

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Comparação da efetividade de Daunorrubicina e
Idarrubicina na indução de remissão completa em
Leucemia Mielóide Aguda: Revisão Sistemática e
Metanálise**

Leo Sekine

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro

Co-orientador: Prof. Dr. Tor Gunnar Hugo Onsten

Porto Alegre, Maio de 2013

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA**



DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**Comparação da efetividade de Daunorrubicina e
Idarrubicina na indução de remissão completa em
Leucemia Mielóide Aguda: Revisão Sistemática e
Metanálise**

Leo Sekine

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Antonini Ribeiro

Co-Orientador: Prof. Dr. Tor Gunnar Hugo Onsten

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil.
2013

CIP - Catalogação na Publicação

Sekine, Leo

Comparação da efetividade de daunorrubicina e idarrubicina na indução de remissão completa em leucemia mielóide aguda: revisão sistemática e metanálise / Leo Sekine. -- 2013.
79 f.

Orientador: Rodrigo Antonini Ribeiro.
Coorientador: Tor Gunnar Hugo Onsten.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Porto Alegre, BR-RS, 2013.

1. Leucemia mielóide aguda. 2. Antraciclinas. 3. Daunorrubicina. 4. Indução de remissão. 5. Metanálise. I. Ribeiro, Rodrigo Antonini, orient. II. Onsten, Tor Gunnar Hugo, coorient. III. Título.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a Dr^a Carisi Anne Polanczyk, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, UFRGS.

Prof^a Dr^a Eliana Márcia da Ros Wendland, Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia/UFRGS, Departamento de Saúde Coletiva, Faculdade de Medicina/UFCSPA.

Prof^a Dr^a Liane Esteves Daudt, Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina/UFRGS. Chefe do Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MENSAGEM

“There are two ways to be fooled. One is to believe what isn't true; the other is to refuse to believe what is true.”

- Søren Kierkegaard

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pois certas coisas existem, creia-se nelas ou não.

Agradeço a meus pais, Itomi Sekine e Setsuo Sekine, por tudo que abdicaram de suas próprias vidas para que eu pudesse viver a minha plenamente. A cada dia, reconheço-os mais em minhas palavras e meus gestos, e espero que um dia possa me tornar um ser humano tão formidável quanto eles.

Agradeço a minha esposa, Denise Manica, que é parte indissolúvel da minha existência. Tê-la encontrado é prova inexorável de que nada acontece por acaso. Sei que encontramos em nossos olhos mutuamente o alento e o afago que motiva-nos a seguir adiante.

A meus queridos amigos, conquistados ao longo desta jornada de vida, que gentilmente me permitiram tomá-los como irmãos. Sua existência tornou muito mais gentil a dureza e a rispidez do amadurecer.

Aos pacientes, por sua abnegada disposição em colaborar com a ciência em meio a seu próprio sofrimento. E aos pesquisadores que dedicaram, e dedicam, seu tempo e energia em benefício da humanidade.

Ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, pelos esforços hercúleos dispensados para me prover das condições necessárias para a conclusão deste trabalho. E aos seus professores, por todos os ensinamentos que edificaram minha formação.

Por fim, ao meu incidental concorrente de concurso vestibular e posterior colega de graduação em Medicina, amigo, colega de residência médica, e finalmente orientador, Rodrigo Antonini Ribeiro, profissional competente, detalhista e dedicado, que foi a força motriz que precipitou todo este trabalho.

SUMÁRIO

Abreviaturas e Siglas	6
Resumo	8
Abstract	9
1. APRESENTAÇÃO	10
2. INTRODUÇÃO	11
3. REVISÃO DA LITERATURA	13
3.1 A leucemia mielóide aguda (LMA)	13
3.2 O tratamento da LMA	16
3.3 As antraciclinas como quimioterápicos	17
3.4 Estudos publicados com antraciclinas no tratamento da LMA	21
3.5 Comparação simultânea de múltiplos tratamentos	24
Figura 1.	27
4. OBJETIVOS	30
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	31
6. ARTIGO	39
Figures	65
Tables	71
Sumário do Artigo	74
7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS	76

ABREVIATURAS E SIGLAS

AML – Acute myeloid leukemia

ATRA – *All Trans-Retinoic Acid*

CALGB – *Cancer and Leukemia Group B*

CDD – *Conventional dose daunorubicin*

CR – *Complete remission*

DDA – Daunorrubicina em doses altas

DDC – Daunorrubicina em doses convencionais

DNA – *Deoxyribonucleic acid*

DNR – Daunorrubicina

DOX – Doxorrubicina

ECR – Ensaio(s) clínico(s) randomizado(s)

EUA – Estados Unidos da América

FAB – *French-American-British*

FC – *First cycle of chemotherapy*

HDD – *High dose daunorubicin*

IDA – Idarrubicina

LLA – Leucemia linfóide aguda

LMA – Leucemia mielóide aguda

LPA – Leucemia promielocítica aguda

MDR – *Multi-drug resistance*

MTC – *Mixed treatment comparison*

OR – *Odds ratio*

OS – *Overall survival*

PS – *Performance status*

RC – Remissão completa

RC1 – Remissão completa após um ciclo de quimioterapia

RR – *Relative risk*

RESUMO

Comparação da efetividade de Daunorrubicina e Idarrubicina na indução de remissão completa em Leucemia Mielóide Aguda: Revisão Sistemática e Metanálise

Metanálises prévias sugerem que os regimes de indução de leucemia mielóide aguda contendo idarrubicina (IDA) ou doses altas de daunorrubicina (DDA) podem induzir taxas de remissão completa (RC) superiores a daunorrubicina em doses convencionais (DDC), embora comparações robustas entre as duas ainda não existam. Conduzimos uma metanálise por *mixed treatment comparison* (MTC) Bayesiana baseada em ampla evidência envolvendo estes três tratamentos, na indução de remissão completa. A busca na literatura incluiu MEDLINE, Cochrane e LILACS, desde sua concepção até Outubro/2011, e resultou em 15 ensaios clínicos arrolando 6019 pacientes adultos. DDA (RR 1.16; 95%CrI 1.06-1.29) e IDA (RR 1.14; 95%CrI 1.01-1.28) mostraram taxas de RC superiores a DDC. IDA também mostrou taxas de mortalidade em longo prazo inferiores quando comparada com DDC (RR 0.93, 95%CrI 0.86-0.99), enquanto DDA e DDC não mostraram diferenças neste desfecho. A comparação de DDA e IDA não apresentou diferença significativa em RC (RR 0.99; 95%CrI 0.87-1.11) e mortalidade global (RR 1.01, 95%CrI 0.91-1.11). IDA e DDA se mostram consistentemente superiores a DDC na indução de RC, e IDA foi associada a menor mortalidade global em longo prazo. Baseados nestes achados, recomendamos a incorporação de IDA ou DDA como tratamentos padrão para indução de LMA, em detrimento de DDC.

ABSTRACT

Effectiveness comparison of daunorubicin and idarubicin in the induction of complete remission of acute myeloid leukemia: Systematic review and meta-analysis

Previous meta-analyses suggested that acute myeloid leukemia induction regimens containing idarubicin (IDA) or high-dose daunorubicin (HDD) could induce higher rates of complete remission (CR) than conventional dose daunorubicin (CDD), with a possible benefit in overall survival. However, robust comparisons between these regimens are still lacking. We conducted a mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis using a broad available network regarding these three regimens. Search strategy included MEDLINE, Cochrane and LILACS, from inception until October/2011, and resulted in 15 trials enrolling 6,019 adult patients. HDD (RR 1.16; 95%CrI 1.06-1.29) and IDA (RR 1.14; 95%CrI 1.01-1.28) showed higher CR rates than CDD. IDA also led to lower long term overall mortality rates when compared to CDD (RR 0.93, 95%CrI 0.86-0.99), while HDD and CDD were no different. HDD and IDA comparison did not reach statistically significant differences in CR (RR 0.99; 95%CrI 0.87-1.11) and in long term mortality (RR 1.01, 95%CrI 0.91-1.11). IDA and HDD are consistently superior to CDD in inducing CR, and IDA was associated with lower long term mortality. Based on these findings, we recommend incorporation of IDA or HDD as standard treatment for AML, to the detriment of CDD.

1. APRESENTAÇÃO

Este trabalho consiste na dissertação de mestrado intitulada “**Comparação da efetividade de Daunorrubicina e Idarrubicina na indução de remissão completa em Leucemia Mielóide Aguda: Revisão Sistemática e Metanálise**”, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, em 20 de maio de 2013. O trabalho é apresentado em três partes, na ordem que segue:

1. Introdução, Revisão da Literatura e Objetivos
2. Artigo
3. Conclusões e Considerações Finais.

2. INTRODUÇÃO

Dentre as diversas doenças neoplásicas que afligem a humanidade desde os primórdios de sua existência, poucas apresentam morbimortalidade tão devastadora quanto as leucemias agudas. Embora as leucemias linfóides agudas (LLA) possam ser consideradas brandas quando incidem na infância (CALLCG 2009), os resultados em longo prazo em desfechos de sobrevida livre de doença e global em adultos, sobretudo naqueles portadores de leucemia mielóide aguda (LMA), são ainda extremamente desapontadores. Para determinadas faixas etárias, e categorias prognósticas de risco, o óbito é quase que invariável em questão de poucos meses. Embora os desfechos observados tenham apresentado melhora sensível desde a primeira descrição da doença, no início do século XIX, muito desse progresso se deu pelo desenvolvimento das abordagens de suporte intensivo e outras terapias complementares, como a medicina transfusional e a infectologia. No entanto, o cerne do tratamento específico é, ainda hoje, o mesmo de décadas atrás.

Atualmente, o uso de quimioterápicos do grupo das antraciclina está consolidado no tratamento da LMA. A daunorrubicina, primeira antraciclina isolada, é ainda hoje considerada escolha padrão (Buchner 2012, Kimby 2001) dentre os milhares de análogos antracíclicos, naturais ou semi-sintéticos, produzidos ao longo das últimas décadas. Embora possua larga experiência de uso em suas doses convencionais, a preferência historicamente consolidada desse protocolo terapêutico pode ser considerada frágil. Outras antraciclina, como a idarrubicina, ou mesmo o uso da daunorrubicina em doses maiores do que a tradicional já demonstraram resultados mais atraentes em ensaios clínicos randomizados (Berman 1991, Eridani 1989, Fernandez 2010, Fernandez 2009, Löwenberg 2009, Mandelli 2009, Masaoka 1996, Reiffers 1996, Vogler 1992, Wiernik 1992). No entanto, em sua

grande maioria são estudos com pequeno número de pacientes e com magnitude de efeito de ampla variação.

Embora esforços já tenham sido realizados no sentido de agregar a evidência atualmente disponível de forma a estabelecer em definitivo a hierarquia de eficácia no tratamento dessa enfermidade (Teuffel 2013, Wheatley 1998, Ziogas 2011), devido à multiplicidade de protocolos de quimioterapia disponíveis, o método ideal de sumarização dos diversos estudos publicados seria aquele que permitisse comparações múltiplas e simultâneas de seus resultados.

Desta forma, o presente trabalho tem a premissa de compilar os resultados existentes em ensaios clínicos randomizados, através de comparações diretas e indiretas (Caldwell 2005, Lu 2004) de forma a determinar a existência de diferença em termos de resposta a tratamento (remissão completa) e mortalidade entre três abordagens de terapia de indução em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA): daunorrubicina em doses convencionais, idarrubicina e daunorrubicina em altas doses, todas acompanhadas de citarabina em doses similares entre os estudos.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A Leucemia Mielóide Aguda

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma enfermidade complexa, com considerável heterogeneidade genotípica e fenotípica. Mais de cem alterações citogenéticas e moleculares recorrentes já foram identificadas e, no entanto, a quase totalidade de suas expressões fenotípicas é tratada da mesma forma há quase três décadas. Apesar de todo o progresso em terapias de suporte intensivo, medicina transfusional e infectologia, o prognóstico, sobretudo em pacientes idosos, continua a ser bastante desfavorável (Hoffman 2009).

O primeiro caso formalmente publicado de leucemia data de 1827, e foi relatado por Alfred-Armand-Louis-Marie Velpeau, que descreveu um paciente com febre, fraqueza, nefrolitíase e hepatoesplenomegalia de grande monta. As amostras de sangue deste paciente foram descritas pelo autor como apresentando aspecto semelhante ao de “mingau”. Mas foi apenas em 1845, após acompanhar alguns pacientes com a doença, que o renomado patologista alemão Rudolf Virchow denominou tal enfermidade de leucemia (do Grego, “sangue branco”) dadas as alterações macroscópicas do sangue destes pacientes. Com as posteriores descobertas tecnológicas, nos campos de microscopia, coloração, técnicas citoquímicas e, mais modernamente, imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular, foi possível subdividir as leucemias em agudas e crônicas, mielóides e linfóides, entre outras subclassificações ontogenéticas. Outras caracterizações de importância prognóstica também puderam ser estabelecidas com base em alterações cromossômicas e moleculares (Hoffman 2009).

