



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da sobrevida de crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique

Survival evaluation of children with acute lymphoblastic leukemia treated with Berlin-Frankfurt-Munich trial

Dani Laks¹, Fernanda Longhi², Mário Bernardes Wagner³, Pedro Celiny Ramos Garcia⁴

Resumo

Objetivo: determinar a sobrevida das crianças com leucemia linfocítica aguda tratadas no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, nos últimos 10 anos. Avaliar os fatores de risco tradicionalmente conhecidos e comparar os resultados dos protocolos de tratamento Berlim-Frankfurt-Munique versões 90 e 95 entre si.

Métodos: estudo de coorte mista em crianças com idade entre 0 e 15 anos tratadas com o protocolo Berlim-Frankfurt-Munique, versões 90 e 95, nos últimos 10 anos, no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. As informações foram obtidas do prontuário médico. Verificou-se a ocorrência de óbito nos pacientes estudados, sendo realizadas curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier. O efeito conjunto dos fatores de prognóstico foi avaliado pelo modelo de regressão multivariável de Cox.

Resultados: foram incluídos 63 pacientes, cuja média de idade (\pm desvio padrão) foi de $6,3 \pm 4,2$ anos. Trinta e cinco pacientes (55,6%) eram do gênero feminino. A probabilidade estimada de sobrevida livre de doença (\pm erro padrão) em 5 anos foi de $50,8 \pm 7,2\%$ para todos os pacientes estudados, sendo de $77,7 \pm 9,9\%$ para o risco básico, $41,3 \pm 15,4\%$ para o risco intermediário e $39,3 \pm 13,7\%$ para o alto risco.

Conclusões: a probabilidade estimada de sobrevida situou-se abaixo dos resultados obtidos em países desenvolvidos. O grupo de crianças com risco básico, entretanto, obteve melhor prognóstico, mas o número restrito de casos não permite conclusões definitivas.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):149-58: leucemia linfocítica aguda, análise de sobrevivência.

Abstract

Objective: to determine the survival rate of children with acute lymphoblastic leukemia treated in *Hospital São Lucas – Pontifícia Universidade Católica – Rio Grande do Sul* during the past 10 years. To evaluate well known prognostic factors and to compare results of BFM 90 and 95 trials.

Methods: mixed cohort study of 0 to 15-years-old children treated with BFM 90 and 95 trials during the past 10 years at *Hospital São Lucas – Pontifícia Universidade Católica – Rio Grande do Sul*. Data were obtained from medical records. The occurrence of death was described by Kaplan-Meier survival curves. The overall effect of the prognostic factors was evaluated using the Cox's multivariate model.

Results: sixty three patients, whose mean age (\pm standard-deviation) was 6.3 ± 4.2 years, were included. Thirty five patients (55.6%) were female. The estimated probability of relapse free survival at 5 years (\pm standard-error) was $50.8 \pm 7.2\%$ for all patients, with $77.7 \pm 9.9\%$ in the standard risk group, $41.3 \pm 15.4\%$ in the intermediate risk group, and $39.3 \pm 13.7\%$ in high risk group.

Conclusions: the estimated probability of relapse free survival was below the results in developed countries. However the standard risk group obtained better prognostic but the small number of the cases doesn't allow permanent conclusions.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):149-58: leukemia, lymphocytic, acute; survival analysis.

1. Médico Hematologista do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS). Mestre em Pediatria pela PUCRS.

2. Médica Residente de Hematologia/Hemoterapia do Hospital São Lucas da PUCRS.

3. Epidemiologista. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da PUCRS e da Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutor em Epidemiologia pela Universidade de Londres.

4. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da PUCRS. Chefe do Serviço de Pediatria Intensiva e Emergência do Hospital São Lucas da PUCRS. Doutor em Pediatria pela Universidade de São Paulo.

Artigo submetido em 25.03.02, aceito em 31.01.03.

Introdução

A leucemia linfocítica aguda (LLA) é responsável por cerca de 80% dos casos de leucemia aguda na infância^{1,2}. Seu pico de incidência ocorre entre 2 e 5 anos de idade, sendo a sua etiologia desconhecida^{3,4}.

Atualmente, com a utilização de uma quimioterapia intensiva e com os incrementos na terapia de suporte, como transfusões sanguíneas e antibioticoterapia, cerca de 70 a 75% das crianças podem ser curadas com os protocolos de tratamentos atuais^{1,5,6}. Um dos protocolos de maior notoriedade internacional é o desenvolvido pelo grupo alemão Berlim-Frankfurt-Munique (BFM)⁷⁻⁹. Esse protocolo utiliza a estratificação dos pacientes conforme grupos de risco para ocorrência de recidiva. Os pacientes com maior risco são tratados com quimioterapia mais intensiva. O tratamento inclui quatro fases: indução da remissão, consolidação, manutenção e profilaxia do sistema nervoso central (SNC). O principal objetivo do tratamento é induzir a remissão completa, ou seja, atingir < 5% de blastos na medula óssea, e restaurar a hematopoiese normal. Logo após, inicia-se a fase de consolidação, cujo objetivo é reduzir a doença residual mínima (presença de células leucêmicas na medula óssea indetectáveis à microscopia eletrônica) e ajustar a intensidade do tratamento conforme a estratificação do risco de recidiva. O protocolo BFM utiliza a chamada terapia de reindução durante a fase de consolidação, que consiste na utilização das mesmas drogas administradas durante a fase de indução. Após, é realizada a terapia de manutenção, cujo objetivo é a erradicação de células leucêmicas residuais. Nessa fase, a quimioterapia é menos intensa. A profilaxia do SNC é iniciada durante a fase de indução, e inclui quimioterapia e radioterapia.

