

RECENTES AVANÇOS NA FISIOPATOLOGIA, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS NEOPLASIAS DE ORIGEM HEMATOPOIÉTICA

Recent advances in physiopathology, diagnosis and treatment of hematopoietic neoplasms

MARIANGELA CORREA¹ REGINA STELLA POZZI MORAES¹ JORGE SABBAGA²

Este trabalho de revisão enfoca alguns dos avanços recentes na fisiopatologia, diagnóstico e tratamento das neoplasias de origem hematopoiética.

1 - Titulares do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo.

2 - Diretor do Departamento de Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo.

Introdução

Nas duas últimas décadas, com o aprimoramento de novas técnicas laboratoriais, tornou-se possível uma melhor compreensão da fisiopatologia das doenças neoplásicas, em especial daquelas de origem hematopoiética, criando novas perspectivas para o estudo, diagnóstico e para o tratamento dessas afecções.

O objetivo deste artigo é apresentar de maneira sucinta alguns temas que provocaram maior impacto na abordagem clínica e experimental de tais doenças, tanto no que se refere a fisiopatologia como ao diagnóstico e as suas novas formas de terapêutica.

Fisiopatologia

Linfomas

O número aumentado de células em uma neoplasia pode ser entendido como uma violação da homeostase normal. Tanto a proliferação aumentada, como a diminuição da morte celular

Endereço para correspondência: Dra. Mariangela Correa - Hospital A. C. Camargo - Departamento de Oncologia Clínica - Rua Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

podem resultar numa expansão do número de células (11).

A translocação t(14;18) (q32; q21) é a alteração cromossômica mais comumente encontrada nas neoplasias linfóides, estando presente em 85% dos linfomas não Hodgkin foliculares e 20% dos LNH difusos (11,16). Esta translocação leva à formação de um novo gene composto por sequências regulatórias da cadeia pesada da imunoglobulina (cromossoma 14) e parte do gene Bcl2 (19), que é normalmente expresso nas células do manto folicular de folículos germinativos secundários (11).

A proteína normal Bcl2 localiza-se nas mitocôndrias e bloqueia a apoptose (morte celular programada). Nas células que possuem a translocação t(14;18), a produção de um mRNA quimérico leva à formação de proteína Bcl2, que pode ser encontrada em linfócitos de outras regiões do folículo neoplásico que não o manto (11).

Estudos recentes mostraram que a detecção desta translocação não tem valor prognóstico, e que linfomas sem esta alteração também podem apresentar positividade imunohistoquímica elevada para a proteína Bcl2 (11), sugerindo outros mecanismos moleculares implicados na expressão aumentada desta proteína e mesmo na gênese tumoral. De qualquer maneira, a descoberta de que alterações na duração da vida celular podem levar ao aparecimento de neoplasias abre novos caminhos para a compreensão da fisiopatologia dos linfomas, especialmente os foliculares, cuja principal característica é a baixa agressividade e o longo tempo de evolução.

Leucemia pró-mielocítica

Nas décadas de 1970 e 1980, vários relatos de remissão em doença refratária utilizando-se ácido 13-cis-retinóico foram publicados, mas foi a partir de um trabalho do Instituto de Hematologia de Shanghai, que Zhen-yi e colaboradores esclareceram o papel dos metabólitos da vitamina A na diferenciação celular e na patogênese das neoplasias mielóides. Naquele trabalho, 24 pacientes portadores de leucemia mielóide pró-mielocítica (M3) obtiveram remissão completa com o uso de ácido trans-retinóico (13). Desde então, vários estudos têm demonstrado eficácia semelhante, embora a duração da resposta tenha se mostrado sempre bastante curta, com mediana aproximada de 3,5 meses (24). Muitas questões ainda devem ser respondidas por estudos multicêntricos, como por exemplo a dose mais eficaz, o melhor esquema de aplicação e o papel da quimioterapia convencional na indução e na manutenção da resposta (23).