Aproximadamente 12.000 casos novos de LMA ocorrem por ano nos Estados Unidos da América (EUA), e esta incidência se manteve estável ao longo da última década, representando cerca de 1,2% de todas as mortes por câncer. É uma doença característica de adultos, com idade mediana de diagnóstico que varia de 65 a 67 anos e cuja incidência aumenta rapidamente com o avanço da idade (cerca de 3,5 casos/100 mil habitantes ao ano aos 50 anos, 15 casos/100 mil ao ano aos 70 e até 22 casos/100 mil ao ano aos 80 anos de idade). Representa aproximadamente 90% de todas as leucemias agudas diagnosticadas em adultos, mas apenas 13% das leucemias agudas em crianças com menos de 10 anos, idade onde a leucemia linfóide aguda (LLA) predomina. Os casos ocorridos como consequência de tratamento oncológico prévio (LMA secundária ou relacionada à terapia) têm crescido em importância nos últimos anos, agora representando cerca de 10% a 20% dos pacientes adultos com LMA. Uma série de fatores intrínsecos (susceptibilidade genética) e extrínsecos (ambientais, ocupacionais, exposição a medicamentos citotóxicos) já foi implicada no processo de leucemogênese, mas nenhum determinante isolado mostrou-se capaz de provocar leucemia em todos os indivíduos expostos, demonstrando a necessidade de atuação de diversos fatores e características individuais combinadas (Hoffman 2009, Roboz 2011).

O quadro clínico é bastante variável, mas de forma geral compõe-se de manifestações oriundas da proliferação cumulativa de células imaturas (blastos) causando supressão de hematopoese normal, implicando em síndrome anêmica (redução do número de eritrócitos), infecções (deficiência de imunidade celular) e sangramento (pelo comprometimento da hemostasia devido à plaquetopenia). Também pode haver manifestações quando há grande volume tumoral, tanto circulante (leucoestase) quanto infiltrando órgãos (organomegalias e cloromas ou sarcomas granulocíticos). O diagnóstico

é feitos através de técnicas laboratoriais que visam identificar a expansão celular clonal e a linhagem das células envolvidas (Hoffman 2009, Roboz 2011).

Apesar de todos os avanços em diagnóstico, estratificação prognóstica e terapia de suporte, a maioria dos pacientes acaba falecendo por causas relacionadas à doença. Aproximadamente 70-80% dos pacientes com menos de 60 anos atingem melhora clínica e laboratorial da doença com restauração da hematopoese normal, denominada remissão completa (RC). No entanto, grande parte eventualmente recai (tem recidiva da doença), o que se traduz em uma sobrevida global em 5 anos de cerca de 40-45%, o que ainda representa um avanço quando comparada aos resultados de algumas décadas atrás. Entre os pacientes com mais de 60 anos (que representam mais de 70% dos pacientes), 40-50% dos que possuem boas condições clínicas (*performance status* - PS) conseguem atingir RC, mas a taxa de cura é de menos de 10%, e a sobrevida mediana é de menos de 1 ano. Uma possível exceção é a dos pacientes com Leucemia Promielocítica Aguda (LPA), subtipo específico de LMA que representa em torno de 10% dos casos e que demonstra taxas de cura em torno de 75%. Outro fator que vem contribuindo para resultados terapêuticos ainda insatisfatórios é o aumento na proporção de casos biologicamente mais resistentes ao tratamento, como as LMA que se desenvolvem como consequência de doença hematológica prévia (síndrome mielodisplásica e neoplasia mieloproliferativa) ou de tratamento citotóxico prévio (Roboz 2011, Stein 2012). Os fatores mais consistentemente associados com pior prognóstico nos pacientes com LMA são: idade avançada (acima dos 65 anos, e de forma preponderante acima dos 75 anos), PS ruim, alterações citogenéticas e moleculares específicas, longa duração de doença hematológica antecedente e comorbidades (Rosenblat 2011, Ziogas 2011).

3.2 O Tratamento da Leucemia Mielóide Aguda

O planejamento terapêutico da LMA usualmente é dividido em etapas, denominadas de indução, consolidação, intensificação e manutenção. Uma vez atingida a resposta inicial na indução, o tratamento segue para as etapas seguintes. Caso o paciente apresente recaída em algum momento, ele necessita novamente se submeter à indução, de forma geral com o uso de outras classes de quimioterápicos com citotoxicidade maior, a chamada terapia de resgate. Conforme o protocolo adotado por cada instituição, algumas etapas posteriores à indução podem ser suprimidas ou acrescentadas. Consensualmente, ao paciente com maior risco de recidiva que possui doador alogênico de medula óssea compatível imunologicamente, aparentado ou não aparentado, oferece-se o transplante de células progenitoras hematopoéticas alogênico depois de atingida a RC. Para muitos casos, e devido ao mau prognóstico de base da patologia, esta é a abordagem terapêutica com melhores chances de sobrevida em longo prazo (Roboz 2011).

Um dos primeiros tratamentos efetivos descritos na literatura data de 1930 e foi descrito por um médico suíço chamado Gloor, sendo composto por radioterapia, arsênico e Tório-X. Em 1948, Sidney Farber descreveu o uso de aminopterina (um análogo do ácido fólico e antagonista competitivo) em crianças com leucemia aguda, baseado na observação que o uso do ácido fólico piorava a condição de saúde destes pacientes. Mais tarde, na década de 50 e 60, Boggs, Wintrobe e Cartwright postularam o uso da mercaptopurina e do metotrexato, porém com resultados ainda desanimadores (Beutler 2001). O tratamento de indução atual da LMA, quase que globalmente, envolve o uso de antraciclina, predominantemente a daunorrubicina (DNR), associada à citarabina. Tal combinação foi consolidada com base em uma série de estudos conduzidos ao longo de 40 anos.

Inicialmente, observou-se que cada um destes agentes em monoterapia era capaz de induzir remissão completa em aproximadamente 30-50% dos pacientes. No entanto, o uso concomitante mostrava efeito sinérgico, de forma que quando utilizados em conjunto atingiam resposta em 50-72% dos casos. O grupo norte-americano Cancer and Leukemia Group B - CALGB - (Rai 1981, Yates 1982), ainda na década de 70, foi o primeiro a testar a combinação destes fármacos em doses similares às utilizadas atualmente, ou seja, DNR 45-60 mg/m²/dia por 3 dias e citarabina 100-200 mg/m²/dia por 7 dias, o famigerado “7+3” (Padron 2012, Stein 2012). Por outro lado, a adição de outras antraciclinas ou outros fármacos quimioterápicos como o etoposido ou a tioguanina, testados nas mais variadas combinações, e o uso de citarabina em doses mais altas que o estabelecido até então, não demonstrou melhoria nos resultados em longo prazo (Fernandez 2009, Lee 2011, Roboz 2011, Rosenblat 2011, Vogler 1992).

3.3 As antraciclinas como quimioterápicos

As antraciclinas são hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, do grupo das rodomicinas, que possuem no seu núcleo um anel tetracíclico. Podem ser encontrados de forma espontânea na natureza, e possuem coloração característica de avermelhada a alaranjada. Estão entre as drogas antineoplásicas mais efetivas já desenvolvidas. A primeira antraciclina descoberta, a DNR, foi isolada em 1963 quase que de forma concomitante por dois grupos de pesquisa, um italiano e um francês, a partir de um bacilo presente no solo, o actinobacterium *Streptomyces peucetius*. Pouco tempo depois, o mesmo grupo italiano conseguiu isolar outro composto natural análogo, a doxorubicina (DOX), de outra espécie de bactéria da família Streptomycetaceae. O grupo francês focou seus esforços no intuito de

criar derivados semi-sintéticos da DNR (Abdella 1985, Cortes-Funes 2007, Floyd 2005, Minotti 2004, Minotti 2007).

As antraciclinas exercem seu efeito antineoplásico por diversos mecanismos. Abaixo estão listados alguns dos mecanismos mais citados na literatura (Gewirtz 1999):

- a) Intercalação diretamente no DNA, levando à inibição de síntese de macromoléculas;
- b) Produção de radicais livres, levando a dano no DNA ou peroxidação lipídica;
- c) Ligação e alquilação do DNA;
- d) *Cross-linking* do DNA;
- e) Interferência no desenrolamento do DNA, na separação de fitas do DNA e na atividade da helicase;
- f) Efeitos diretos na membrana celular e;
- g) Dano ao DNA e indução à apoptose via inibição da Topoisomerase II.

No entanto, em níveis séricos terapêuticos usuais, acredita-se que os principais mecanismos sejam aqueles envolvidos com a intercalação entre os pares de bases do DNA e a inibição da atividade da Topoisomerase II. Com níveis mais elevados, em doses cumulativas e maior tempo de exposição, a produção de espécies reativas de oxigênio torna-se mais relevante, sendo o mecanismo preponderante de um dos efeitos colaterais mais peculiares das antraciclinas, a cardiomiotoxicidade (Sessa 2007).

A cardiomiotoxicidade é um dos grandes fatores limitantes da terapia com antraciclinas. Desde o início dos experimentos com esta classe de drogas, observou-se que uma parte dos pacientes desenvolvia insuficiência cardíaca clínica, e inclusive falecia por complicações relacionadas, mesmo estando com doença controlada. Tal fenômeno costuma ocorrer cerca de um ano após o período de exposição, mas casos mais tardios já foram

relatados. A combinação das antraciclina com determinadas drogas anti-neoplásicas também pode potencializar sua cardiotoxicidade (e.g. paclitaxel, ciclofosfamida e trastuzumab). A grande motivação para desenvolvimento de novas antraciclina teve como objetivo reduzir o grau de toxicidade cardíaca inerente ao tratamento, paralelamente à melhora da eficácia. Nas últimas duas décadas, esta busca resultou em mais de 2000 análogos antracíclicos. No entanto, apenas alguns alcançaram a etapa de estudos de fase III, e posterior aprovação para utilização clínica (Abdella 1985, Gewirtz 1999, Minotti 2007). A epirrubicina e a idarrubicina (IDA) são exemplos de análogos de antraciclina cuja perspectiva era de um perfil mais favorável de parafefeitos. Mais recentemente, a síntese de compostos peguilados e lipossomais de DNR e DOX mostrou redução discreta na cardiotoxicidade *in vitro*, no entanto não foram incorporados à rotina da grande maioria dos centros, eminentemente devido aos seus altos custos (Batist 2007, Zuppinger 2007). Além disso, um estudo clínico randomizado de fase III com pacientes portadores de leucemia mielóide aguda de mais idade, falhou em mostrar vantagem objetiva na incidência de eventos cardíacos com a DNR lipossomal, mesmo no longo prazo (Latagliata 2008).

Embora tenham sido as precursoras desta classe de medicamentos há praticamente 50 anos, a DNR e a DOX mantém-se em utilização no mundo inteiro em larga escala. Apesar de possuírem grande similaridade em estrutura molecular, a DOX mostrou-se ativa no tratamento do câncer de mama, tumores sólidos da infância, sarcomas de partes moles e linfomas agressivos, enquanto a DNR revelou-se eficaz em leucemias linfóides e mielóides (Abdella 1985, Cortes-Funes 2007, Floyd 2005, Minotti 2004, Minotti 2007). A IDA é um derivado direto da DNR, e é considerada uma antraciclina de segunda geração. Foi primeiramente sintetizada por Arcamone e col (Arcamone 1976). Apresenta biodisponibilidade por via oral e possui um espectro de ação superior ao da DNR, sendo

utilizada atualmente no tratamento da leucemia mielóide aguda, mieloma múltiplo, linfoma não Hodgkin e câncer de mama. Tal fato pode ser explicado por uma maior lipofilicidade, maior captação celular e melhor estabilização do complexo de DNA terciário droga-topoisomerase II (Reiffers 1996). Quando comparada *in vitro*, a atividade da IDA pode ser até dez vezes superior a da DNR (Eridani 1989, Mandelli 1991, Vogler 1992). Ao ser metabolizada *in vivo e in vitro*, produz um derivado ativo, a 13-hidroxi-idarrubicina ou idarrubicinol, que possui meia-vida prolongada e atividade antineoplásica semelhante ao seu composto de origem (Berman 1991). Além disso, existem também evidências de atividade superior a da DNR em linhagens de células com fenótipo MDR (Multi-Drug Resistance), um poderoso mecanismo de resistência tumoral à quimioterápicos. Embora ainda de forma inconsistente em ensaios clínicos, acredita-se que pode apresentar perfil de cardiotoxicidade mais atrativo que outras antraciclina de primeira geração (Eridani 1989, Mandelli 1991, Reiffers 1996, Vogler 1992, Wiernik 1992). Os estudos até hoje realizados, incluindo diversos ensaios clínicos randomizados, demonstram que a IDA comparada à DNR, é capaz de induzir melhores taxas de RC (Ohtake 2011).

Além da pesquisa de diferentes gêneros de antraciclina, também houve tentativa de intensificação das doses dos representantes já em uso. O grande receio neste cenário era o da potencialização dos efeitos adversos, sobretudo em pacientes mais idosos, o que implicou na utilização mais frequente desta abordagem de tratamento apenas em estudos da última década, mais consistentemente nos últimos cinco anos. O exemplo mais bem sucedido até hoje é o do uso da DNR em altas doses (cerca de 270 mg/m²/ciclo associada à citarabina em doses usuais) cujos resultados pareceram promissores em estudos comparados com a DNR em doses usuais (Fernandez 2009, Löwenberg 2009, Rosenblat 2011). Análogos de antraciclina, como a epirrubicina, zorrubicina, pirarrubicina e a

aclarrubicina também chegaram à utilização clínica, no entanto não demonstraram consistente superioridade em relação a seus compostos de origem e têm seu uso bastante restrito atualmente (Minotti 2004, Sessa 2007).