Nós determinamos a probabilidade estimada de sobrevida das crianças portadoras de LLA tratadas com o protocolo BFM no Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (HSL-PUCRS), durante o período de 1991 a 2001. Também comparamos a sobrevida das crianças tratadas com os protocolos BFM 90 e BFM 95, ajustando para potenciais fatores de confusão.

Métodos

Foram incluídos no estudo 63 pacientes que tiveram o diagnóstico de LLA com idade entre 0 e 15 anos atendidos no HSL-PUCRS, durante o período de junho de 1991 a junho de 2001, e tratados com o protocolo BFM.

Os protocolos BFM 90 e BFM 95 são mostrados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

O protocolo BFM 95 apresenta algumas modificações em relação ao protocolo BFM 90. Na fase de indução, há redução de duas doses de daunorrubicina, redução da dose de L-asparaginase e aumento do número de administrações de metotrexate intratecal para os pacientes com envolvimento do SNC. A fase de reindução passa a ser administrada também aos pacientes com risco intermediário, havendo

um aumento do número de administrações de metotrexate intratecal para os pacientes com envolvimento do SNC. As modificações, durante os blocos de alto risco, são: realização de 6 blocos em vez de 9 (cada bloco é administrado duas vezes); a 6-mercaptopurina não é mais administrada no bloco HR1'; a ciclofosfamida e a mesna são acrescentadas ao bloco HR1'; a L-asparaginase passa a ser infundida em 6 horas em vez de ser administrada via intramuscular; há aumento da dose de ifosfamida e redução da dose de daunorrubicina administradas no bloco HR2'; e redução da dose de etoposide no bloco HR3'. Na fase de manutenção, meninos classificados como risco básico passam a completar 156 semanas de tratamento. A fase de consolidação permanece inalterada em relação ao BFM 90. Quanto à radioterapia intracraniana, as modificações são: a radioterapia profilática (12 Gy) não é mais realizada em pacientes com risco intermediário para recidiva, exceto quando houver imunologia T; há redução da dose de irradiação terapêutica de 24 Gy para 18 Gy, com exceção de crianças com idade ≥ 1 ano e < 2 anos, que recebem 12 Gy.

O protocolo BFM 90 utiliza como critérios para a estratificação em grupos de risco o chamado fator de risco; o acometimento do SNC; a imunologia de células T; a presença de t(9;22) ou de recombinação *BCR-ABL*; o número de blastos por microlitro no sangue periférico no 8º dia de tratamento (D8); e o estado de remissão no 33º dia de tratamento (D33). O grupo de risco básico inclui crianças com os seguintes critérios: fator de risco < 0,80; ausência de envolvimento do SNC; ausência de imunologia T; ausência de t(9;22); < 1.000 blastos/ μ l no D8; e remissão completa no D33. Os seguintes critérios são necessários para classificar uma criança como sendo de risco intermediário: fator de risco $\geq 0,80$; fator de risco < 0,80, mas com acometimento do SNC, ou com imunologia T; ausência de t(9;22); < 1.000 blastos/ μ l no sangue periférico no D8; e remissão completa no D33. O grupo de alto risco inclui crianças com t(9;22), com > 1.000 blastos/ μ l no sangue periférico no D8, com acometimento do SNC no 29º dia de tratamento, e com > 5% de blastos na medula óssea no D33⁷.

Segundo o protocolo BFM 95, os pacientes são estratificados com base nos seguintes critérios: número de leucócitos por microlitro no sangue periférico ao diagnóstico; classificação imunológica de células T; presença de t(9;22) ou de recombinação *BCR-ABL*, ou de t(4;11), ou de recombinação *MLL-AF4*; número de blastos por microlitro no sangue periférico no D8; e estado de remissão no D33. Ao contrário do protocolo BFM 90, o envolvimento inicial do SNC não justifica o enquadramento no grupo de risco intermediário ou alto. Para a classificação de risco básico, é necessária a presença de todos os seguintes critérios: idade ≥ 1 ano e < 6 anos ao diagnóstico; < 20.000 leucócitos/ μ l ao diagnóstico; ausência de imunologia de células T; ausência de t(9;22) ou de recombinação *BCR-ABL*; ausência de t(4;11) ou de recombinação *MLL-AF4*; < 1.000 blastos/ μ l no sangue periférico no D8; e remissão completa no D33. Para a classificação de risco intermediário, é

