítica autoimune, púrpura trombocitopênica idiopática e desconforto acentuado pela presença de massas volumosas onde a terapêutica é mandatória. Outras terapêuticas

têm sido tentadas, também mostrando só resultados parciais paliativos: radioterapia do baço, radioterapia do sangue em circulação extracorpórea, leucoferese e radioterapia de corpo inteiro. Cuidado essencial na terapêutica destes pacientes, que já têm diminuição de sua imunidade humoral, é mantê-los com número de granulócitos adequados, pois a linhagem mielóide normal é bem mais sensível à terapia do que os linfócitos leucêmicos.

No síndrome de Sezary os resultados não são mais brilhantes.

Leucemia mielóide crônica

O tratamento é limitado. A droga que até hoje consegue produzir os melhores resultados é o busulfan. Estes resultados também são paliativos, com diminuição da massa tumoral, queda de leucócitos e diminuição de trombocitemia. Muitas vezes ocorre aumento da fosfatase alcalina nos leucócitos, porém, muito raras vezes tem sido referido o desaparecimento do cromossoma anômalo Ph, que quando ocorre o faz por pouco tempo. Assim, o paciente até agora caminha inexoravelmente para a crise aguda que pode ser linfóide ou mielóide e que tem sido tratada respectivamente com LLA ou LMA. O diagnóstico precoce desta viragem pode vir a ser muito útil enquanto não for conseguida uma terapêutica mais adequada para a obtenção de remissão completa na LMC.

Problemas colaterais

A presença de massa tumoral e conseqüente destruição aumentada de tecido, que irá aumentar mais com a instalação da terapêutica, acarreta aumento de ácido úrico que poderá levar inclusive à insuficiência renal aguda. Este problema pode ser enfrentado com a utilização de allopurinol e hidratação adequada. Deve-se lembrar que o allopurinol bloqueia o metabolismo da 6mercaptopurina atuando, portanto, como um potencializador desta droga. Este efeito, entretanto, não traz maior vantagem terapêutica, sendo então aconselhável a diminuição da dose de 6mercaptopurina para 1/3 quando se usa concomitantemente o allopurinol.

Hipercalcemia pode ocorrer eventualmente, sendo superada com o tratamento do tumor e administração de corticóide. Esta conduta tem mostrado resultados melhores que o emprego de Mitramicina, antibiótico quimioterápico, útil para tratamento de tumores de testículo e no tratamento da hipercalcemia da doença de Paget. Entretanto, os problemas mais importantes sendo os causadores mais frequentes do óbito destes pacientes são os secundários à substituição dos elementos normais de defesa ou sua supressão atrogênica. Nestas circunstâncias temos plaquetopenias importantes que poderão produzir sangramentos fatais se não for possível a infusão de concentrado plaquetário.

A leucopenia irá facilitar a agressão de agentes bacterianos vários. Tratamento profilático se faz com condições de higiene adequadas e isolamento. Alguns autores admitem que, no caso, seria mais adequado a permanência do paciente no domicílio, evitando, assim, as infecções por microorganismos resistentes.

A presença de febre muda completamente a situação. Ela pode ser causada pela própria doença ou por processo infeccioso. De qualquer modo se justifica aqui, terapêutica antibiótica de amplo espectro e feitura de cultura de sangue, medula, urina e de materiais de secreção. Após o resultado, passa-se, se necessário, para terapêutica mais específica. Detalhe importante é que na ausência de neutrófilos os antibióticos têm uma atividade muito

mais limitada. Faz-se então, necessária a administração de neutrófilos através de leucoferese. Aliás, o aparecimento de frações do sangue, permitindo administração de quantidades maiores e mais eficientes de leucócitos e plaquetas, foi um dos maiores acontecimentos na evolução terapêutica, pois só assim é possível a terapêutica agressiva inicial que tem trazido os resultados melhores.

As alterações imunológicas permitem as infecções por patógenos oportunistas e a exacerbação de infecções quiescentes ou normalmente inócuos.

Assim, há a necessidade de uma história bem feita e de uma boa avaliação quanto à coexistência de doenças como tuberculose, toxoplasmose, e verminoses várias como esquistossomose e esquistossomose para uma terapêutica prévia ou para uma terapêutica profilática, conforme seja o caso.

Entre os oportunistas de importância temos o **Pneumocistis carinii**, citomegalovirus, o **Herpes zoster** e muito frequentemente os fungos.