3.4 Estudos publicados com antraciclinas no tratamento da LMA

Até o presente momento, ainda existe um grande espaço para discussão no que tange o tratamento da LMA e qual sua melhor abordagem. O farto conjunto de estudos publicados até hoje neste mérito compõe-se predominantemente de experimentos não controlados, estudos de coorte prospectivos e retrospectivos, entre outros de menor qualidade metodológica. Os ensaios clínicos randomizados existentes, em sua vasta maioria, são estudos não cegos, com curto tempo de seguimento e com pequeno número de pacientes. Além disso, muitos destes estudos testaram combinações de fármacos diversos em esquemas de administração diferentes, estrutura de experimento que torna impossível isolar o efeito de cada fármaco sobre os desfechos, comprometendo a interpretação dos resultados.

Em meio a esta complexa malha de evidências, o tradicional protocolo “7+3” firma-se ainda hoje como padrão de terapia de indução (fase inicial de tratamento para pacientes recém-diagnosticados) para a grande maioria das instituições, pela experiência de muitas décadas de sua utilização, pela facilidade e simplicidade de sua administração, e principalmente pela ausência de estudos consistentes que demonstrem vantagem de utilização de outro protocolo terapêutico.

De forma mais homogênea, o uso de doses mais altas de citarabina não demonstrou benefício sobre as doses tradicionais (além de potencialmente incrementar a morbimortalidade, sobretudo em pacientes idosos), consolidando a dose recomendada

atualmente (Rosenblat 2011). No entanto, quanto ao tipo ou dose de antraciclina ainda não existe uma definição consistente. Muitos trabalhos sugerem resultados melhores com o uso de antraciclina diferentes da DNR, seja por menor cardiotoxicidade ou por maior potência antineoplásica intrínseca, no entanto tais resultados não foram convincentes (CALLCG 2009, Gardin 2013, Wheatley 1998, Ziogas 2011). Tendo como objetivo diminuir o grau de incerteza a respeito do uso de antraciclina durante a fase de indução dos pacientes com LMA, algumas revisões sistemáticas já foram realizadas.

Em 1998, um grupo intitulado “The AML Collaborative Group” realizou uma revisão sistemática de dados individuais de pacientes agregando ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados até então, comparando a IDA contra outras antraciclina. A busca resultou na identificação de 9 ECR, sendo 7 contra DNR, 1 contra DOX e 1 contra zorrubicina. Em dois dos estudos comparando IDA com DNR, não se dispunha dos dados individuais dos pacientes, e por consequência foram retirados da análise final. Na análise dos estudos com IDA/DNR, envolvendo um total de 1053 pacientes, observou-se maior taxa de RC para IDA (62% e 53%, $p=0,002$), maior proporção de remissão com apenas um ciclo de indução para IDA (81% e 73%, $p=0,02$) e maior sobrevida global para IDA (13% e 9% em 5 anos, $p=0,03$). As comparações de DNR com DOX e zorrubicina não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em relação aos desfechos considerados. Quando estratificados quanto à idade, classificação cito-morfológica FAB (French-American-British), contagem de leucócitos ao diagnóstico e PS, observou-se que a idade influenciava de forma decisiva nos desfechos, favorecendo pacientes mais jovens (Wheatley 1998).

Mais de uma década depois, Ziogas e col (Ziogas 2011) descreveu uma metanálise com comparações diretas e indiretas (*network meta-analysis*) sobre tratamento de indução

em pacientes com mais de 60 anos (mediana de idade final dos pacientes dos estudos incluídos foi de 68 anos) com diagnóstico de LMA (Ziogas 2011). Foram encontrados 65 estudos elegíveis, englobando 42 tipos diferentes de combinações de quimioterápicos, sendo que o mais comum foi o “7+3”, utilizado como referência no estudo. Apenas 12 destes trabalhos apresentavam resultados com diferenças estatisticamente significativas entre os braços de intervenção. O desfecho de interesse nesse estudo foi a RC e, na quase totalidade das comparações, nenhuma diferença foi encontrada. O esquema que continha IDA e citarabina (com ou sem etoposido) quando comparado com o “7+3” mostrou um *odds ratio* (OR) de 1,21 para RC (IC95% 0,97-1,58). Apesar disso, as duas únicas combinações que demonstraram superioridade em RC em relação ao esquema de DNR e citarabina, neste estudo, também previam a utilização de IDA: IDA + citarabina + ATRA (OR 1,93; IC95% 1,06-3,49) e IDA + citarabina + lomustina (OR 1,76; IC95% 1,08-2,88). Outro dado relevante deste estudo foi que a mediana de sobrevida dos pacientes incluídos aumentou de forma progressiva ao longo de um intervalo de tempo de cerca de 35 anos (período que compreende as datas de publicação dos artigos incluídos). Isto corrobora a ideia de que o aprimoramento da terapia de suporte ao tratamento para LMA (hemocomponentes, antimicrobianos, cuidados de terapia intensiva e métodos diagnósticos), que inequivocamente evoluiu sobremaneira neste período, também teve impacto decisivo na melhoria dos desfechos destes pacientes.

Recentemente, uma metanálise convencional (Teuffel 2013) agregou dados de estudos de pacientes com menos de 60 anos, inclusive pediátricos, submetidos à terapia de indução de LMA, incorporando, dessa forma, a população não contemplada no estudo anterior (Ziogas 2011). Foram encontrados 29 estudos elegíveis que permitiram realizar comparações diretas e isoladas entre IDA e DNR (em qualquer dose), DNR e mitoxantrona,

IDA e mitoxantrona, DNR e aclarrubicina e DNR em dose convencional e dose alta. O desfecho primário considerado foi a frequência de falha em atingir RC. Apenas duas comparações demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos: IDA teve menor taxa de falha em RC do que DNR (8 estudos – Risco Relativo (RR) 0,81; IC95% 0,66-0,99; P=0,04), assim como a DNR em dose alta também mostrou menor taxa de falha em RC do que a DNR em dose convencional (3 estudos - RR 0,75; IC95% 0,60-0,94; P=0,003). A comparação entre intensidades de DNR também revelou uma menor taxa de mortalidade global com DNR em dose alta (RR 0,83; IC95% 0,75-0,93; P=0,001), achado não observado em outras comparações. Neste estudo, não houve comparação entre DNR em dose alta e IDA, não se podendo definir diferenças entre estas duas abordagens de tratamento.

Neste mesmo ano, foi publicada outra metanálise (por método convencional) no mesmo contexto terapêutico (Wang 2013). Neste estudo, o objetivo foi comparar IDA e DNR em relação a desfechos como RC, sobrevida livre de doença e sobrevida global. Foi observado que IDA mostrou-se melhor do que DNR em RC (RR 1,23, IC95% 1,07 – 1,41) e sobrevida global (HR 0,88, IC95% 0,81 – 0,95). Quando o grupo de DNR foi estratificado por dose (menos e mais de 180 mg/m² por ciclo), os benefícios observados não se sustentaram no grupo com dose mais alta quando comparado com a IDA, mantendo-se apenas na comparação com DNR em baixas doses.

3.5 Comparação simultânea de múltiplos tratamentos

As metanálises tradicionais são formas de sumarização de informação que possibilitam a comparação entre duas alternativas de tratamento confrontadas em ensaios clínicos. É possível compilar dados em uma medida sumário (como risco relativo ou

diferença de médias), de forma a agregar em um único número todos os resultados observados nos estudos considerados. No entanto, em grande parte das situações clínicas, é comum encontrar variadas abordagens terapêuticas e um incontável arsenal de alternativas farmacológicas. É frequente a indisponibilidade de estudos contemplando todas as combinações possíveis de fármacos, necessárias à realização de metanálises, uma vez que estas dependem da existência de comparações diretas entre pares de tratamento (Caldwell 2005) para determinar a relação hierárquica de eficácia entre as escolhas disponíveis.

Parece lógico que a realização de ensaios clínicos que contemplem as comparações ainda inexistentes ou, ainda mais, que congreguem todas as alternativas terapêuticas para uma mesma condição clínica em único estudo seria a forma mais correta de determinar superioridade entre tratamentos ainda não comparados. No entanto, tais estudos são muitas vezes impraticáveis, seja por financiamento insuficiente ou mesmo por falta de interesse da indústria farmacêutica (Jansen 2011). Em tais situações, é possível determinar a relação de eficácia entre diversos tipos de intervenção através de comparações indiretas.

Comparações indiretas podem ser realizadas de diversas formas. Uma forma considerada potencialmente inadequada é através da comparação das frações de resposta dos grupos randomizados de interesse em diferentes estudos, ignorando o efeito placebo e o risco basal de desfecho da amostra de cada estudo (*Naive Indirect Comparison*). Este tipo de comparação tem valor semelhante ao de estudos observacionais, não preserva o benefício da randomização, e sua utilização é, portanto, desencorajada.

Outra forma de estabelecer uma relação entre resultados de estudos independentes é comparar as estimativas pontuais e intervalo de confiança de 95% das razões de chances de estudos comparando duas determinadas alternativas terapêuticas contra um tratamento

em comum (*Informal Indirect Comparison*). No entanto, este tipo de comparação não é capaz de determinar medidas de efeito nem estabelecer a presença de diferenças estatisticamente significativas entre tratamentos (Jansen 2011).

Tendo em vista a imprecisão das formas de comparação indireta anteriormente citadas, foram desenvolvidos métodos capazes de preservar, ao menos em parte, a randomização dos ensaios clínicos agregados (*Adjusted/Anchored Indirect Comparison*). Seu racional é baseado no estabelecimento de relações entre estudos que, por exemplo, comparam fármacos A e C e que comparam fármacos B e C, sendo possível a partir de um ponto de relação comum (tratamento C), comparar indiretamente os fármacos A e B, e determinar se existem diferenças estatisticamente significativas entre seus resultados.

Em boa parte das vezes, no entanto, necessitamos de comparações que permitam analisar múltiplos fármacos simultaneamente e, com este objetivo em específico, é necessária a utilização de outras formas de comparações indiretas. Quando os dados envolvem mais de dois ensaios clínicos e mais de duas intervenções, indica-se a utilização da *Network Meta-analysis*.

Existem situações onde é possível encontrar comparações diretas para os fármacos de interesse, no entanto o volume de evidência é pequeno ou inconsistente. Neste contexto, é possível condensar comparações diretas e indiretas de forma a tornar mais robusta a evidência disponível, como no método denominado *Mixed Treatment Comparison* (MTC). Este método também oferece a vantagem de classificar os diferentes tratamentos testados em relação à probabilidade de serem efetivamente melhores em relação aos demais, segundo uma abordagem Bayesiana, o que facilitaria na tomada de decisão (Cooper 2011, Hoaglin 2011, Jansen 2011).

A utilização do MTC necessita que alguns pressupostos sejam satisfeitos (Cooper 2011, Hoaglin 2011, Jansen 2011):

- Os estudos a serem sintetizados devem formar uma rede onde não existam tratamentos que estejam isolados e não comparados com pelo menos um outro tratamento presente na rede. Para uma MTC, deve haver comparações diretas suficientes para serem combinadas com as indiretas, chamadas *loops* (Figura 1).

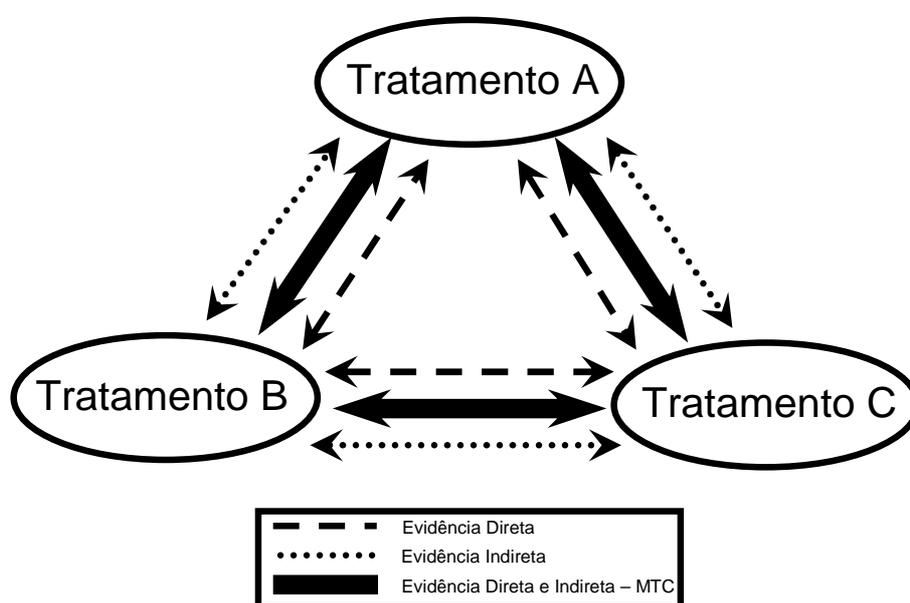


Figura 1. Diagrama ilustrando inter-relações entre evidências diretas e indiretas numa MTC *meta-analysis*.