Tabela 1 - Protocolo BFM 90

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
– prednisona	60 mg/m ² VO	1-28
		1-21 (se alto risco)
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– daunorrubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
		8, 12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto risco)
– metotrexate	6-12 mg IT*	1, 15, 29
		1, 8, 15, 22, 29 (se SNC+)
Fase B**		
– mercaptopurina	60 mg/m ² VO	36-64
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36, 64
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
– metotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
– mercaptopurina	25 mg/m ² VO	1-56
– metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
– metotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50
Re-indução&&		
Protocolo II		
– dexametasona	10 mg/m ² VO	1-21
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– doxorubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 11, 15, 18
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48
– tioguanina	60 mg/m ² VO	36-49
– metotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
Consolidação Intensiva&&&		
Bloco HR1		
– dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
– mercaptopurina	100 mg/m ² VO	1-5
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	1, 5
– metotrexate (+ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
– citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	5
– L-asparaginase	25.000 U/m ² IM	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
– citarabina	16-30 mg IT#	1
– prednisolona	4-10 mg IT##	1
Bloco HR2		
– dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
– tioguanina	100 mg/m ² VO	1-5
– vindesina	3 mg/m ² (até 5 mg) IV	1
– metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
– ifosfamida	400 mg/m ² IV (em 1 h)	1-5
– daunorrubicina	50 mg/m ² IV (em 24 h)	5
– L-asparaginase	25.000 U/m ² IM	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
– citarabina	16-30 mg IT#	1
– prednisolona	4-10 mg IT##	1

Tabela 1 - Protocolo BFM 90 (continuação)

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Bloco HR3		
– dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
– citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	1, 2
– etoposide	150 mg/m ² IV (em 1 h)	3-5
– L-asparaginase	25.000 U/m ² IM	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	5
– citarabina	16-30 mg IT [#]	5
– prednisolona	4-10 mg IT ^{###}	5
Manutenção^{###}		
– mercaptopurina	50 mg/m ² /dia VO	
– metotrexate	20 mg/m ² /semana VO	

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, IM: intramuscular, SNC: sistema nervoso central.

* Conforme a idade: <1ano, 6 mg; ≥1 ano e <2 anos, 8 mg; ≥2 anos e <3 anos, 10 mg; ≥3 anos, 12 mg.

** Somente para risco básico e intermediário.

*** A mesna é utilizada após a administração de ciclofosfamida para profilaxia de cistite hemorrágica.

& O ácido folínico é administrado para auxiliar a eliminação de metotrexate.

&& Somente para risco básico.

&&& Somente para alto risco. Cada bloco é repetido 2 vezes na seguinte ordem: HR1, HR2 e HR3.

Conforme a idade: <1 ano, 16 mg; ≥1 ano e <2 anos, 20 mg; ≥2 anos e <3 anos, 26 mg; ≥3 anos, 30 mg.

Conforme a idade: <1 ano, 4 mg; ≥1 ano e <2 anos, 6 mg; ≥2 anos e <3 anos, 8 mg; ≥3 anos, 10 mg.

As doses são ajustadas conforme a contagem sangüínea de leucócitos. Para todos os pacientes, a manutenção dura até completar 24 meses de tratamento (a partir do protocolo I).

preciso haver a presença de todos os seguintes critérios: ausência de t(9;22) ou de recombinação *BCR-ABL*; ausência de t(4;11) ou de recombinação *MLL-AF4*; < 1.000 blastos/ μ l no sangue periférico no D8; e remissão completa no D33. Além disso, deve haver, pelo menos, um dos seguintes critérios: idade < 1 ano ou \geq 6 anos ao diagnóstico; contagem \geq 20.000 leucócitos/ μ l ao diagnóstico. Para a classificação de alto risco, cada um dos seguintes critérios, isoladamente, independentemente da idade e da contagem de leucócitos inicial, é necessário: contagem de blastos \geq 1.000/ μ l no D8; ausência de remissão completa no D33; presença de t(9;22) ou de recombinação *BCR-ABL*; ou presença de t(4;11) ou de recombinação *MLL-AF4*.

Foi realizado um estudo de coorte mista com informação oriunda de prontuário médico. Os dados quantitativos foram descritos através de média e desvio padrão. Na presença de assimetria, a descrição foi realizada utilizando-se mediana e amplitude interquartil (P25 a P75). Nas variáveis categóricas, utilizou-se frequência e porcentagem.

Para descrever a ocorrência de óbito e a sobrevida livre de doença entre os grupos, utilizou-se a densidade de incidência, comparando os grupos através de risco relativo e seu intervalo de confiança, com significância determinada pelo teste de qui-quadrado. Foi utilizada a análise de sobrevida através do método proposto por Kaplan-Meier¹⁰. Para controlar o efeito dos múltiplos fatores conside-

rados no estudo, foi aplicada a técnica multivariável, de regressão de azares proporcionais (regressão de Cox)¹¹. Nas análises bivariadas, foi adotada a probabilidade de erro alfa igual a 0,05 e, na regressão multivariável, igual a 0,10. Os dados foram processados e analisados através do programa SPSS versão 9.0.

O projeto desta pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Medicina e pela Comissão de Ética em Pesquisa, ambas do HSL-PUCRS. Foi solicitada dispensa do termo de consentimento pós-informação. Os autores assinaram um termo de compromisso para que fosse mantida confidencialidade na utilização dos dados. O termo de consentimento pós-informação para que as crianças fossem submetidas a tratamento quimioterápico havia sido assinado por um responsável, e encontra-se no prontuário médico.

Resultados

Dos 63 pacientes incluídos no estudo, 35 (55,6%) eram do gênero feminino. A idade média (\pm DP) foi de 6,3 \pm 4,2 anos, com mediana (P25 a P75) de 5 anos (3 a 9). O seguimento mediano dos sobreviventes (P25 a P75) foi de 3,8 anos (1,2 a 8,5). A distribuição dos pacientes entre os grupos de risco foi uniforme: 22 (34,9%) eram de risco básico; 23 (36,5%), de risco intermediário; e 18 (28,6%) de alto risco (Tabela 3).