Em 1977, Rowley *et al.* descreveram que a translocação t(15;17) estava regularmente associada à LMA M3, mas somente dez anos depois o gene que codifica o receptor alfa do ácido retinóico (RAR- α) foi localizado no cromossoma

17 (24). Esta translocação também leva à formação de um novo gene, composto por parte do gene RAR- α e do gene PML, cuja função ainda é desconhecida.

Os receptores de ácido retinóico (α , β , γ e X) são proteínas intranucleares que regulam a transcrição gênica através de interações diretas com sequências de DNA específicas. O mRNA produzido dirige a síntese de proteínas que regulam a inibição do crescimento e a diferenciação celular (18). O receptor híbrido PML/RAR- α pode exercer um efeito "dominante" sobre o produto normal do receptor RAR- α , antagonizando a diferenciação celular (24).

O achado citogenético da translocação t(15;17) é patognomônico da leucemia pró-mielocítica, está associado com o rearranjo molecular do receptor alfa do ácido retinóico e se correlaciona diferentemente com a resposta clínica ao ácido trans-retinóico (18, 24).

Diagnóstico

Imunofenotipagem

O desenvolvimento nos últimos anos de múltiplos anticorpos monoclonais levaram a mudanças significativas no estudo de diagnóstico das doenças hematológicas. Vários anticorpos podem reconhecer, na superfície de leucócitos, marcadores que são mantidos mesmo após a transformação neoplásica (5), tornando a caracterização e a classificação de neoplasia hematológicas muito mais objetivas.

Cerca de 80 antígenos da superfície de leucócitos já foram caracterizados por anticorpos monoclonais (6). Estes antígenos permitem não só caracterizar a linhagem mas também o grau de diferenciação celular. CD33, por exemplo, está presente em 3/4 dos casos de LMA, o CD13 em 2/3, e o CD14 em >50% dos subtipos M4 e M5 (7). O estudo imunofenotípico das células mielóides proporcionou, entre outros exemplos, a caracterização de um novo tipo de LMA, M0, na qual marcadores para células mais diferenciadas estão ausentes (7).

Nas células de origem linfóide outros antígenos estão presentes: CD10 (mais conhecido como CALLA - common acute lymphoblastic leukemia antigen); CD5 e D7 para células T; CD20, CD21 e CD22 para células B, entre muitos outros (6, 27).

Embora o uso destes antígenos não seja um substituto para métodos diagnósticos clássicos, como a coloração pela hematoxilina-eosina, sua aplicação é extremamente útil para a confirmação do diagnóstico e para esclarecimento de casos mais difíceis.

Mieloma múltiplo

Para o diagnóstico do mieloma múltiplo, um conjunto

de critérios baseados em alterações histológicas, hematológicas, radiológicas e bioquímicas é necessário (4), provavelmente agrupando múltiplas entidades patológicas sob um único rótulo. Com isso, pacientes portadores de mieloma podem apresentar doenças com comportamento clínico e evolução totalmente diversos, variando entre formas indolentes ou neoplasias extremamente agressivas.

O conceito de que o clone neoplásico no mieloma múltiplo deriva de células B diferenciadas tem sido refutado por estudos que mostram que o plasmócito neoplásico apresenta marcadores associados tanto às células precursoras de linfócitos B como às células de origem mielóide (1), isto é, assim como as leucemias, o mieloma é, provavelmente, uma doença derivada de células hematopoéticas totipotentes.

A recente identificação de pacientes nos quais, apesar do diagnóstico de mieloma, a doença não acometia medula óssea, limitando-se a comprometer somente ossos e partes moles (3) exemplifica o acima exposto.

Múltiplas entidades devem estar compondo o repertório de doenças denominadas "mieloma múltiplo" e uma melhor caracterização destas se faz premente.

Tratamento

Fludarabina

A leucemia linfóide crônica é uma das formas mais frequentes de leucemia, tendo uma história natural longa, com sobrevida mediana de dois a dez anos, dependendo de fatores prognósticos pré-tratamento.

O tratamento inicial de escolha é a combinação de clorambucil e predinisona, o que proporciona respostas em 40 a 77% dos pacientes tratados (9).