- Deve haver similaridade entre os estudos agregados, ou seja, a população estudada, a definição e mensuração dos desfechos, os protocolos terapêuticos, o tempo de seguimento e a qualidade metodológica dos estudos devem ser homogêneos. O não cumprimento deste pressuposto pode levar ao viés de confundimento.

- Deve haver consistência entre as comparações diretas e indiretas no sentido de demonstrarem resultados semelhantes. Quando surgem discrepâncias, elas são investigadas

e, caso não sejam esclarecidas, os resultados diretos devem ser considerados mais fidedignos em detrimento das comparações indiretas.

Considerando os resultados encontrados através da realização das metanálises citadas, que evidenciam superioridade em RC e potencialmente em sobrevida global da IDA e do uso de DNR em altas doses quando comparadas com o tratamento padrão, observamos que existe um ponto não contemplado de forma definitiva em análise agregada entre os diversos tratamentos de indução de LMA: a comparação de desfechos entre IDA e DNR em altas doses. O estudo de Wheatley e col. (Wheatley 1998) não previa a utilização de DNR em doses superiores a 90 – 180 mg/m²/ciclo. O estudo de Ziogas e col. (Ziogas 2011) utilizou comparações diretas e indiretas simultâneas, fazendo uso de toda a evidência existente, no entanto restringiu-se a uma população de prognóstico desfavorável independentemente do tratamento utilizado, o que pode ter reduzido o efeito do tratamento sobre o desfecho. Além disso, utilizou o OR como medida de associação, o que pode ser considerado inadequado quando o desfecho de interesse é freqüente (o que era o caso nesta metanálise). A metanálise de Teuffel e col. não contempla a comparação de DNR em altas doses e IDA além de não fazer uso de métodos de comparações simultâneas. Por fim, o estudo de Wang e col. observou que o estrato de DNR em doses mais altas não demonstrava taxas diferentes de RC em relação à IDA, diferentemente do estrato de doses mais baixas.

Até o presente momento, apenas dois ensaios clínicos foram identificados comparando IDA e DNR em altas doses. Pautas e col. (Pautas 2010) conduziu um ensaio clínico comparando DNR em altas doses, e dois regimes de IDA (3 e 4 dias). Foi observado que ambos os grupos de IDA atingiam RC com mais freqüência do que DNR em altas doses, embora nenhuma outra diferença tenha sido observada nos demais desfechos. Já o

estudo de Ohtake e col. (Ohtake 2011) não foi capaz de demonstrar diferenças entre estas alternativas de tratamento.

A presente dissertação de mestrado tem como objetivo principal agregar a evidência disponível acerca da utilização de IDA e DNR em protocolos de indução de LMA em adultos em uma metanálise utilizando comparações diretas e indiretas, através de MTC, com o objetivo de estabelecer a efetividade comparativa entre três abordagens de tratamento na indução de RC em LMA, entre outros desfechos: a terapia convencional (DNR 135 - 180 mg/m² por ciclo), e as duas alternativas reconhecidas hoje como potencialmente superiores à esta (IDA, 30 - 40 mg/m² por ciclo, e DNR em doses superiores à convencional, ou seja, superior a 180 mg/m² por ciclo), havendo enfoque especial na comparação de DNR em doses altas e IDA.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Comparar, através do método de revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados com metanálise agregando evidências diretas e indiretas, a resposta terapêutica de três abordagens distintas de tratamento de indução (DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA) em pacientes adultos portadores de LMA recém-diagnosticada..

4.2 Objetivos específicos

- Comparar a frequência de indução de RC entre DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

- Comparar a frequência de indução de RC após um único ciclo de tratamento entre DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

- Comparar a mortalidade relacionada à indução de DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

- Comparar a mortalidade global em longo prazo de DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

- Comparar a incidência de eventos infecciosos durante o tratamento de indução com o uso de DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

- Comparar a incidência de eventos adversos cardíacos durante o tratamento de indução com o uso de DNR em altas doses, DNR em doses convencionais e IDA.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abdella BR, Fisher J. A chemical perspective on the anthracycline antitumor antibiotics. *Environ Health Perspect.* 1985 Dec;64:4-18.

Arcamone F, Bernardi L, Giardino P, Patelli B, Marco A, Casazza AM, et al. Synthesis and antitumor activity of 4-demethoxydaunorubicin, 4-demethoxy-7,9-diepidaunorubicin, and their beta anomers. *Cancer Treat Rep.* 1976 Jul;60(7):829-34.

Batist G. Cardiac safety of liposomal anthracyclines. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):72-4.

Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood.* 1991;77(8):1666-74.

Beutler E. The treatment of acute leukemia: past, present, and future. *Leukemia.* 2001 Apr;15(4):658-61.

Buchner T, Schlenk RF, Schaich M, Dohner K, Krahl R, Krauter J, et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 10;30(29):3604-10.

Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ*. 2005 Oct 15;331(7521):897-900.

CALLCG. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol*. 2009 May;145(3):376-88.

Cooper NJ, Peters J, Lai MC, Juni P, Wandel S, Palmer S, et al. How valuable are multiple treatment comparison methods in evidence-based health-care evaluation? *Value Health*. 2011 Mar-Apr;14(2):371-80.

Cortes-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):56-60.

Eridani S, Singh AK, Slater NGP, Pearson TC, Phaure TAJ, Semple MJ, et al. A phase II study of idarubicin versus daunorubicin in the treatment of acute non-lymphocytic leukaemia. *Cancer J*. 1989;2(9):296-8.

Fernandez HF, Rowe JM. Induction therapy in acute myeloid leukemia: intensifying and targeting the approach. *Curr Opin Hematol*. 2010 Mar;17(2):79-84.

Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009 Sep 24;361(13):1249-59.

Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2005 Oct 20;23(30):7685-96.

Gardin C, Chevret S, Pautas C, Turlure P, Raffoux E, Thomas X, et al. Superior long-term outcome with idarubicin compared with high-dose daunorubicin in patients with acute myeloid leukemia age 50 years and older. *J Clin Oncol*. 2013 Jan 20;31(3):321-7.

Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol*. 1999 Apr 1;57(7):727-41.

Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC, et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):429-37.

Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*. 5th ed. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2009.

Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health*. 2011 Jun;14(4):417-28.

Kimby E, Nygren P, Glimelius B. A systematic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukaemia. *Acta Oncol.* 2001;40(2-3):231-52.

Latagliata R, Breccia M, Fazi P, Iacobelli S, Martinelli G, Di Raimondo F, et al. Liposomal daunorubicin versus standard daunorubicin: long term follow-up of the GIMEMA GSI 103 AMLE randomized trial in patients older than 60 years with acute myelogenous leukaemia. *Br J Haematol.* 2008 Dec;143(5):681-9.

Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY, et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 2011 2011;118(14):3832-41.

Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A, et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine.* 2009;361(13):1235-48.

Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med.* 2004 Oct 30;23(20):3105-24.

Mandelli F, Petti MC, Ardia A, Di Pietro N, Di Raimondo F, Ganzina F, et al. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the

Italian Co-operative Group GIMEMA. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990). 1991;27(6):750-5.

Mandelli F, Vignetti M, Suci S, Stasi R, Petti MC, Meloni G, et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol*. 2009 Nov 10;27(32):5397-403.

Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, Kimura K, Ohashi Y. A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. *Seminars in hematology*. 1996;33(4 Suppl 3):12-7.

Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev*. 2004 Jun;56(2):185-229.

Minotti G, Sarvazyan N. The anthracyclines: when good things go bad. *Cardiovasc Toxicol*. 2007;7(2):53-5.

Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117(8):2358-65.

Padron E, Fernandez H. Anthracycline dose intensification in young adults with acute myeloid leukemia. *Ther Adv Hematol*. 2012 Feb;3(1):17-27.

Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S, et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(5):808-14.

Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, et al. Treatment of acute myelocytic leukemia: a study by cancer and leukemia group B. *Blood*. 1981 Dec;58(6):1203-12.

Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, Molina L, Marit G, Attal M, et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, UK*. 1996;10(3):389-95.

Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:43-50.

Rosenblat TL, Jurcic JG. Induction and postremission strategies in acute myeloid leukemia: state of the art and future directions. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011 Dec;25(6):1189-213.

Sessa C, Valota O, Geroni C. Ongoing phase I and II studies of novel anthracyclines. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):75-9.

Stein EM, Tallman MS. Remission induction in acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2012 Aug;96(2):164-70.

Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol.* 2013 Feb 8;161(2): 192-203.

Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 1992;10(7):1103-11.

Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF, et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One.* 2013;8(4):e60699.

Wheatley K. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group. *Br J Haematol.* 1998 Oct;103(1):100-9.

Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB, et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood.* 1992;79(2):313-9.

Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H, et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood.* 1982 Aug;60(2):454-62.

Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther.* 2011 Mar;33(3):254-79.

Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol.* 2007;7(2):61-6.

6. ARTIGO

TÍTULO:

Daunorrubicina em doses convencional e alta e idarrubicina no tratamento de indução de remissão completa em leucemia mielóide aguda: Metanálise por *mixed treatment comparison* de 6019 pacientes

TÍTULO EM INGLÊS:

Conventional and high dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukemia remission induction treatment: A mixed treatment comparison meta-analysis of 6019 patients

Leo Sekine, Mestrando em Epidemiologia pela UFRGS;

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL (UFRGS).

A ser submetido ao periódico *Leukemia*.

Title

Conventional and high dose daunorubicin and idarubicin in acute myeloid leukemia remission induction treatment: A mixed treatment comparison meta-analysis of 6019 patients

Running Title

Anthracyclines' mixed treatment comparison

Authors

Leo Sekine, MD¹

Vinícius Daudt Moraes, MD¹

Tor Gunnar Hugo Onsten, MD, ScD²

Patrícia Klarmann Ziegelmann, PhD^{3,4}.

Rodrigo Antonini Ribeiro, MD, ScD^{1,4,5}.

1. Post Graduate Program in Epidemiology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
2. Clinical Medicine Department. School of Medicine. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.
3. Statistics Department, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre.
4. National Institute of Science and Technology for Health Technology Assessment, CNPq, Brazil
5. Institute of Research and Education, Hospital Moinhos de Vento, Brazil

Corresponding author

Leo Sekine, MD.

Adress: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua São Manoel, 543/2º andar, Porto Alegre,
RS, Brazil – CEP 900035-007

Phone number: +55 51 91548411

Fax number: +55 51 33789951

e-mail: lsekine@hcpa.ufrgs.br

This material is original research, has not been previously published and has not been submitted for publication elsewhere while under your consideration.

Authors disclose no conflict of interest.

Abstract

Previous meta-analyses suggested that acute myeloid leukemia induction regimens containing idarubicin (IDA) or high-dose daunorubicin (HDD) induce higher rates of complete remission (CR) than conventional dose daunorubicin (CDD), with a possible benefit in overall survival. However, convincing comparisons between these regimens are still lacking. We conducted a mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis regarding these three regimens. Literature search strategy included MEDLINE, Cochrane and LILACS, from inception until October/2011, and resulted in 15 trials enrolling 6,019 adult patients. HDD (RR 1.16; 95%CrI 1.06-1.29) and IDA (RR 1.14; 95%CrI 1.01-1.28) showed higher CR rates than CDD. IDA also led to lower long term overall mortality rates when compared to CDD (RR 0.93, 95%CrI 0.86-0.99), while HDD and CDD were no different. HDD and IDA comparison did not reach statistically significant differences in CR (RR 0.99; 95%CrI 0.87-1.11) and in long term mortality (RR 1.01, 95%CrI 0.91-1.11). IDA and HDD are consistently superior to CDD in inducing CR, and IDA was associated with lower long term mortality. Based on these findings, we recommend incorporation of IDA and HDD as standard treatments for AML induction, to the detriment of CDD.

Keywords:

Acute myeloid leukemia, Anthracyclines, Daunorubicin, Idarubicin, Induction chemotherapy, Remission induction.

Introduction

Progress in the management of acute myeloid leukemia (AML) was far from satisfactory throughout the last century. Indeed, a steady yet slow increase in survival was observed over the years, but it was due predominantly to progress of supportive therapies (1). Chemotherapy with a combination of an anthracycline and cytarabine remains a thoroughly accepted induction treatment for almost forty years (2-4). Anthracycline antibiotics act mainly through intercalation with DNA and suppression of Topoisomerase II function and demonstrate increased antineoplastic activity (5, 6). Despite thousands of natural and semi-synthetic analogs that have been isolated to date, only a few have reached effective incorporation in clinical practice (2-4, 7). Daunorubicin (DNR) at a conventional dose (CDD), i.e. in a schedule of up to 180 mg/m² per cycle of chemotherapy, together with cytarabine, is still considered the standard choice, among anthracycline derivatives, for *de novo* adult AML in many hematology-oncology reference centers (8-10).