Tabela 2 - Protocolo BFM 95

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Indução		
Protocolo I		
Fase A		
– prednisona	60 mg/m ² VO	1-36
		1-30 (se alto risco)
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– daunorubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
		8, 15 (se risco básico)
– L-asparaginase	5.000 U/m ² IV	12, 15, 18, 21, 24, 27, 30, 33
		12, 15, 18, 21, 24, 27 (se alto risco)
– metotrexate	6-12 mg IT*	1, 12, 33
		1, 12, 18, 27, 33 (se SNC+)
Fase B**		
– mercaptopurina	60 mg/m ² VO	36-63
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36, 64
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48, 52-55, 59-62
– metotrexate	6-12 mg IT*	45, 59
Consolidação**		
Protocolo M		
– mercaptopurina	25 mg/m ² VO	1-56
– metotrexate (+ ac. folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	8, 22, 36, 50
– metotrexate	6-12 mg IT*	8, 22, 36, 50
Re-indução		
Protocolo II		
– dexametasona	10 mg/m ² VO	1-31
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	8, 15, 22, 29
– doxorubicina	30 mg/m ² IV	8, 15, 22, 29
– L-asparaginase	10.000 U/m ² IV	8, 11, 15, 18
– ciclofosfamida (+ mesna***)	1.000 mg/m ² IV	36
– citarabina	75 mg/m ² IV (em 30 min)	38-41, 45-48
– tioguanina	60 mg/m ² VO	36-49
– metotrexate	6-12 mg IT*	38, 45
		1, 18, 38, 45 (se SNC+)
Consolidação Intensiva&&		
Bloco HR1'		
– dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
– vincristina	1,5 mg/m ² (até 2 mg) IV	1, 6
– citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	5
– metotrexate (+ac.folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
– ciclofosfamida (+ mesna***)	200 mg/m ² IV (12/12 h)	2-4
– L-asparaginase	25.000 U/m ² IV	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
– citarabina	16-30 mg IT&&&	1
– prednisolona	4-10 mg IT#	1
Bloco HR2'		
– dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
– vindesina	3 mg/m ² (até 5 mg) IV	1, 6
– daumorrubicina	30 mg/m ² IV	5
– metotrexate (+ ác. Folínico&)	5.000 mg/m ² IV (em 24 h)	1
– ifosfamida (+ mesna***)	800 mg/m ² IV (12/12 h)	2-4
– L-asparaginase	25.000 U/m ² IV	6
– metotrexate	6-12 mg IT*	1
		1, 5 (se SNC+)
– citarabina	16-30 mg IT&&&	1
		1, 5 (se SNC+)
– prednisolona	4-10 mg IT#	1
		1, 5 (se SNC+)

Tabela 2 - Protocolo BFM 95 (continuação)

Droga	Dose e via de administração	Dia do tratamento
Bloco HR3'		
- dexametasona	20 mg/m ² VO	1-5
- citarabina	2.000 mg/m ² IV (12/12 h)	1, 2
- etoposide	100 mg/m ² IV	3, 5
- L-asparaginase	25.000 U/m ² IV	6
- metotrexate	6-12 mg IT*	5
- citarabina	16-30 mg IT&&&	5
- prednisolona	4-10 mg IT#	5
Manutenção##		
- mercaptopurina	50 mg/m ² /dia VO	
- metotrexate	20 mg/m ² /semana VO	

VO: via oral, IV: intravenosa, IT: intratecal, SNC: sistema nervoso central.

* Conforme a idade: <1 ano, 6 mg; ≥1 ano e < 2 anos, 8 mg; ≥2 anos e <3 anos, 10 mg; ≥3 anos, 12 mg.

** Somente para risco básico e intermediário.

*** A mesna é utilizada após a administração de ciclofosfamida para profilaxia de cistite hemorrágica.

& O ácido fólico é administrado para auxiliar a eliminação de metotrexate.

&& Somente para alto risco. Cada bloco é repetido uma vez na seguinte ordem: HR1', HR2' e HR3'.

&&& Conforme a idade: <1 ano, 16 mg; ≥1 ano e <2 anos, 20 mg; ≥2 anos e <3 anos, 26 mg; ≥3 anos, 30 mg.

Conforme a idade: <1 ano, 4 mg; ≥1 ano e <2 anos, 6 mg; ≥2 anos e <3 anos, 8 mg; ≥3 anos, 10 mg.

As doses são ajustadas conforme a contagem sangüínea de leucócitos. A manutenção dura até completar 24 meses de tratamento (a partir do protocolo I). Para meninos classificados como risco básico, a duração total do tratamento é de 156 meses.

A mediana da contagem de leucócitos ao diagnóstico (P25 a P75) verificada foi de 8.700/μl (3.800/μl a 29.900/μl). A maioria dos pacientes atingiu uma contagem de blastos <1.000/μl no D8: 95% no grupo do BFM 90, e 82,6% no grupo do BFM 95. O mesmo ocorreu para a remissão no D33: 92,5% no grupo do BFM 90, e 95,7% no grupo do BFM 95.