Faremos especial referência a estes últimos, pois o agente terapêutico útil nesta circunstância é a anfotericina B, droga miocardiotoxicidade. Essa mesma toxicidade é produzida pelas antraciclinas antineoplásicas e sua somação pode ser fatal. Efeitos colaterais de outras drogas também podem ser somados aos do agente quimioterápico, como, por exemplo, drogas nefrotóxicas, neurotóxicas, etc... (3,27,30,31,37,39,40,68).

Há sempre de ser lembrado que a finalidade do tratamento é curar a doença e não matar na "cura" e nem deixar sequelas. Enfim, é restaurar a saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AMBROSE, E. J. & ROE, F.J.C. **Biology of cancer**. 2ed. New York, Halsted Press, 1975.
2. BASERGA, R. The relationship of the cell cycle to tumor growth and control of cell division: a review. **Cancer Res.**, 25: 581-95, 1965.
3. BODEY, G. P. et al. Fever and infection in leukemic patients **Cancer**, 41: 1610-22, 1978.
4. BROCKMAN, R. W. Biochemical aspects of drug combinations: **Cancer Chemoth. Rep. Part 2**, 4: 115-29, 1974.
5. BRONET, J. C. & SELIGMANN, M. The immunological classification of acute lymphoblastic leukemias. **Cancer**, 42: 817-27, 1978.
6. CABRAL, E. et al. Leucemia aguda linfoblástica. Estudo preliminar de dois regimes terapêuticos, um dos quais sendo radioterapia profilática do comprometimento do sistema nervoso central. **Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. USP**, 1979. Não prelo.
7. CALBRESI, P. & PARKS JR. R.E. Chemotherapy of neoplastic disease. In: Goodman, L.S. & Gilman, A. **The pharmacological basis of therapeutics**, 5 ed. New York, Mac Millan, 1975, p. 1248.
8. CAPIZZI, R. L. et al. Combination chemotherapy - Theory and practice. **Seminars in Oncology**, 4: 227-53, 1977.
9. CARTER, S.K. Acute lymphocytic leukemia. In: Staquet, M.J. **Randomized trials in cancer: a critical review**. New York, Raven Press, 1978, p.1.
10. CHESSELS, J. M. et al. The Ph chromosome in childhood leukemia. **Brit. J. Haemat.** 41: 25/41-1979.
11. CLARKESON, B. & BASERGA, R. **Control of proliferation in animal cells**. S.L. Cold Spring Harbor Laboratory, 1974.
12. CLEIN, G.P. The classification of acute leukaemia. In: Cleton, F. J. et al. **Advances in acute leukemia**. Amsterdam, North Holland, 1974. p. 54.
13. CURRIL, G. Malignant disease. In: HOLBOROW, E. J. & REEVES, W. G. **Immunology in medicine**. London Academic Press, 1977. p. 999
14. DEBUSSCHER, L. & STRUCKMANS, P.A. Non lymphocytic acute leukemia. In: STAGUET, M. J. **Randomized trials in cancer: a critical review by sites**. New York, Raven Press, 1978. p. 25.