Over the past decades, several randomized clinical trials (RCT) compared different anthracycline derivatives and schedules in induction therapy of AML. Previous attempts to compile these studies resulted in several systematic reviews (1, 11-13). The first, published in 1998, was elaborated by the AML Collaborative Group and found that idarubicin (IDA), a direct derivative from DNR, could offer a higher rate of complete remission (CR) and overall survival (OS) when compared to CDD, although the magnitude of this difference was rather small (12, 14). In 2011, Ziogas et al. carried out a network meta-analysis on induction treatment of elderly AML patients (1), and concluded that among 42 combinations of chemotherapy agents, two regimens showed significant higher rates of CR, both containing IDA (IDA/cytarabine/all-trans retinoic acid and IDA/cytarabine/lomustine). However, no benefit in OS was found. More recently, Teuffel

et al. described a meta-analysis on younger patients (including pediatric population) at the same scenario (11). This study confirmed the superiority of IDA in attaining CR over CDD regimens, but also found that DNR in doses higher than the conventional dose could also implicate higher rates of CR when compared to standard treatment. Moreover, a significant lower rate of overall mortality with high dose DNR (HDD) could also be ascertained when compared to CDD. The same year, a meta-analysis by Wang et al (13) reinforced IDA's superiority over DNR, an effect that was due to a benefit found only when compared to CDD subgroup. However, a consistent meta-analysis performed to compare HDD and IDA regimens is still lacking in a comprehensive adult population.

Based on these remarks, it seems reasonable to assume that CDD has been surpassed by IDA and HDD regimens in terms of CR induction. Besides, a possible benefit in OS is also suggested with those two latter regimens, although this finding was not consistent in all systematic reviews. Currently, what could still be a matter of debate is whether there is any difference between outcomes from HDD and IDA. Ziogas et al. network meta-analysis compared these two approaches using direct and indirect data and was unable to find significant differences, but the poor prognosis of the population studied could have blunted plain therapeutic effects. Wang et al. was able to compare HDD and IDA only in a subgroup analysis, finding no difference also. The remaining studies did not consider this comparison, and based their conclusions on direct evidence only. Compilation of data considering evidence from indirect comparisons could raise the possibility to minimize uncertainty on this matter.

With this in mind and to consistently aggregate available data under the scope of a mixed treatment comparison (MTC) meta-analysis, we have conducted a systematic review concerning RCT of induction treatment of adult *de novo* AML patients evaluating the rate

of complete remission, adverse events and mortality at two time points (by the end of induction and in long term follow up) involving CDD, IDA and HDD.

Methods

We have followed PRISMA statement for reporting our results (15).

Data sources and searches

We have performed an electronic literature search on MEDLINE (through PubMed), Cochrane CENTRAL (through Cochrane Wiley) and LILACS, from inception to October of 2011.

In MEDLINE, search strategy included a group of words (both textword and MESH terms) with a high sensitivity for RCT (16-18), and terms related to anthracycline derivative, clinical scenario and patient population. Search strategies in Cochrane CENTRAL and LILACS were similar, except for the omission of the strategy for RCT.

Study Selection

We included all RCTs involving mainly adult patients (age limited to 15 years or older, with no upper limit) with *de novo* AML undergoing induction treatment that included comparisons of at least two of the following induction regimens: CDD, IDA and HDD. We considered CDD as a range from 90 to 180 mg/m² per cycle, HDD as any dose above 180 mg/m² per cycle and IDA as a range from 30 to 40 mg/m² per cycle. Selected studies could allow enrollment of patients with acute promyelocytic leukemia and secondary leukemia. Patients could have been exposed to concomitant treatment drugs or therapies (e.g. cytarabine) but only if it was administered in both treatment arms, allowing a comparison

of the isolated effect of the anthracycline's schedules studied. Trials should report at least data on the rate of complete remission (CR) attained. We excluded studies that enrolled relapsed AML patients and pediatric population (less than 15 year old). We have not included, in this study, anthracycline formulations (e.g. liposomal) other than the conventional ones.

Two reviewers (L.S. and R.A.R) inspected the title and abstract of each reference identified by the search strategy (after excluding duplicate entries) and applied the predefined eligibility criteria. All abstracts that fulfilled criteria or which exclusion could not be made with the information reported were retrieved for full text evaluation. Full text articles were peer reviewed by the same two authors. When studies reported on the same cohort of patients (multiple publications), the report with the largest number of patients or longer period of follow up was selected. Definitive inclusion of studies was undertaken only if they effectively complied with inclusion and exclusion criteria and if there was agreement of both reviewers. Disagreements were resolved by consensus or involvement of a third reviewer, if consensus could not be achieved.

Data extraction and quality assessment

Two reviewers (L.S. and V.D.M.) independently extracted data from all included RCT. Data extraction was performed using a standardized electronic data form. When pertinent variables and results were not found in the full text article, further information was pursued on previous systematic reviews that included data from that study. When these approaches were unsuccessful, corresponding authors were contacted and asked to provide the aforementioned information.

The primary outcome considered was CR rate by the end of induction (time point defined by each study). Secondary outcomes were: CR after the first cycle (FC-CR) of chemotherapy (even if the study allowed additional cycles of induction for refractory patients), induction related mortality, long term overall mortality (concerning follow up beyond induction) and infectious or cardiac adverse events (during induction treatment).

Data on potential confounding factors as the possibility of enrollment of specific prognostic subgroups of AML patients, such as secondary AML patients (either therapy-related or as a disease progression from myelodysplastic syndrome/myeloproliferative neoplasm) or acute promyelocytic leukemia patients, and individual cytogenetic prognostic risk data were also collected.

Considering the recommendations by The Cochrane Collaboration (19) group and taking into account additional study characteristics, we have assessed methodological quality and risk of bias of all included RCT, which were independently examined by two reviewers (L.S. and V.D.M.) for the adequacy of the following characteristics: random sequence generation; allocation concealment; blinding of participants, personnel and outcome assessors; incomplete outcome data; intention to treat analysis; and selective reporting bias. When articles provided insufficient data to evaluate any of these parameters, and no information was retrieved from contact with authors, they were classified as unclear.

Data synthesis and analysis

A statistical tool that has been used with increasing frequency in therapeutic scenarios to compile data where multiple treatment alternatives are available is the adjusted indirect comparison. This analytic approach is able to compare, for example, two treatments (A and B) that are not compared directly in a clinical trial but were compared

with a common standard (whether a placebo or another treatment C). This indirect evidence can be summarized as an overall estimate of effect (e.g. odds ratio, risk ratio or difference in change from baseline) (20). Indirect evidence is not supposed to substitute direct comparisons, but the latter is unavailable in many clinical situations (20, 21). Moreover, even when such studies can be found, indirect comparisons results can be incorporated to direct evidence to strengthen their effect estimate. Among the statistical approaches to combine direct and indirect evidences, MTC is one of the most used in the last few years.

The Bayesian MTC meta-analysis was described by Lu and Ades and merges direct and indirect evidence concomitantly into unique point estimates and variances (22). Depending on the complexity and completeness of the network resultant from multiple trials, it can originate narrower interval estimates. These models are supported by the Bayesian hierarchical framework and are greatly versatile, allowing data from three-arm trials and heterogeneous between-trials variability. In this study, the CDD was considered the baseline treatment. The goodness-of-fit of the models were evaluated by means of residual deviance and deviance information criteria (DIC). MTC analyses were carried out considering both fixed (FE) and random effect (RE) models. Even taking into account that the number of parameters in the RE models were higher than in the FE models, the posterior residual deviance means were always lower, ensuing a lower DIC. The results describes RE models, with homogeneous between-trials variability. The goodness-of-fit of all MTC models was fair in general, taking into account the residual deviance criteria.

An essential prerequisite of the MTC models is consistency between direct and indirect evidence, in such a way that results from both comparisons should be equivalent to be combined. Consistency assumption was assessed through posterior plots and the Bayesian p-values produced by the node-splitting method described by Dias et al (23). With

this method, each node in the network that has direct and indirect evidence (closed loop) have their MTC results split into direct and indirect evidence and a p-value comparing this two sources of evidence is produced. Consistency is ascertained if the p-value calculated is above the significance level (which was set to 0.02 in these analyses, since the same data are used in multiple comparisons). It is important to emphasize that the indirect comparison considered in this context is the one retrieved from the Bayesian method.

Mixed treatment comparisons were carried out in the software WINBUGS version 1.4.3 (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK).

Results

Search results and characteristics of included studies

A total of 1,401 references were retrieved from electronic databases searches: 865 from MEDLINE, 517 from Cochrane CENTRAL and 19 from LILACS. No other relevant study was found while searching through reference lists of included studies and previous systematic reviews, even considering the study by Teuffel et al, which have searched for studies in other databases such as EMBASE and Web of Science until January, 2012 (11). Eventually, 15 RCTs were considered eligible for meta-analysis. Detailed information on search strategy for MEDLINE is shown in Table 1. The study flowchart, as proposed in PRISMA statement (15), is shown in Figure 1.

We have identified ten RCTs comparing CDD and IDA, three comparing CDD and HDD and two comparing IDA and HDD. A list of studies from each respective comparison is shown in Table 2, with population data and treatment schedules. The network of evidence is displayed in Figure 2.

Methodological quality of included studies was rather low. None of the studies described blinding of patients, outcomes assessors, caregivers or statisticians (24-38). Only two trials described allocation concealment of treatments (30, 32). Moreover, only six studies followed an intention-to-treat analysis of data (28, 30, 32, 33, 37, 38). Details on methodological quality assessment and risk of bias can be found in Table 3.

Descriptive analysis of pooled data

Altogether, 6,019 patients could be evaluated. A total of 3,962 CR (65.8%) were observed. For those who attained CR, 78.3% did so after the first cycle of chemotherapy. For those trials which reported deaths by the end of induction, there was a mean of 11.1% of induction related mortality. For those studies reporting data on long term follow up, a mean overall mortality of 67.6% was observed.

Complete Remission and Mortality Outcomes

The primary outcome evaluated was CR (Figure 3). When gathered, direct and indirect evidence through MTC meta-analysis, we found that IDA showed higher rates of CR when compared to CDD (RR 1.16, 95% Credible Interval (CrI) 1.06 - 1.29). A similar result could be observed for HDD confronted with CDD (RR 1.14, 95% CrI 1.01 - 1.28). However, no difference was observed when IDA and HDD were compared against each other (RR 0.99, 95% CrI 0.87 - 1.11). Direct and indirect comparisons showed consistency in results ($p > 0.02$ in all node-splitting evaluations).

While considering only those patients that attained FC-CR (given that all studies allowed reinduction at least once for patients showing resistant disease after first cycle before considering it as induction failure) it was shown that both IDA (RR 1.40, 95% CrI

1.22 - 1.60) and HDD (RR 1.34, 95% CrI 1.17 - 1.54) demonstrated higher FC-CR rates than CDD. Once more, HDD and IDA showed no significant differences in FC-CR rates (RR 0.96, 95% CrI 0.82 - 1.10) when compared to each other (Figure 3). Results were consistent through direct and indirect comparisons ($p > 0.02$).

Due to insufficient data, we were not able to extract isolated information that referred to induction mortality in 4 of 15 studies included in this analysis (24, 28, 31, 35). Information on overall mortality could not be extracted from long term follow up in 2 of 15 studies (31, 36). There was no difference in induction mortality (Figure 4) between IDA and CDD (RR 1.18, 95% CrI 0.79 - 1.65), HDD and CDD (RR 1.06, 95% CrI 0.55 - 2.21) and HDD and IDA (RR 0.90, 95% CrI 0.49 - 1.86). However, concerning long term overall mortality (Figure 4), IDA showed significant lower mortality compared to CDD (RR 0.93, 95% CrI 0.86 - 0.99) while HDD was found no different from IDA (RR 1.01, 95% CrI 0.91 - 1.11). However, HDD also did not show a significant difference in overall mortality rate when compared to CDD (RR 0.94, 95% CrI 0.85-1.02). Analyses on both mortality outcomes were also consistent through comparisons ($p > 0.02$).

Adverse events

Infectious events during induction were no more frequent when IDA and CDD (RR 0.98, 95% CrI 0.91 - 1.08), HDD and CDD (RR 1.00, 95% CrI 0.93 - 1.09) and HDD and IDA (RR 1.03, 95% CrI 0.92 - 1.12) were compared. Similar results were seen when cardiotoxicity was compared between IDA and CDD (RR 1.12, 95% CrI 0.62 - 2.05), HDD and CDD (RR 0.84, 0.30 - 1.81) and HDD and IDA (RR 0.76, 95% CrI 0.25 - 1.69). All comparisons were also consistent in these outcomes ($p > 0.02$). Adverse events are plotted in Figure 5.

Discussion

In this systematic review, we have gathered all available evidence published so far comparing three AML induction regimens: CDD, HDD and IDA (used together with cytarabine from 100 to 200 mg/m²/day for 7 days). Both HDD and IDA showed 16% and 14% of improvement in CR rates, respectively, when compared to CDD. When confronted with each other, however, both treatment regimens seemed equally effective in CR and FC-CR. Increase in CR rates was not accompanied by toxicity augmentation, as one would expect. The incidence of adverse events, namely cardiotoxicity and infectious events, were comparable among all treatment groups. Likewise, mortality related to induction treatment was not increased with IDA or HDD. Notwithstanding their superior response rates, only IDA showed lower rates of mortality in the long term when compared to CDD, while HDD failed to show benefit over CDD, in this study.