A ocorrência geral de óbitos foi de 23 eventos ao longo de um seguimento de 10 anos. A probabilidade estimada de sobrevida global ao final de 5 anos (± EP) foi de 56,5 ± 7,5%. A sobrevida livre de doença (± EP) em 5 anos foi de 50,8 ± 7,2%, sendo de 77,7 ± 9,9% para o grupo de risco básico; de 41,3 ± 15,4% para o grupo de risco intermediário.

Tabela 3 - Comparação de características básicas e desfechos clínicos relevantes entre os protocolos de tratamento em pacientes com leucemia linfocítica aguda

Variável	Total n=63	BFM 90 n=40	BFM 95 n=23	p
Idade, anos	6,3 ± 4,2	6,0 ± 3,8	6,7 ± 4,8	0,501
Gênero feminino, n°	35 (55,6%)	21 (52,5%)	14 (60,9%)	0,704
Tempo de seguimento, anos				
Falecidos	0,96 (0,24 a 2,49)	1,23 (0,51 a 3,50)	0,24 (0,16 a 1,07)	
Sobreviventes	3,81 (1,22 a 8,58)	6,36 (1,71 a 9,47)	1,78 (0,95 a 3,50)	
Total	1,94 (0,73 a 4,53)	3,70 (0,96 a 9,58)	1,41 (0,49 a 2,82)	
Grupo de risco, n°				
Básico	22 (34,9%)	18 (45,0%)	4 (17,4%)	
Intermediário	23 (36,5%)	12 (30,0%)	11 (47,8%)	
Alto	18 (28,6%)	10 (25,0%)	8 (34,8%)	
Pacientes-ano em risco	208,72	171,09	37,63	
Óbitos (x100 pacientes/ano)	11,0	9,4	18,6	

Os dados são apresentados como frequência (%), média (± DP) e mediana (P25 a P75).

rio; e de $39,3 \pm 13,7\%$ para o grupo de alto risco. As Figuras 1A e 1B descrevem a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nos pacientes estudados.

Ao comparar-se as curvas de sobrevida entre os pacientes tratados com o protocolo BFM 90 e com o BFM 95, observa-se que as probabilidades estimadas de sobrevida geral ao final de 5 anos (\pm EP) foram de cerca de $57 \pm 9\%$ e $66 \pm 11\%$, respectivamente. Essa diferença não atingiu significância estatística na análise pelo teste de *log rank* ($p=0,714$). Tal comparação pode ser observada nas Figuras 2A e 2B.

Dentre os diversos fatores estudados, pode-se destacar um efeito mais acentuado nos grupos de risco intermediário e alto, quando comparados ao grupo de risco básico. Nas Figuras 3A e 3B, observa-se a diferença na sobrevida experimentada pelos integrantes dos subgrupos caracterizados pela classificação de risco segundo o protocolo BFM.

Outro fator importante foi a presença de >20.000 leucócitos/ μl ao diagnóstico, que apresentou um risco relativo de 2,7 e uma significância de 0,020. Uma contagem de blastos $\geq 1.000/\mu\text{l}$ no D8 também foi fator de destaque, apresentando um risco relativo de 3,3 ($p=0,056$). Os demais fatores não apresentaram efeitos importantes.

Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o protocolo BFM 90 apresentou um pequeno excesso de ocorrência de óbitos, o qual foi expresso através de um risco relativo igual a 1,8. No entanto, esse achado não apresentou significância estatística no presente estudo (Tabela 4). Observou-se uma maior mortalidade entre os grupos de risco intermediário e alto em relação ao risco básico, e um maior risco em pacientes com contagem de leucócitos $\geq 20.000/\mu\text{l}$ ao diagnóstico ($RR=2,3$ com $p=0,102$). Quando feita a análise pelo modelo de Cox, a contagem de blastos no D8 perdeu em significância estatística, sendo o risco relativo de 2,6 ($p=0,251$).

Tabela 4 - Risco relativo para óbito segundo protocolos de quimioterapia para leucemia linfocítica aguda

Variável	N	RR*	IC 90%	p
Protocolo				
BFM90	40	1,8	0,7 a 4,5	0,300
BFM95	23			

* Risco relativo (*Hazard ratio*) obtido em modelo multivariado de regressão de azares proporcionais de Cox (*proportional hazards model*) ajustado para os efeitos de grupo de risco (básico, intermediário e alto), gênero, idade ao diagnóstico, contagem inicial de leucócitos, contagem de blastos no D8 e imunofenotipagem.

Discussão

Neste estudo verificamos que a probabilidade estimada de sobrevida livre de doença ao final de 5 anos encontrada foi inferior à atingida pelos protocolos de tratamento conduzidos nos Estados Unidos e na Europa. O grupo de estudo alemão-austriaco-suíço, responsável pelo BFM 90, publicou que a sobrevida livre de doença em 6 anos (\pm EP) foi de $78 \pm 1\%$ entre os 2.178 pacientes estudados⁸. Em outro estudo, realizado pela *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediátrica* (AIEOP), a sobrevida livre de doença em 5 anos (\pm EP) foi de $71 \pm 1,4\%$. O protocolo utilizado foi o AIEOP-ALL 91, baseado no protocolo BFM, e 1.194 crianças foram tratadas de 1991 a 1995¹². O *Pediatric Oncology Group* (POG) apresentou uma sobrevida livre de doença em 5 anos de aproximadamente 71% nos seus 3.825 pacientes¹³. Embora com menos pacientes, apenas 366, o estudo, conduzido pelo *St. Jude Children's Research Hospital* (SJCRH) entre 1991 e 1997, apresentou uma sobrevida livre de doença em 5 anos (\pm EP) de $81 \pm 8\%$ ¹⁴. Com 377 pacientes estudados, o protocolo de tratamento utilizado pelo Instituto do Câncer Dana-Farber obteve uma sobrevi-