Fludarabina, um novo derivado fluorinado da adenina, tem sido testada em vários protocolos com pacientes previamente tratados ou não. Nestes estudos, a taxa de resposta completa variou entre 0 e 33%, com respostas parciais entre 44 e 52%. Pacientes com estágio RAI menos avançado obtiveram melhor resposta e maior sobrevida global (9,10,15). Em um dos estudos, pacientes submetidos a esplenectomia prévia também responderam de maneira melhor (15).

A indução de resposta com o uso da fludarabina é relativamente rápida, sendo obtida, em média, após o terceiro ciclo. Com doses muito elevadas, o efeito colateral mais grave é desmielinização severa, enquanto que doses moderadas (25 a 30mg/m² por cinco dias), utilizados na maioria dos estudos, produzem como efeito tóxico mais importante a mielossupressão (leucopenia e trombocitopenia), geralmente discreta (9).

Fludarabina parece ser o agente citotóxico mais efetivo contra a LLC. Entretanto, sua indicação como agente inicial

ainda não é corrente, o que nos obriga a aguardar estudos que comprovem sua eficácia clínica e conseqüente aumento de sobrevida nos pacientes tratados.

Idarrubicina

A combinação de antraciclina e ARA-C é considerada terapia de escolha para indução de remissão em LMA. A idarrubicina é um antracíclico derivado da daunorrubicina, que já vem sendo utilizada em estudos pré-clínicos desde a década de 1970. Ensaios iniciais em animais (20) mostraram boa eficácia contra leucemias e sarcomas, inclusive por administração oral, com menor cardiotoxicidade do que a daunorrubicina e a doxorrubicina. Nestes estudos, a idarrubicina mostrou-se tão efetiva quanto os outros antracíclicos, em doses cinco a oito vezes menores e com índice terapêutico cardiológico três vezes maior (21).

Em trabalhos fase 2, a taxa de resposta completa para a LMA variou de 60 a 80% (2, 8, 12) com sobrevida livre de doença em pacientes previamente tratados em torno de quatro meses. Em um destes estudos (8), o fator prognóstico mais significativo para a duração da segunda remissão foi a duração da primeira.

Alguns estudos randomizados que compararam citarabina e idarrubicina ou daunorrubicina mostraram taxas de resposta completa semelhantes para as duas drogas (14, 21, 25). Em um destes trabalhos (14), a falha do tratamento por doença refratária foi maior com a daunorrubicina. Outros estudos, utilizando as mesmas drogas, mostraram taxa de resposta completa maior com a idarrubicina (22, 26); a toxicidade não cardiológica da idarrubicina (principalmente hematológica, hepática e gastrointestinal) foi igual ou maior do que com a daunorrubicina.

A toxicidade cardiológica foi, em geral, semelhante. A sobrevida mediana não foi diferente no primeiro estudo (22), enquanto que no segundo, multicêntrico (24), foi de 12,9 meses para a idarrubicina contra 8,7 meses para a daunorrubicina, o que foi considerado estatisticamente significativo.

Estes pequenos avanços nos números, aliados à indiscutível vantagem na utilização de um derivado antracíclico por via oral, apontam para uma perspectiva otimista em relação à introdução desta droga no arsenal terapêutico do oncologista.

Conclusões

Mais do que relatar os avanços na oncohematologia, o nosso intuito com essa publicação é o de chamar atenção de que cada vez mais é necessária a integração clínico-

laboratorial em serviços oncológicos que se pretendem de frente.

A biologia molecular trouxe para a prática clínica diária

temas que, até há pouco tempo, eram encontrados somente em livros de ficção, e que, sem dúvida, acrescentarão à medicina possibilidades incalculáveis de avanço (17).

Summary

This review focus on recent advances in physiopathology, diagnosis and treatment of hematological neoplasms.