The AML Collaborative Group analyzed 5 induction trials of IDA and CDD in an individual patient data meta-analysis, finding a better CR rate and OS for IDA (12). Dose intensification of anthracyclines was not yet investigated by that time. More than a decade later, Ziogas et al. undertook a compilation of direct and indirect evidence, similar to our study, concerning induction of elderly patients (1). It was a network meta-analysis including 65 randomized trials on patients over 60 years of age that concluded that although two IDA containing treatment approaches could possibly result in higher CR rates, this was not translated into survival benefit, contradicting the preceding study. A remark that could be made on this study is that the compilation of only poor prognostic patients (as is the case for older patients) could have blunted drug-specific efficacy. Teuffel et al. studied the population aged less than 60 years (including children) in a conventional meta-analysis of

induction approaches (11). In this study, data on a pediatric and adult population was, to our knowledge, inadvertently combined, since children tend to show markedly higher CR and survival rates than adult patients (39, 40). HDD (which was included in a meta-analysis for the first time) and IDA showed higher CR rates than CDD, but a HDD and IDA comparison was not included in the study, not allowing the appraisal of which of these treatments was superior. Also, it was found that HDD could result in a lower overall mortality than CDD, differing from our findings. However, it should be emphasized that, in this meta-analysis, the classic study by Yates et al (41) had its 45 mg/m² dose arm classified as HDD, which is not accurate according to current practice. More recently, Wang published a conventional meta-analysis comparing IDA and DNR regardless of schedule. It was found that IDA was superior to DNR in CR and OS. In a dosage stratified sub-analysis, it was shown that this benefit was seen only when IDA was compared to CDD, while no difference resulted when confronted with HDD. Therefore, IDA and HDD superiority in CR induction can be considered consistently supported in medical literature, as in our findings. Nevertheless, an important contribution from the results in the present study is that IDA and HDD seem effectively comparable in terms of antineoplastic activity, whilst implying no significant difference in treatment related toxicity when compared to standard treatment.

Since its synthesis, IDA was assumed to have a more attractive profile as a chemotherapeutic agent than DNR. *In vitro* studies effectively demonstrated that IDA was ten times more active than DNR as an antineoplastic agent, mainly through cytotoxic metabolites (i.e. idarrubicinol) (25, 26, 37, 42, 43). It was also believed that IDA exerted less cardiotoxicity than other anthracyclines (3, 44, 45). Great enthusiasm followed its incorporation into AML treatment, but inconsistent results always prevented it to be

assumed as a standard choice, even considering relevant beneficial results such as that from Wheatley et al (12) (discussed previously). Based on our results, it is possible to consider that IDA superiority over DNR could be not a drug-specific effect, but rather a matter of cytotoxic dose equivalence. Increasing the dose of DNR seems to lead to the same results attained with IDA, with no excess of immediate toxicity. However, one must remember that cardiac side effects from anthracycline use are seldom detected in the short term follow up, implying that, for an accurate analysis of inherent therapy related toxicity, late side effects should also be accounted for.

Our findings on overall mortality support superiority of IDA in the long term follow up when compared to CDD. This finding ratifies that from Wheatley et al (12) study, where this trend on mortality was first observed in a meta-analysis. On the other hand, although HDD was no different from IDA in overall mortality, it did not show benefit over CDD in this outcome, contradicting findings from Teuffel et al (11). It is possible, however, that the data concerning HDD trials (24, 27, 28, 32, 33) is still scarce to show consistent differences. Moreover, HDD studies are relatively new (beginning in 2009) and have shorter follow up periods than CDD and IDA study cohorts, possibly underestimating long term effect on survival. It should also be noted that DNR, even in higher doses protocols, results in lower costs than IDA containing schemes of therapy. Adoption of one approach over another should also take this fact into account when discussed under a financial context.

Results on long term mortality for IDA should be taken for carefully. We have reviewed studies with heterogeneous follow up periods. Mortality rates are expected to increase steadily over time due to disease relapse, progression or treatment related mortality and effect of therapy could have been influenced by variable follow up trials. Another

important drawback in compiling data on this outcome is that there is also heterogeneity in post-remission steps of therapy (e.g. consolidation, maintenance and allogeneic and autologous bone marrow transplantation referral) throughout trials. Differences among them possibly influence the chance of relapse for those in CR and eventually mortality. Finally, age is undoubtedly a major prognostic factor in AML, and inclusion of elderly patients could have influenced survival results. Studies that exclude older and unfit patients have an augmented chance to find survival advantages. Nonetheless, the median age at diagnosis of adult patients is 65 to 67 years (10, 46), therefore any study that do not include older patients inevitably loses generalizability. Furthermore, we felt that stratification by age (or any other prognostic factor) would be inadequate, as it would increase uncertainty excessively, due to the scarce number of trials.

IDA and HDD are unequivocally better choices of treatment than CDD when CR induction is concerned, with no apparent additional toxicity burden in the short term. Aside from resulting in higher CR rates than CDD, IDA also showed a modest benefit in long term overall mortality. On the other hand, HDD advantage in CR was not translated into superior survival results when compared to CDD in the present study. Based on these remarks, we believe that there is no longer a reason to maintain CDD as a standard treatment approach for adult AML patients. Intensifying dose of DNR or changing it to IDA consistently lead to a more effective control of disease and can possibly imply higher rates of overall long term survival. Focus should be kept on developing and providing adequate supportive care to allow responsive patients to maintain their response and survive through therapy related toxicity.

References

1. Ziogas DC, Voulgarelis M, Zintzaras E. A network meta-analysis of randomized controlled trials of induction treatments in acute myeloid leukemia in the elderly. *Clin Ther* 2011; 33(3): 254-79.
2. Cortes-Funes H, Coronado C. Role of anthracyclines in the era of targeted therapy. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7(2): 56-60.
3. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L. Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2): 185-229.
4. Minotti G, Sarvazyan N. The anthracyclines: when good things go bad. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7(2): 53-5.
5. Abdella BR, Fisher J. A chemical perspective on the anthracycline antitumor antibiotics. *Environ Health Perspect* 1985; 64: 4-18.
6. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. *Biochem Pharmacol* 1999; 57(7): 727-41.

7. CALLCG. Beneficial and harmful effects of anthracyclines in the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2009; 145(3): 376-88.
8. Beutler E. The treatment of acute leukemia: past, present, and future. *Leukemia* 2001; 15(4): 658-61.
9. Buchner T, Schlenk RF, Schaich M, Dohner K, Krahl R, Krauter J et al. Acute Myeloid Leukemia (AML): different treatment strategies versus a common standard arm--combined prospective analysis by the German AML Intergroup. *J Clin Oncol* 2012; 30(29): 3604-10.
10. Hoffman R. *Hematology : basic principles and practice*, 5th edn Churchill Livingstone/Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, xxvii, 2523 p.pp.
11. Teuffel O, Leibundgut K, Lehrnbecher T, Alonzo TA, Beyene J, Sung L. Anthracyclines during induction therapy in acute myeloid leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Br J Haematol* 2013 ; 161(2): 192-203.
12. Wheatley K. A systematic collaborative overview of randomized trials comparing idarubicin with daunorubicin (or other anthracyclines) as induction therapy for acute myeloid leukaemia. AML Collaborative Group. *Br J Haematol* 1998; 103(1): 100-9.

13. Wang J, Yang YG, Zhou M, Xu JY, Zhang QG, Zhou RF et al. Meta-analysis of randomised clinical trials comparing idarubicin + cytarabine with daunorubicin + cytarabine as the induction chemotherapy in patients with newly diagnosed acute myeloid leukaemia. *PLoS One* 2013; 8(4): e60699.
14. Arcamone F, Bernardi L, Giardino P, Patelli B, Marco A, Casazza AM et al. Synthesis and antitumor activity of 4-demethoxydaunorubicin, 4-demethoxy-7,9-diepidaunorubicin, and their beta anomers. *Cancer Treat Rep* 1976; 60(7): 829-34.
15. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Ann Intern Med* 2009; 151(4): 264-9, W64.
16. Haynes RB, McKibbin KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ* 2005; 330(7501): 1179.
17. Wilczynski NL, Haynes RB. Response to Corrao et al.: Improving efficacy of PubMed clinical queries for retrieving scientifically strong studies on treatment. *J Am Med Inform Assoc* 2007; 14(2): 247-8.
18. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Response to Glanville et al.: How to identify randomized controlled trials in MEDLINE: ten years on. *J Med Libr Assoc* 2007; 95(2): 117-8; author reply 119-20.

19. Higgins JPT, Green S, Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions, Wiley-Blackwell: Chichester, England ; Hoboken, NJ, 2008, xxi, 649 p.pp.
20. Jansen JP, Fleurence R, Devine B, Itzler R, Barrett A, Hawkins N et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 1. *Value Health* 2011; 14(4): 417-28.
21. Hoaglin DC, Hawkins N, Jansen JP, Scott DA, Itzler R, Cappelleri JC et al. Conducting indirect-treatment-comparison and network-meta-analysis studies: report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: part 2. *Value Health* 2011; 14(4): 429-37.
22. Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-24.
23. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, Ades AE. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. *Stat Med* 2010; 29(7-8): 932-44.
24. Lee JH, Joo YD, Kim H, Bae SH, Kim MK, Zang DY et al. A randomized trial comparing standard versus high-dose daunorubicin induction in patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 2011; 118(14): 3832-3841.

25. Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S et al. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991; 77(8): 1666-74.
26. Eridani S, Singh AK, Slater NGP, Pearson TC, Phaure TAJ, Semple MJ et al. A phase II study of idarubicin versus daunorubicin in the treatment of acute non-lymphocytic leukaemia. *Cancer J* 1989; 2(9): 296-298.
27. Fernandez HF, Sun Z, Yao X, Litzow MR, Luger SM, Paietta EM et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2009; 361(13): 1249-59.
28. Löwenberg B, Ossenkoppele GJ, van Putten W, Schouten HC, Graux C, Ferrant A et al. High-dose daunorubicin in older patients with acute myeloid leukemia. *The New England journal of medicine* 2009; 361(13): 1235-48.
29. Mandelli F, Petti MC, Ardia A, Di Pietro N, Di Raimondo F, Ganzina F et al. A randomised clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukaemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 1991; 27(6): 750-5.

30. Mandelli F, Vignetti M, Succi S, Stasi R, Petti MC, Meloni G et al. Daunorubicin versus mitoxantrone versus idarubicin as induction and consolidation chemotherapy for adults with acute myeloid leukemia: the EORTC and GIMEMA Groups Study AML-10. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5397-403.
31. Masaoka T, Ogawa M, Yamada K, Kimura K, Ohashi Y. A phase II comparative study of idarubicin plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in adult acute myeloid leukemia. *Seminars in hematology* 1996; 33(4 Suppl 3): 12-7.
32. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011; 117(8): 2358-65.
33. Pautas C, Merabet F, Thomas X, Raffoux E, Gardin C, Corm S et al. Randomized study of intensified anthracycline doses for induction and recombinant interleukin-2 for maintenance in patients with acute myeloid leukemia age 50 to 70 years: results of the ALFA-9801 study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2010; 28(5): 808-14.
34. Reiffers J, Huguet F, Stoppa AM, Molina L, Marit G, Attal M et al. A prospective randomized trial of idarubicin vs daunorubicin in combination chemotherapy for acute myelogenous leukemia of the age group 55 to 75. *Leukemia : official journal of the Leukemia Society of America, Leukemia Research Fund, U.K* 1996; 10(3): 389-95.

35. Rowe JM, Neuberg D, FriedenberG W, Bennett JM, Paietta E, Makary AZ et al. A phase 3 study of three induction regimens and of priming with GM-CSF in older adults with acute myeloid leukemia: a trial by the Eastern Cooperative Oncology Group. *Blood* 2004; 103(2): 479-85.
36. Rubio E, González J, Ovilla R, Delgado J, Bernal J, Grupo multicéntrico mexicano I. De novo acute myeloblastic leukemia: response to induction chemotherapy: A comparative study between idarubicin vs. daunorubicin. *Sangre* 1993; 38(1): 80.
37. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, Flaum MA, Bartolucci AA, Omura GA et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 10(7): 1103-11.
38. Wiernik PH, Banks PL, Case DC, Arlin ZA, Periman PO, Todd MB et al. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992; 79(2): 313-9.
39. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, Dworzak MN, Adachi S, de Bont E et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012; 120(16): 3187-205.

40. Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Haematol* 2012; 159(3): 259-76.
41. Yates J, Glidewell O, Wiernik P, Cooper MR, Steinberg D, Dosik H et al. Cytosine arabinoside with daunorubicin or adriamycin for therapy of acute myelocytic leukemia: a CALGB study. *Blood* 1982; 60(2): 454-62.
42. Berman E, Raymond V, Gee T, Kempin SJ, Gulati S, Andreeff M et al. Idarubicin in acute leukemia: results of studies at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *Semin Oncol* 1989; 16(1 Suppl 2): 30-4.
43. Berman E, Raymond V, Gee TS, Kempin SJ, Gulati S, Andreeff M et al. Idarubicin in acute leukemia: results of US trials. *Bone Marrow Transplant* 1989; 4(Suppl 1): 49.
44. Floyd JD, Nguyen DT, Lobins RL, Bashir Q, Doll DC, Perry MC. Cardiotoxicity of cancer therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23(30): 7685-96.
45. Zuppinger C, Timolati F, Suter TM. Pathophysiology and diagnosis of cancer drug induced cardiomyopathy. *Cardiovasc Toxicol* 2007; 7(2): 61-6.
46. Roboz GJ. Novel approaches to the treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2011; 2011: 43-50.