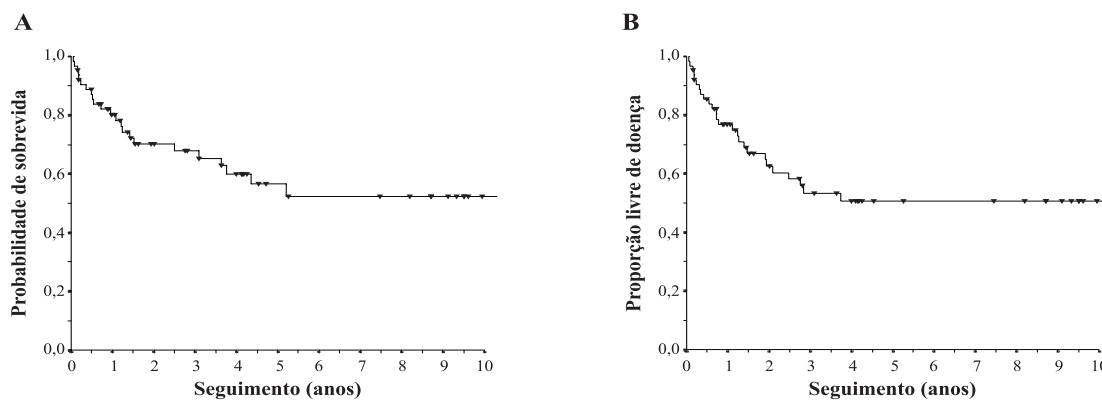


Figura 1 - Curvas de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nos pacientes estudados

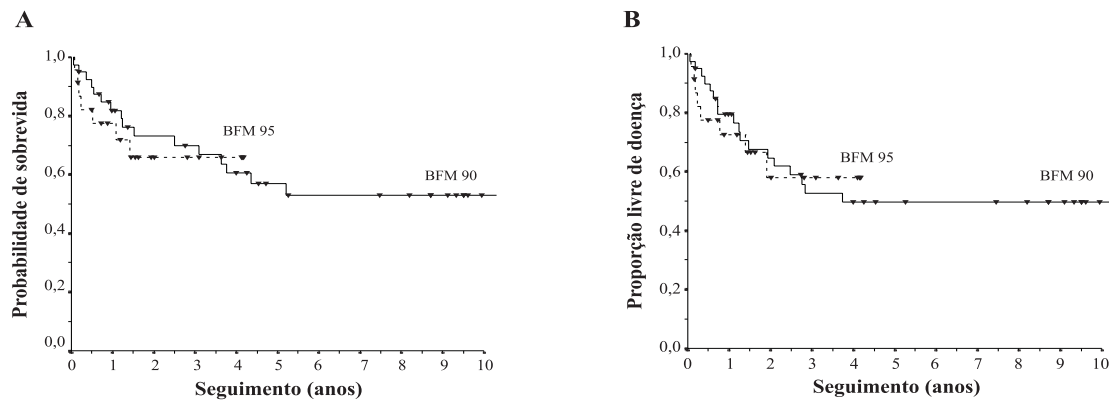


Figura 2 - Curvas de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nos pacientes estudados conforme o protocolo de tratamento

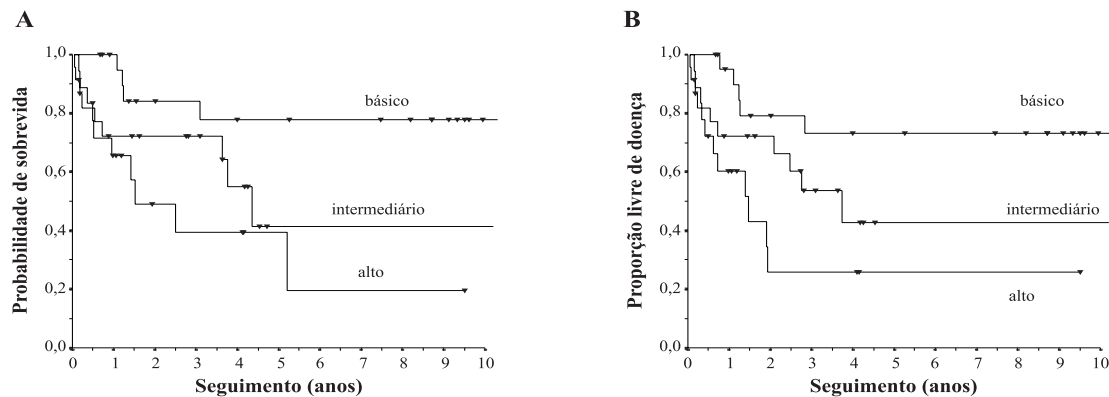


Figura 3 - Curvas de Kaplan-Meier descrevendo a sobrevida global e a sobrevida livre de doença nos pacientes estudados conforme estratificação em grupos de risco

da livre de doença em 5 anos (\pm EP) de $83 \pm 2\%$ em seu último estudo, conduzido entre 1991 e 1995¹⁵. Os piores resultados foram obtidos pelo grupo inglês *United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukemia* (UKALL) que, com 2.090 pacientes tratados com seu protocolo de tratamento UKALL XI, obteve uma sobrevida livre de doença em 5 anos (\pm EP) de $64 \pm 5\%$ ¹⁶.