Referências bibliográficas

1. BUCHSBAUM, R. J; SCHWARTZ, R.S. - Cellular origins of hematological neoplasms. New England J. Med., 322:694-695, 1990.
2. CARELLA, A. M. et al. - Idarubicin in combination with intermediate-dose cytarabine in the treatment of refractory or relapsed acute leukemias. European J. Haematology, 43:309-313, 1989.
3. CORREA, M; SANCHES, S. M; SABBAGA, J. - Multiple Myeloma: multiple entities. J. Exp. Clinical Cancer Res, 12:127-128, 1993.
4. De Vita in Principles and Practice of Oncology 2nd ed. p. 1862.
5. De Vita in Principles and Practice of Oncology 3rd ed. p. 1971.
6. De Vita in Principles and Practice of Oncology 3rd ed. p. 1865.
7. De Vita in Principles and Practice of Oncology 3rd ed. p. 1943.
8. HAROUSSEAU, J.L. et al. - Treatment of relapsed acute myeloid leukemia with idarubicin and intermediate-dose cytarabine. Journal of Clinical Oncology, 7:45-49, 1989.
9. KEATING, M. J. et al. - Fludarabine: a new agent with major activity against chronic lymphocytic leukemia. Blood, 74:19-25, 1989.
10. KEATING, M. J. et al. - Fludarabine: a new agent with marked cytoreductive activity in untreated chronic lymphocytic leukemia. J. Clinical Oncology, 9:44-49, 1991.
11. KORSMEYER, S. J. - Bcl-2 initiates a new category of oncogenes: regulators of cell death. Blood, 80:879-886, 1992.
12. LAMBERTENGHI-DELILERS, G. et al. - Idarubicin plus cytarabine as first-line treatment of acute nonlymphoblastic leukemia. Seminars in Oncology 16(suppl 2):16-20, 1989.
13. MENG-ER, H; ZHEN-YI, W. et al. - Use of all-trans-retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. Blood 72:567-572, 1988.
14. PETTI, M.C; MANDELLI, F. - Idarubicin in acute leukemias: experience of the Italian Cooperative Group GIMEMA. Seminars in Oncology 16(suppl 2): 10-15, 1989.

15. PUCCIO, C. A. et al. - A Loading dose/continuous infusion schedule of fludarabine phosphate in chronic lymphocytic leukemia. J Clinical Oncology, 9:1562-1569, 1991.
16. RAGHOEBIER, S. et al. - Essential differences in oncogene involvement between primary nodal and extra nodal large cell lymphoma. Blood, 78:2680-2685, 1991.
17. SABBAGA, J. - Rearranjo gênico e diagnóstico de leucemias e linfomas: o DNA ao pé do leito. Ciência e Cultura, 41:1055-1063.
18. SMITH, M. A. et al. - Retinoids in cancer therapy. J. Clinical Oncology, 10:839-864, 1992.
19. STRASSER, A; HARRIS, A. W; CORY, S. - The role of Bcl-2 - In Lymphoid differentiation and neoplastic transformation. Current Topics of Microbiology and Immunology, 1182:299-302, 1992.
20. VILLANI, F. et al. - Evaluation of cardiac toxicity of idarubicin (4-demetoixaunorubicina). European J Cancer 25:13-18, 1989.
21. VOGLER, W. R. et al. - A phase three trial comparing daunorubicin or idarubicin combined with cytosine arabinoside in acute myelogenous leukemia. Seminars in Oncology 16(suppl 2):21-24, 1989.
22. VOGLER, W. R. et al. - A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. J. Clinical Oncology 10:1103-1111, 1992.
23. WARRELL, R. P. - All-trans-retinoic acid: what is it good for? J. Clinical Oncology 10:1659-1661, 1992.
24. WARRELL, R. P. et al. - Acute promyelocytic leukemia. New England J Medicine 329:177-189, 1993.
25. WIERNIK, P. H. et al. - A multicenter trial of cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction for adult nonlymphocytic leukemia. Seminars in Oncology 16(suppl 2):25-29, 1989.
26. WIERNIK, P. H. et al. - Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. Blood 79:313-319, 1992.
27. WINTROBE in Clinical Hematology 9th ed. p. 500.