Acknowledgements

No acknowledgements were found necessary in this study.

Authorship and conflict of interest statement

Authors disclose no conflict of interest.

FIGURES

Figure 1.

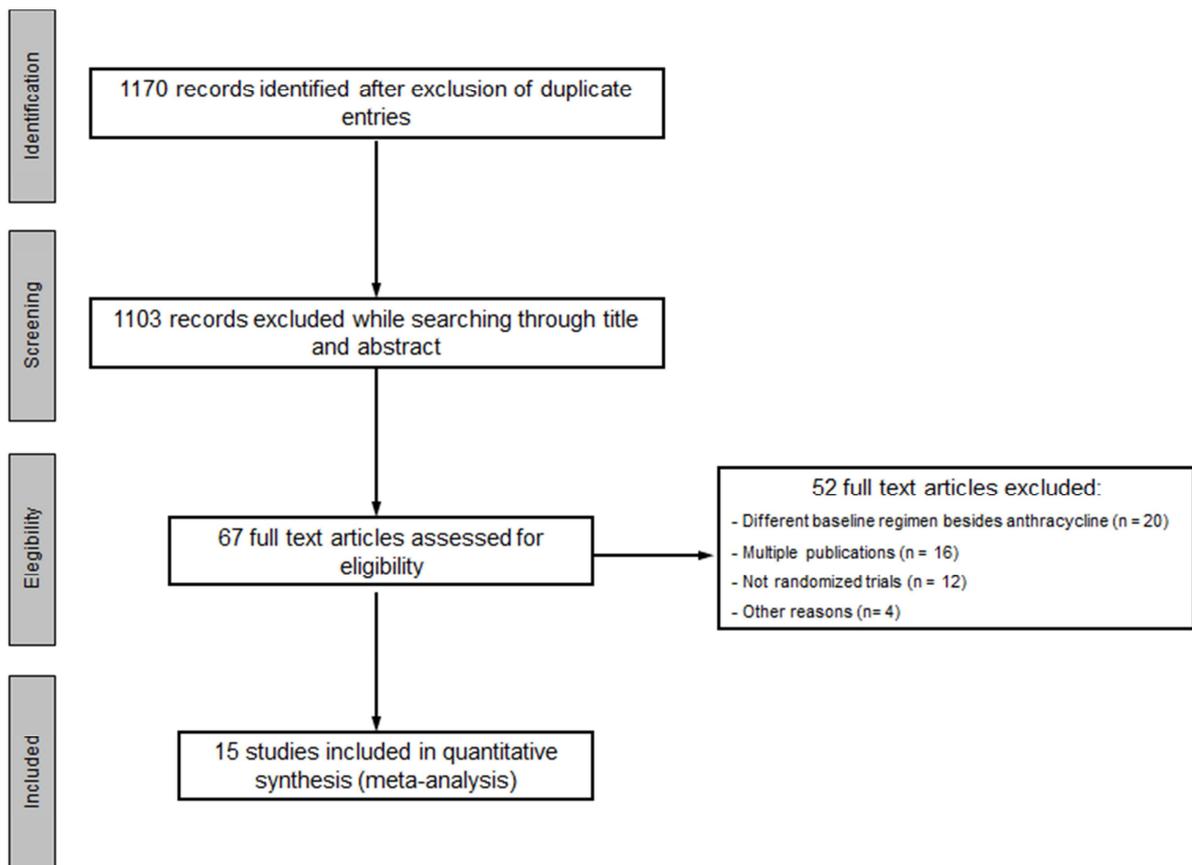


Figure 2.

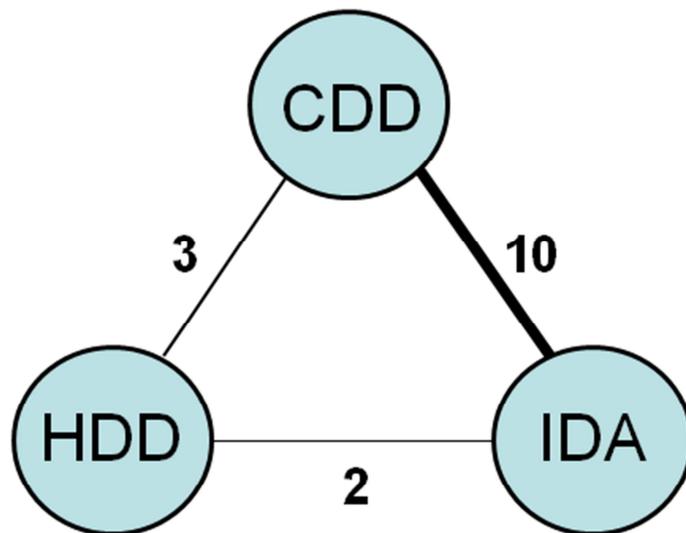


Figure 3.

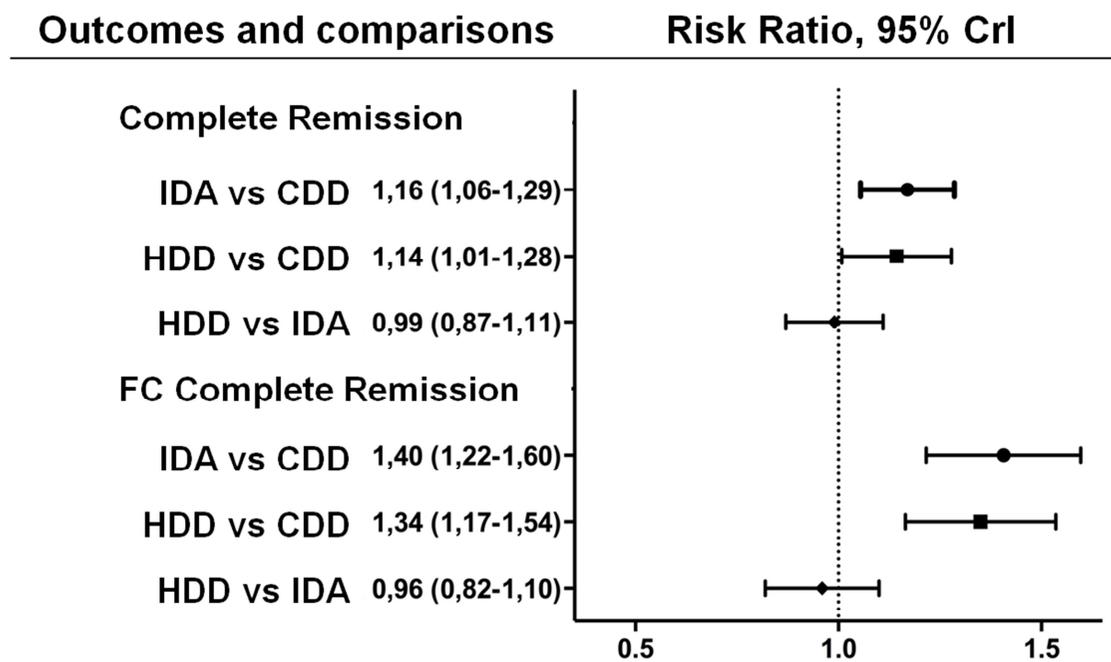


Figure 4.

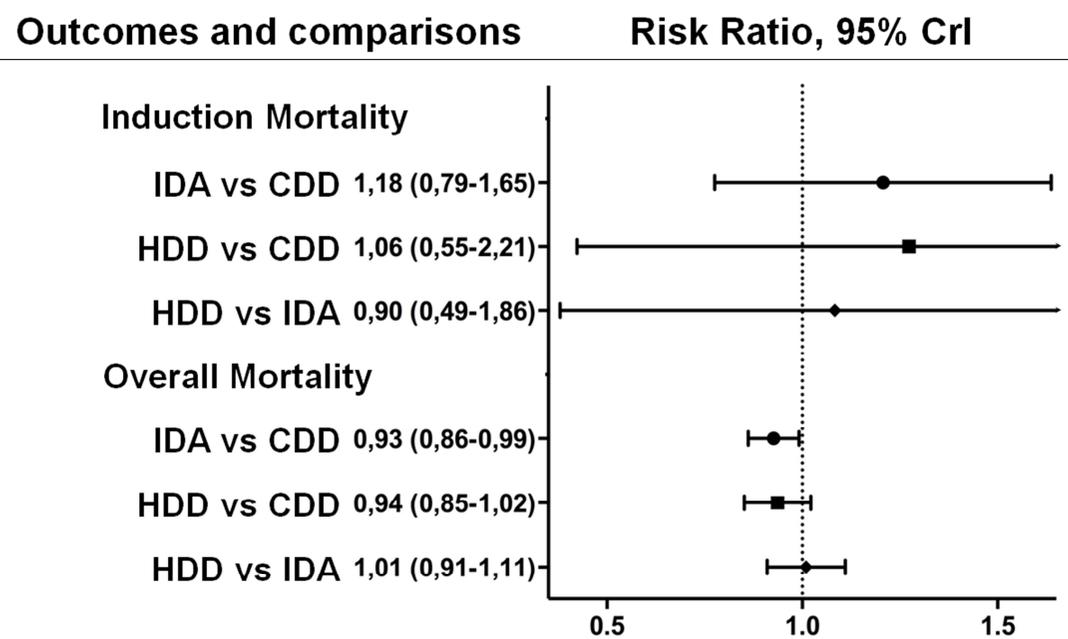


Figure 5.

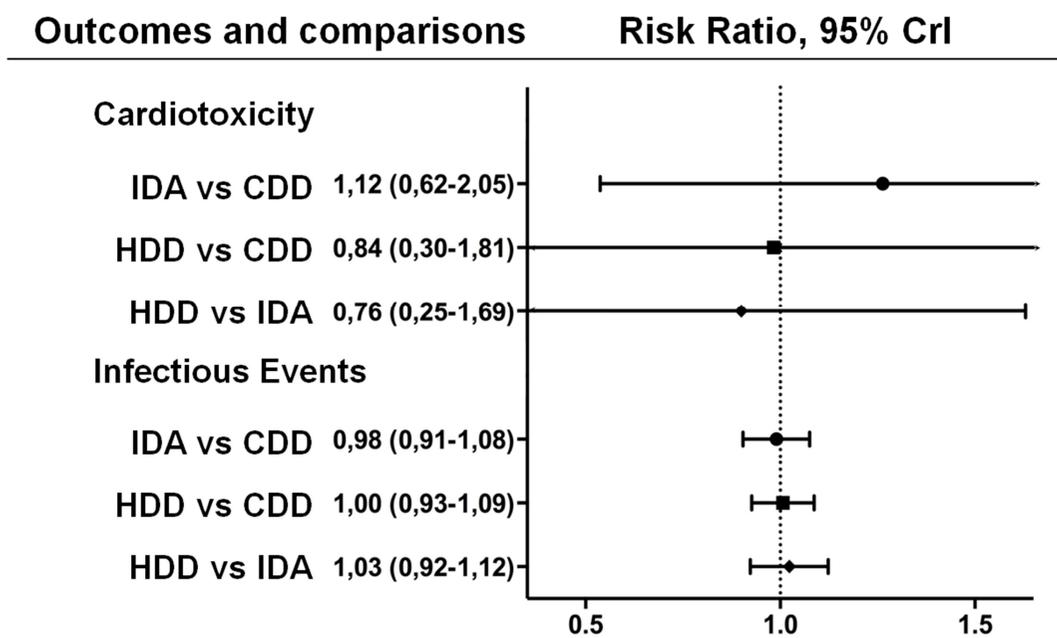


Figure Legends

Figure 1. **Identification and selection of relevant RCT according to the PRISMA statement.**

Figure 2. **Network of evidence for mixed treatment comparison meta-analysis.**
Numbers near loops identify the quantity of RCT eligible for each direct comparison.

Figure 3. **Mixed treatment comparison analysis for complete remission and complete remission after first cycle of chemotherapy (FC).**

Figure 4. **Mixed treatment comparison analysis for mortality outcomes.**

Figure 5. **Mixed treatment comparison analysis for adverse events.**

TABLES

Table 1. Search strategy for MEDLINE (October of 2011).

Search	Search terms	Number of citations found
#1	("daunorubicin"[MeSH Terms] OR "daunorubicin"[All Fields]) OR ("daunorubicin"[MeSH Terms] OR "daunorubicin"[All Fields] OR "daunomycin"[All Fields]) OR (rubidomycin[All Fields] OR rubidomycin/daunomycin[All Fields] OR rubidomycine[All Fields]) OR (daunoblastin[All Fields] OR daunoblastina[All Fields] OR daunoblastine[All Fields] OR daunoblastinlosungen[All Fields]) OR ("idarubicin"[MeSH Terms] OR "idarubicin"[All Fields])	46.063
#2	Acute[All Fields] AND (("granulocyte precursor cells"[MeSH Terms] OR ("granulocyte"[All Fields] AND "precursor"[All Fields] AND "cells"[All Fields]) OR "granulocyte precursor cells"[All Fields] OR "myeloblastic"[All Fields]) OR Myelocytic[All Fields] OR Myelogenous[All Fields] OR Myeloid[All Fields] OR Nonlymphocytic[All Fields]) AND ("leukaemia"[All Fields] OR "leukemia"[MeSH Terms] OR "leukemia"[All Fields])	46.436
#3	((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	3.692.347
#4	induction[All Fields] OR ("remission induction"[MeSH Terms] OR ("remission"[All Fields] AND "induction"[All Fields]) OR "remission induction"[All Fields])	382.062
#5	letter [pt] OR editorial [pt] OR review [pt]	2.635.077
#6	((("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) OR ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields]) OR ("infant"[MeSH Terms] OR "infant"[All Fields])) NOT ("adult"[MeSH Terms] OR "adult"[All Fields]))	1.386.027
#7	(#1 AND #2 AND #3 AND #4) NOT (#5 OR #6) Limits: only items with abstracts, English, Spanish, Portuguese	865

Table 2. Characteristics of included randomized clinical trials.