Nos países em desenvolvimento, os resultados são mais modestos. O estudo conduzido pelo grupo argentino para o tratamento de LLA na infância obteve uma sobrevida livre de doença (\pm EP) de $64 \pm 5\%$ em seus 885 pacientes tratados entre 1990 e 1995. O protocolo utilizado por esse grupo é similar ao BFM 90, exceto por pequenas modificações na fase de consolidação⁷. No Brasil, Viana e colaboradores encontraram uma sobrevida livre de doença (\pm EP) em 58 meses de $40 \pm 6\%$, analisando 128 crianças. Os autores relacionam esses resultados a fatores socioeconômicos⁹.

A análise da sobrevida livre de doença, conforme a estratificação dos pacientes em grupos de risco apresentada pelo grupo BFM 90, mostra que os grupos de risco básico e intermediário atingiram $85 \pm 2\%$ e $83 \pm 2\%$ de sobrevida livre de doença em 6 anos (\pm EP), respectivamente. No entanto, o grupo de alto risco apresentou uma sobrevida livre de doença em 6 anos (\pm EP) de apenas $34 \pm 3\%$, devido a um número muito superior de recidivas sistêmicas⁸. No estudo AEIOP-ALL 91, os resultados foram semelhantes: a sobrevida livre de doença em 5 anos (\pm EP) para o grupo de risco básico foi de $83 \pm 5\%$; para o grupo de risco intermediário, foi de $75 \pm 4\%$; e para o grupo de alto risco, foi de $40 \pm 7\%$ ¹². Em nosso estudo, a sobrevida observada nos grupos de risco básico e alto são comparáveis à observada nos estudos europeus acima descritos. Todavia, a sobrevida atingida pelo grupo de risco intermediário foi muito inferior aos demais estudos, sendo praticamente igual à do grupo de

alto risco. Isso é relevante, uma vez que, na análise bivariada, a estratificação de risco mostrou ser o fator mais importante em relação à ocorrência de óbitos (grupo de risco intermediário: RR=4,4 e $p=0,014$; grupo de alto risco: RR=7,8 e $p < 0,001$). A estratificação de risco, após o ajuste multivariado para potenciais variáveis de confusão, permaneceu como o fator prognóstico mais importante de nosso estudo. Os grupos de risco intermediário e alto risco mostraram-se semelhantes (grupo de risco intermediário: RR=3,7 e $p=0,065$; grupo de alto risco: RR=2,2 e $p=0,267$). Uma vez que os quimioterápicos e as dosagens dos mesmos, utilizados nos grupos de risco básico e intermediário são semelhantes, a estratificação de risco não parece, por si só, justificar a diferença observada^{7,8,12}.

Numa primeira análise em relação à distribuição dos grupos de risco, entre os protocolos BFM 90 e BFM 95, podemos notar que existe uma predominância de pacientes classificados nos grupos de risco intermediário e alto, no BFM 95 (Tabela 3), apesar de essa diferença não ter atingido significância clássica ($p=0,084$). É possível inferir que essa distribuição dos pacientes nos grupos de risco possa ter tido influência sobre os resultados apresentados na análise bivariada para ocorrência de óbitos, na qual o protocolo BFM 90 apresentou um leve efeito protetor em relação ao BFM 95, expresso por um RR igual a 0,5, apesar de estatisticamente não significativo. O resultado desta análise pode ter sofrido o efeito da alta incidência de pacientes-ano e do baixo número de pacientes que utilizaram o BFM 95. Todavia, na análise de regressão de azares proporcionais, quando é feito o ajuste para fatores de confusão, desaparece o efeito protetor do BFM 90, ficando até mesmo como um leve fator de risco (modelo de Cox) (RR = 1,8 e $p=0,300$). Não existem, até o momento, dados suficientes na literatura referentes aos resultados do protocolo BFM 95 para que possamos discuti-los de forma adequada.

A resposta precoce ao tratamento é considerada o mais forte fator prognóstico relacionado ao tratamento^{17,18}. No protocolo BFM, a redução na contagem periférica dos blastos para $< 1.000/\mu\text{l}$ após 7 dias de uso de prednisona e de uma dose de metotrexate intratecal mostrou-se o fator prognóstico isolado mais importante¹⁹. Além disso, a obtenção do estado de remissão ao término do curso da indução constitui-se importante fator prognóstico, e é verificado nos protocolos BFM, através da análise morfológica da medula óssea e do liquor no D33. Em conjunto, as duas mensurações acima podem fornecer informações prognósticas num sistema de classificação que pode ser facilmente adotado por centros, como o nosso, que ainda não dispõem de tecnologia para mensurar doença residual mínima rotineiramente²⁰. Verificamos que não houve diferença estatística entre os protocolos BFM 90 e 95 no que diz respeito à contagem de blastos $\geq 1.000/\mu\text{l}$ no D8 e ao estado de remissão no D33.