- 15 DE VITA, V. et al Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer*, 35: 98-110, 1975.
- 16 DIOGO, N. C. M. Leucemia mieloide crônica na infância. *Pediatrics*, 1: 220-30, 1979.
- 17 DURANT JR. & SMELLEY, R. V. **The chronic leukemias**. Springfield, Charles C. Thomas, 1972. p. 89.
- 18 DURIE, B. G. M. & SALMON, S. E. Multiple myeloma macroglobulinemia and monoclonal gammopathies. In: HOFFBRAND, A. V. et al: **Recent advances in haematology**. Edinburg, Churchill Livingstone, 1977, p. 243.
- 19 EDITORIAL: Philadelphia chromosome positive leukaemias *Lancet* 1: 857-8, 1979.
- 20 FREEMAN, C. B. Immunotherapy of leukaemia. In: CASTRO, J. E. **Immunological aspects of cancer**. S. I. MTP Press Limited Lancaster, 1978. p. 385.
- 21 FREI III, E. Combination cancer chemotherapy: presidential address *Cancer Res.* 32: 2593-2607, 1972.
- 22 FREI III, E. et al. Combination chemotherapy in advanced Hodgkin's disease. *Ann. Int. Med.* 79: 376-82, 1973.
- 23 FREI III, E. et al. **Advances in the treatment of acute leukemia**. 17^o Congresso da Sociedade Internacional de Hematologia, 1978 p. 23-9.
- 24 FRENCH AMERICAN BRITISH (FAB) Co-operative group: Proposals for the classification of the acute leukaemias *Brit J. Haemat.*, 33: 451-8, 1976.
- 25 FRIEDMAN, M.A. & CARTER, S.B. serious toxicities associated with chemotherapy. *Seminars in Oncology*, 5: 193-202, 1978.
- 26 GALE, R.P. Advances in the treatment of acute myelogenous leukemia *N. Eng. J. Med.*, 300: 1189-99, 1979.
- 27 GEISER, C.F. et al: Prophylaxis of varicella in children with neoplastic disease: comparative results with zoster immune plasma and gamme globulin. *Cancer*, 35: 1027-30, 1975.
- 28 GOLDIN, A. & JOHNSON, R. K. Resistance to antitumor agents. In: TAGNON, H. J. & STAGUET, M.J. **Recent advances in cancer treatment**. New York, Raven Press, 1977. p. 155.
- 29 GOLDMAN, J. M. Acute promyelocytic leukaemia, *Brit. M. J.* 1: 380-2, 1974.
- 30 GRAW JR, R. G. et al: Normal granulocyte transfusion therapy. Treatment of septicemia due to gram-negative bacteria. *N. Eng. J. Med.*, 287: 367-71, 1972.
- 31 HIGBY, D. J. et al. Filtration leukapheresis for granulocyte transfusion therapy. *N. Eng. J. Med.*, 292: 202-761-6, 1975.
- 32 HILL, B. T. & BASERGA, R. The cell cycle and its significance for cancer treatment. *Cancer Treat Rev.*, 2: 159-75, 1975.
- 33 HUSTU, H.O. & AUR, R. J. A. Extramedullary leukaemia *Clinics in Haemat.*, 7: 313-37, 1978.
- 34 JAMRA, M. et al. Linfócitos T y B I su valoración en linfomas y leucemias. *Sangre*, 20: 273-87, 1975.
- 35 JANOSSY, G. et al. Relation of "lymphoid phenotype" and responsive to chemotherapy incorporating vincristine-prednisolone in the acute phase of Ph positive leukemia. *Cancer*, 43: 426-34, 1979.
- 36 KAPLAN, J. G. Membrane cation transport and the control of proliferation of mammalian cells. *Ann. Rev. Physiol.*, 40: 19-41, 1978.
- 37 KETCHEL, S. J. & RODRIGUES, V. Acute infections in cancer patients *Seminars in Oncology*, 5: 167-78, 1978.
- 38 KNOSPE, W. H. et al. Bi-weekly chlorambucil treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Cancer*, 33: 555-62, 1974.
- 39 LEVINE, A. S. et al. Protected environments and prophylactic antibodies. *N. Eng. J. Med.*, 288: 477-83, 1973.
- 40 LEVINE, A.S. et al. Hematologic malignancies and other marrow failure states: progress in the management of complicating infections. *Seminars in Hematology*, 11: 141-202, 1974.
- 41 LI, C. Y. et al. Studies of acid phosphatase isoenzymes in human leukocytes demonstration of isoenzyme cell specificity. *J. Histochem. Cytochem.*, 18: 901-10, 1970.
- 42 LITOVITZ, T.L. & LUTZENR, M.A. Quantitative measurements of blood lymphocytes from patients with chronic lymphocytic leukemia and the Sezary syndrome. *J. Natl. Cancer Inst.* 53: 75-7, 1974.
- 43 MAC MANUS, J. P. et al. Role of cyclic nucleotides and calcium in the positive control of cell proliferation. In: DRUMMOND, G. I. et al. **Advances in cyclic nucleotide**. New York, Raven Press, 1975. p. 719.