Study §	Age Range*	Cytogenetic High Risk†	APL†	Secondary AML	Patients Included	CDD†	HDD†	IDA†	Concurrent Chemotherapy‡	Median Follow Up*
Eridani et al (1989)	29-78	NR	NR	Yes	24	45 x 3	NT	10 x 3	Ara-C 200 x 5	NR
Berman et al (1991)	17-60	NR	17.50%	No	120	50 x 3	NT	12 x 3	Ara-C 25 bolus followed by 200 x 5	2.5
Mandelli et al (1991)	55-78	NR	2.80%	Yes	249	45 x 3	NT	12 x 3	Ara-C 100 x 7	NR
Vogler et al (1992)	>14	NR	10.10%	Yes	230	45 x 3	NT	12 x 3	Ara-C 100 x 7	NR
Wiernik et al (1992)	>17	NR	7.50%	Yes	214	45 x 3	NT	13 x 3	Ara-C 100 x 7	NR
Rubio et al (1993)	16-78	NR	NR	NR	80	45 x 3	NT	10 x 3	Ara-C 100 x 7	NR
Masaoka et al (1996)	15-68	NR	6.20%	No	64	40 x 3	NT	12 x 3	Ara-C 80 twice daily x 7	NR
Reiffers et al (1996)	55-75	NR	4.10%	No	220	50 x 3	NT	8 x 5	Ara-C 100 x 7	NR
Rowe et al (2004)	>55	NR	0.80%	NR	234	45 x 3	NT	12 x 3	Ara-C 100 x 7	NR
Fernandez et al (2009)	17-60	18.50%	NE	Yes	582	45 x 3	90 x 3	NT	Ara-C 100 x 7	2.1
Lowenberg et al (2009)	60-83	22.30%	NE	Yes	813	45 x 3	90 x 3	NT	Ara-C 200 x 7	3.3
Mandelli et al (2009)	15-60	8.30%	NE	Yes	1438	50 x 3	NT	10 x 3	Ara-C 25 bolus followed by 100 x 10 and VP-16 100 x 5	5.6
Pautas et al (2010)	50-70	20%	NE	No	311	NT	80 x 3	12 x 3	Ara-C 200 x 7	4
Lee et al (2011)	15-60	14.90%	NE	Yes	383	45 x 3	90 x 3	NT	Ara-C 200 x 7	4.4
Ohtake et al (2011)	15-64	8.80%	NE	No	1057	NT	50 x 5	12 x 3	Ara-C 100 x 7	4

Abbreviations: APL, acute promyelocytic leukemia; AML, acute myeloid leukemia; CDD, conventional dose daunorubicin; HDD, high dose daunorubicin; IDA, idarubicin; NR, not reported; NE, not enrolled; NT, not tested; Ara-C, cytarabine; VP-16, etoposide.

§ All studies refer to induction treatment of AML.

* in years (sex ratio ranged from male proportion of 49,2% to 64%, where reported).

† in percentage of the total sample.

‡ in mg/m² x number of days per cycle.

Table 3. Methodological quality and risk of bias of included randomized clinical trials.

Study	Allocation concealment	Sample size calculation	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessors	Incomplete outcome data	Intention to treat analysis	Selective Reporting Bias
Eridani et al (1989)	Unclear	No	No	No	No	No	No
Berman et al (1991)	Unclear	Yes	No	No	No	No	No
Mandelli et al (1991)	Unclear	Yes	No	No	No	No	No
Vogler et al (1992)	Unclear	No	No	No	No	Yes	No
Wiernik et al (1992)	Unclear	Unclear	No	No	No	Yes	No
Rubio et al (1993)	Unclear	Unclear	No	No	Yes	No	No
Masaoka et al (1996)	Unclear	Yes	No	No	No	No	No
Reiffers et al (1996)	Unclear	No	No	No	No	No	No
Rowe et al (2004)	Unclear	Yes	Unclear	No	Yes	No	No
Fernandez et al (2009)	Unclear	Yes	No	No	No	No	No
Lowenberg et al (2009)	Unclear	Yes	No	No	No	Yes	No
Mandelli et al (2009)	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No
Pautas et al (2010)	Unclear	Unclear	No	No	No	Yes	No
Lee et al (2011)	Unclear	Yes	No	No	No	No	No
Ohtake et al (2011)	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No

SUMÁRIO DO ARTIGO

Metanálises prévias sugerem que os regimes de indução de leucemia mielóide aguda contendo idarrubicina (IDA) ou doses altas de daunorrubicina (DDA) induzem taxas de remissão completa (RC) superiores a daunorrubicina em doses convencionais (DDC), embora comparações robustas entre as duas ainda não existam.

Conduzimos uma metanálise utilizando toda a evidência disponível envolvendo os regimes de indução DDC, DDA e IDA. A estratégia de busca na literatura incluiu MEDLINE (via Pubmed), Cochrane CENTRAL e LILACS, desde sua concepção até Outubro/2011. Foram selecionados apenas ensaios clínicos randomizados, que continham pelo menos dois dos regimes de indução supracitados e que incluíam pacientes com 15 anos ou mais, sem limite superior de idade. A busca resultou em 15 ensaios clínicos arrolando 6019 pacientes. Para a compilação da evidência direta e indireta, utilizou-se o *MTC meta-analysis*.

A IDA (RR 1.16; 95%CrI 1.06-1.29) e a DDA (RR 1.14; 95%CrI 1.01-1.28) mostraram taxas de RC superiores a DDC. A RC após um ciclo de tratamento (RC1) também foi superior com IDA (RR 1.40; 95%CrI 1.22-1.60) e com DDA (RR 1.34; 95%CrI 1.17-1.54) quando comparada a DDC. Não foi encontrada diferença entre DDA e IDA em RC (RR 0.99; 95%CrI 0.87-1.11) e em RC1 (RR 0.96, 95%CrI 0.82-1.10).

No desfecho de mortalidade, consideramos para efeitos de análise as mortes ocorridas durante o período de indução e aquelas ocorridas durante o tempo de *follow up* global de cada estudo. A mortalidade associada à indução não foi diferente em nenhum dos grupos. Por outro lado, a mortalidade em longo prazo foi menor no grupo tratado com IDA quando comparado com DDC (RR 0.93, 95% CrI 0.86 - 0.99). Não foram encontradas

outras diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de tratamento neste desfecho. Outros desfechos como cardiotoxicidade e incidência de eventos infecciosos foram similares entre os grupos.

Conclui-se que, uma vez agregada ampla evidência disponível, IDA e DDA são consistentemente superiores a DDC na indução de RC e RC1 e não mostram diferenças significativas entre si. Além disso, IDA mostrou benefício em mortalidade em longo prazo quando comparada com DDC, achado não observado com DDA comparado à DDC. Este estudo demonstra que IDA e DDA não apresentam diferença em eficácia clínica e são superiores a DDC, sugerindo que tais regimes deveriam substituir DDC na prática clínica. A escolha entre ambos os tratamentos deve ser baseada na experiência local, acesso ao medicamento e questões financeiras. Potenciais benefícios de DDA em sobrevida global quando comparada com DDC devem ser objeto de estudos posteriores.

7. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Doenças onco-hematológicas, com algumas poucas exceções, possuem um estigma de gravidade inerente. Tal característica é resultado de décadas, e até mesmo séculos, de pesquisas com resultados frustrantes que construíram a noção de terminalidade que acompanha diagnósticos como o da LMA no adulto. A pesquisa clínica em onco-hematologia enfrenta grandes dificuldades logísticas resultantes da baixa incidência de muitos de seus diagnósticos, o que é determinante no perfil de estudos encontrados na área, composto de forma geral por relatos e séries de casos, estudos quase-experimentais e ensaios clínicos randomizados com pequeno número de pacientes. Além disso, muitos estudos apresentam baixa qualidade metodológica e a grande maioria não foi estruturada para demonstrar impacto em desfechos de importância, como mortalidade, demonstrando benefícios, quando presentes, apenas em desfechos intermediários. Outra grande dificuldade que baliza a realização de estudos clínicos nesta área é o alto custo financeiro de boa parte dos fármacos em pesquisa (tornando estudos sem apoio governamental ou corporativo inviáveis), o que por sua vez é entremeado por interesses secundários da indústria farmacêutica. Comumente as novas tecnologias concebidas para tratamento em onco-hematologia agregam benefícios de pequena magnitude quando comparadas às melhores alternativas terapêuticas já estabelecidas. Como o incremento em custo é geralmente desproporcional ao potencial benefício, frequentemente os estudos para incorporação destes fármacos os comparam com alternativas obsoletas, com o objetivo de aumentar o impacto em desfechos de interesse, dificultando a tomada de decisão na prática clínica.

Assim, em face da dificuldade da realização de ensaios clínicos randomizados de grande porte e multicêntricos comparando as melhores terapias disponíveis, faz-se essencial a realização de revisões sistemáticas com comparações indiretas, pois pouca perspectiva há, neste contexto, de estudos de comparação direta robustos o suficiente para definir condutas clínicas.

O benefício encontrado em mortalidade global em longo prazo favorecendo a IDA traduz uma melhor atividade antineoplásica desta em comparação com a DNR em doses convencionais. No entanto, a magnitude deste benefício pode ser considerada pequena, e, tendo em vista o volume de informação já acumulado ao longo de mais de duas décadas de pesquisa, poucas perspectivas existem de modificação nesta estimativa de efeito. Por outro lado, o mesmo não se pode dizer da DNR em altas doses, visto que sua incorporação em ECR iniciou efetivamente há apenas quatro anos. Acreditamos que benefícios em mortalidade global, ao menos equivalentes aos da IDA, poderão ser evidenciados para DNR em altas doses à medida que o conjunto de evidências se torne mais substancial. Paralelamente, é relevante observar que, independentemente do tipo de antraciclina utilizado ou da intensificação de sua dose, não houve evidência de aumento de toxicidade inerente ao tratamento em pequeno prazo, traduzida neste trabalho por eventos adversos e mortalidade relacionada à indução.

Os resultados principais desta dissertação determinam a superioridade de IDA e DNR em altas doses sobre DNR em doses convencionais na indução de RC, como em trabalhos anteriores semelhantes. Além disso, este estudo agrega abrangente corpo de evidência de forma não antes realizada para estes tratamentos e nesta faixa etária, de forma a determinar a ausência de diferença significativa entre a IDA e a DNR em altas doses como esquemas de indução em LMA no adulto. A IDA, em seus ensaios clínicos iniciais,

foi sempre comparada com DNR em doses convencionais, pois, até aquele momento, não havia estudos utilizando doses mais altas de DNR. Os resultados nestas comparações favoreciam a IDA, mas nunca se soube concretamente se este benefício era um efeito droga-específico ou dose-dependente. Com a crescente pesquisa em esquemas de intensificação de dose de DNR, demonstrando eficácia e segurança ao paciente, viabilizou-se uma comparação mais justa entre ambos os fármacos. Isto permitiu estabelecer, com base em nossos dados, que a vantagem anteriormente encontrada com IDA é possivelmente consequência de uma desigualdade em termos de potência antineoplásica da dosagem até então utilizada de DNR. No Brasil, a escolha entre ambos, considerando a similaridade dos resultados, poderia recair sobre a DNR em altas doses, haja vista o incremento significativo no custo imposto pela IDA em relação à DNR (doses equipotentes de IDA em relação a DNR podem representar um incremento de custo de pelo menos 60% - dados obtidos junto ao Centro de Medicamentos Intravenosas, Nutrição Parenteral e Quimioterapia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Abril/2013).

No entanto, em boa parte dos centros de terapia oncológica do país, o tratamento padrão segue sendo DNR em doses convencionais (até $180 \text{ mg/m}^2/\text{ciclo}$). Isto certamente não é despropositado. A noção de toxicidade inerente à terapia de alta dose é temida ainda por muitos onco-hematologistas. A falta de infraestrutura hospitalar e terapia de suporte adequada para o tratamento destes pacientes, que são atendidos em sua maioria dentro da realidade do Sistema Único de Saúde, representam grandes motivações para a não incorporação deste tipo de abordagem de tratamento de forma abrangente. Assim, a adoção de tratamentos de alta intensidade deve ser considerada com cautela dentro de nossa realidade, observando características inerentes ao paciente a ser tratado, suas características socioeconômicas e suporte familiar, e ponderando a disponibilidade de terapias

complementares que sejam ao menos semelhantes àquelas oferecidas aos participantes dos estudos que embasam sua utilização.