O protocolo BFM estratifica os pacientes também conforme a sua contagem de leucócitos inicial: $>$ ou $< 20.000/\mu\text{l}$

ao diagnóstico. Contagens elevadas estão relacionadas a resultados adversos. De fato, o número de leucócitos mostrou ser um importante fator prognóstico em nosso estudo, superado somente pela estratificação em grupos de risco.

As limitações do presente estudo foram decorrentes do pequeno número de pacientes incluídos. Com exceção das variáveis grupos de risco e número de leucócitos, as demais variáveis não apresentaram efeitos significativos.

Agradecimentos

Hospital São Lucas da PUC-RS, Serviço de Pediatria do Hospital São Lucas da PUC-RS, Dr. Renato Machado Fiori (Coordenador do Pós-Graduação em Pediatria da PUC-RS), Dr. Giorgio Adriano Paskulin (Laboratório Genex), CAPES.

Referências bibliográficas

1. Niemeyer CM, Sallan SE. Acute lymphoblastic leukemia. In: Nathan DG, Orkin SH, editores. *Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood*. 5ª ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998.p.1245-85.
2. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *Cancer J Clin* 1997;47:5-27.
3. Sandler DP, Ross JA. Epidemiology of acute leukemia in children and adults. *Semin Oncol* 1997;24:3-16.
4. Berg SL, Steuber CP, Poplack DG. Clinical manifestations of acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al., editores. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3ª. ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000.p.1070-8.
5. Camitta BM, Pullen J, Murphy S. Biology and treatment of acute lymphoblastic leukemia in children. *Semin Oncol* 1997;24:83-91.
6. Silverman LB, Sallan SE, Cohen HJ. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. In: Hoffman R, Benz JR EJ, Shattil SJ, et al., editores. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 3ª ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p.1070-8.
7. Sackmann-Muriel F, Felice MS, Zubizarreta PA, Alfaro E, Gallego M, Rossi J, et al. Treatment results in childhood acute lymphoblastic leukemia with a modified ALL-BFM'90 protocol: lack of improvement in high-risk group. *Leuk Res* 1999;23: 331-40.
8. Schrappe M, Reiter A, Ludwig WD, Harbott J, Zimmermann M, Hiddemann W, et al. Improved outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia despite reduced use of anthracyclines and of cranial radiotherapy: results of trial ALL-BFM 90. *Blood* 2000;95:3310-22.
9. Viana MB, Murao M, Ramos G, Oliveira HM, Carvalho RI, Bastos M, et al. Malnutrition as a prognostic factor in lymphoblastic leukaemia: a multivariate analysis. *Arch Dis Child* 1994;71:304-10.
10. Kleinbaum DG. Kaplan-Meier survival curves and the log-rank test. In: Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B. *Statistics in the Health Sciences*. New York: Springer-Verlag; 1996.p.1-44.
11. Kleinbaum DG. The Cox proportional hazards model and its characteristics. In: Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B. *Statistics in the Health Sciences*. New York: Springer-Verlag; 1996.p.1-44.

12. Conter V, Aricó M, Valsecchi MG, Rizzari C, Testi A, Miniero R, et al. Intensive BFM chemotherapy for childhood ALL: interim analysis of the AIEOP-ALL 91 study. *Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica. Haematologica* 1998;83:791-9.
13. Shuster JJ, Wacker P, Pullen J, Humbert J, Land VJ, Mahoney DH Jr, et al. Prognostic significance of sex in childhood B-precursor acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998;16:2854-63.
14. Pui CH, Evans WE. Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 1998;339:605-15.
15. Silverman LB, Gelber RD, Dalton VK, Asselin BL, Barr RD, Clavell LA, et al. Improved outcome for children with acute lymphoblastic leukemia: results of Dana-Farber Consortium Protocol 91-01. *Blood* 2001;97:1211-8.
16. Hann IM, Richards SM, Eden OB, Hill FG. Analysis of the immunophenotype of children treated on the Medical Research Council United Kingdom Acute Lymphoblastic Leukaemia Trial XI (MRC UKALLXI). *Medical Research Council Childhood Leukaemia Working Party. Leukemia* 1998;12:1249-55.
17. Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, Hutchinson RJ, Lange BJ, Nachman JB, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoblastic leukemia: a review. *Cancer* 1997;80:1717-26.
18. Steinherz PG, Gaynon PS, Breneman JC, Cherlow JM, Grossman NJ, Kersey JH, et al. Cytoreduction and prognosis in acute lymphoblastic leukemia – the importance of early marrow response: report from the Children’s Cancer Group. *J Clin Oncol* 1996;14:389-98.
19. Lange BJ. The ultra low risk child with acute lymphoblastic leukemia. *American Society of Hematology Education Program Book* 2000;286-91.
20. Pui CH, Sallan S, Relling MV, Masera G, Evans WE. International childhood Acute Lymphoblastic Leukemia workshop: Sausalito, CA, 30 November-1 December 2000. *Leukemia* 2001;15:707-15.

Endereço para correspondência:

Dr. Dani Laks

Rua Anita Garibaldi, 2360/302 – Bairro Mont’ Serrat

CEP 90480-200 – Porto Alegre, RS

Fone/fax: (51) 3328.2223

E-mail: danilaks@terra.com.br