- 44 MATHE, G. et al. Search for correlations between cytological types and therapeutic sensitivity of acute leukaemias. *Blood Cells*, 1: 37-52, 1975.
- 45 MATHE, G. et al: Preliminary results of three chemotherapy-immunotherapy protocols for treatment of acute lymphoid leukemia in children. In: **The University of Texas system Cancer Center MD Anderson Hospital and Tumor Institute 22nd Annual Clinical Conference on Cancer: Immunotherapy of human cancer**. New York, Reven Press, 1978. p. 245.
- 46 MAUER, A. M. Treatment of acute leukaemia in children. *Clinics in Haematology*, 7: 245-58, 1978.
- 47 MAZZAFERRI, E.L. et al. Treatment of hypercalcemia associated with malignancy. *Seminars in Oncology*, 5: 14153, 1978.
- 48 MILLER, R. W. Environmental causes of cancer in childhood. *Adv. Ped.*, 25: 97-119, 1978.
- 49 MISSET, J. L. et al. Crises blastiques révélatrices de leucémias myéloïdes chroniques et simultanées des leucémies aiguës primaires ou leucémies aiguës-primaires à chromosome Philadelphia? *Now Presse Med.*, 6: 2409-12, 1977.
- 50 NECHÉLES, T.F. **The acute leukemias**. New York, Stratton, 1979, p. 34.
- 51 PANGALIS, G.A. et al. Cytochemical findings in human nonneoplastic blood and tonsillar B and T lymphocytes. *Am. J. Clin. Path.*, 69: 314-8, 1978.
- 52 PASTERNAK, C.A. et al. Surface changes during the cell cycle. In: PADILHA, G. M. et al. **Cell cycle controls**. New York, Academic Press, 1975. p. 117.
- 53 POLLI, E. E. Regulation of cell cycle in normal and leukemia conditions. In: Sena, S. et al: - **Topics in Hematology**. Proceedings of the 16th Congress of Hematology. Kyoto 1976 - excerpta Medica - Amsterdam, 1977, pg. 17.
- 54 PREISLER, H.D. et al. Adriamycin - Cytosine arabinoside therapy for - adult acute myelocytic leukemia. *Cancer Treat. Rep.*, 61: 89-92, 1977.
- 55 ROSNER, F. et al. Disturbances of hemostasis in acute myeloblastic leukemia. *Acta Haemat.* 43: 65-72, 1970.
- 56 ROZENSAJN, L. et al. Acid phosphatase activity in normal human blood - and bone marrow cells as demonstrated by the azo dye method. *Acta Haemat.*, 30: 310-6, 1963.
- 57 ROZENSAJN, L. et al. The esterase activity in megaloblasta leukemia and normal haematopoietic cells. *Brit. J. Haemat.*, 14: 605-10, 1968.
- 58 SARNA, G. The resting cell: a chemotherapeutic problem. *Biomedicine*, 20: 322-6, 1974.
- 59 SAUNDERS, G.F. **Cell differentiation and neoplasia**. New York, Raven Press, 1978.
- 60 SCHMALZL, F. & BRAUNSTEINER, H. The cytochemistry of monocytes and macrophages. *Ser. Haemat.*, 3: 93-131, 1970.
- 61 SCHMIDT, T.J. & THOMPSON, E.B. Glucocorticoid receptor function in leukemia cells. In: asharma, R.K. & CRISS, W.E. **Endocrine control in neoplasia**. New York, Raven Press, 1978. p. 263.
- 62 SKIPPER, H.E. Combination therapy: some concepts and results - **Cancer Chemoth. RepPart 2**; 4: 137-45, 1974.
- 63 SULLIAN, M.P. et al: Superiority of conventional intrathecal methotrexate therapy with maintenance over intensive intrathecal methotrexate therapy, unmaintained or radiotherapy (2.000 - 2.500 rads tumor dose) in treatment of meningeal leukemia. *Cancer*, 35: 1066-73, 1975.
- 64 SULLIVAN, M.P. & HRGOVICIC, M. Extramedullary leukemia. In: SUTOW, W.W. et al. **Clinical Pediatric Oncology**. Saint Louis, C.V. Mosby, 1977. p. 371.
- 65 VIETTI, T.J. et al. Management of acute leukemia. In: SUTOW, W.W. et al **Clinical Pediatric Oncology**. Saint Louis, C.V. Mosby, 1977. p. 371.
- 66 WHEELER, G.P. Biochemistry and cell kinetics as aids in selective combinations of agents for cancer chemotherapy. In: CLARKSON, B. & BASERGA, R. **Control of proliferation in animal cells**. S.L. Cold Spring Harbor Laboratory, 1974. p. 995.
- 67 WOLF, D.J. et al. Factors associated with prolonged survival in chronic myeloid leukemia. *Cancer*, 42: 1957-63, 1978.
- 68 YATES, J.W. & HOLLAND, J.F. A controlled study of isolation and endogenous microbial suppression in acute myelocytic leukemia patients - *Cancer*, 32: 1490-8, 1973.

Endereço para correspondência:
 Diana H.B. Pozzi
 Rua Henrique Schaumann, 136
 05413 - São Paulo - SP