

Artigo / Article

## O transplante de medula óssea na leucemia mielóide aguda: análise de 80 pacientes transplantados no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

*The allogeneic and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: analysis of 80 patients – Bone Marrow Transplantation Service – Hospital das Clínicas of the Medical School, University of São Paulo*

Nadjanara D. Bueno<sup>1</sup>Rosaura Saboya<sup>2</sup>Maria Cristina Martins<sup>2</sup>Roberto L. Silva<sup>1</sup>Dalton A. F. Chamone<sup>3</sup>Isamara F. Rocha<sup>4</sup>Daniel Sturaro<sup>5</sup>Frederico L. Dulle<sup>6</sup>

Oitenta pacientes consecutivos portadores de Leucemia Mielóide Aguda (LMA) submetidos a transplante de medula óssea alogênico (TMO alo) e autogênico (TMO auto), foram selecionados entre 1989 e 2001. Quarenta por cento dos mesmos estavam vivos ao final do estudo; no TMO alo 37,9% e no TMO auto 45,4%. Fatores como sexo, classificação Franco-Americano-Britânica de LMA, tratamento de indução, número de células infundidas e regime de condicionamentos não tiveram significância estatística na sobrevida. Pacientes portadores de LMA M1 a M4 e que foram submetidos à consolidação com altas doses de arabinosídeo tiveram melhor sobrevida ( $p=0,0148$ ). Pacientes em 1º remissão completa se beneficiaram com TMO alo e auto, com uma sobrevida de 52,6% e 69,2% respectivamente. A presença de doença enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda teve impacto na sobrevida dos pacientes quando se comparou ausência de DECH aguda, grau I/II com III/IV ( $p=0,0285$ ). Infecção foi a causa de óbito mais freqüente no TMO alo. No TMO auto, a recidiva foi a principal causa de óbito. Morte por toxicidade relacionada ao procedimento ocorreu em 38,9% dos pacientes que morreram no TMO alo e em 16,7% no TMO auto. Na análise univariada de Cox para fatores prognósticos, tiveram significância a fase da doença e a DECH aguda, que perderam significância na análise multivariada ( $p=0,069$ ). Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26(2):84-92.

**Palavras-chave:** Transplante de medula óssea; transplante homólogo; transplante autólogo; leucemia mielóide aguda; doença do enxerto contra o hospedeiro.

### Introdução

A leucemia mielóide aguda (LMA), é definida como uma doença maligna clonal do tecido hematopoiético, caracterizada pela proliferação anormal de células blásticas, principalmente na medula óssea, acarretando uma dimi-

nição da produção das células sanguíneas normais.<sup>1</sup> A LMA é doença heterogênea, que se manifesta por graus diferentes de maturação na linhagem mielóide. O método mais comumente utilizado para a classificação foi desenvolvido em 1976 pelo Grupo Franco-Americano-Britânico (FAB), que dividiu a LMA em nove subtipos, que diferem

<sup>1</sup> Mestre em Hematologia – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

<sup>2</sup> Prof. Dr. em Hematologia – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

<sup>3</sup> Professor Titular da Disciplina de Hematologia – Hospital das Clínicas da FMUSP.

<sup>4</sup> Mestre em Enfermagem – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

<sup>5</sup> Farmacêutico-Bioquímico – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

<sup>6</sup> Prof. Dr. Livre-Docente em Hematologia – Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da FMUSP.

**Correspondência para:** Nadjanara Dorna Bueno

Av. João Ramalho 148 apto. 32 – Centro

09030-320 – Santo André-SP

Tel: (11) 4438-7236 – e-mail: nadjanaradb@hotmail.com

com respeito à linhagem mielóide envolvida e os graus de diferenciação leucêmica.<sup>2,3</sup>

Adicionalmente, os métodos imunofenotípicos foram incorporados ao critério diagnóstico do grupo FAB<sup>4,5</sup> e auxiliam no diagnóstico da LMA, bem como alterações cromossômicas que estão relacionadas ao prognóstico de grande porcentagem de pacientes.<sup>6,7</sup> Várias alterações citogenéticas são úteis para identificar subgrupos de pacientes com quadro clínico e resposta terapêutica distintas. Assim, a citogenética tem se tornado parte da rotina de diagnóstico dos pacientes com a combinação da morfologia e dos marcadores imunofenotípicos levando a condutas diferenciadas nos pacientes portadores de LMA, além de monitorizar a resposta do paciente ao tratamento.<sup>8</sup>

Estudos citogenéticos e de imunofenotipagem têm valor cada vez maior no diagnóstico destes pacientes. São definidos três grupos prognósticos: favorável, intermediário e desfavorável.<sup>9,10</sup>

O grupo de bom prognóstico inclui pacientes com idade de 60 anos ou menos, presença de blastos com t(15;17), t(8;21) ou inv.(16), ou evidência molecular destas anomalias. Por outro lado, os pacientes de mau prognóstico incluem aproximadamente 15% dos pacientes com idade entre 15 e 60 anos. As anomalias citogenéticas incluem mais de dois cromossomos, monossomia do cromossomo 5 ou 7, deleção do braço longo do cromossomo 5 (del 5q) ou anormalidades do braço longo do cromossomo 3. São anomalias mais comuns em idosos e em pacientes portadores de LMA secundária. Entre estes dois grupos existem pacientes com risco intermediário. Os blastos apresentam cariótipo normal, ou alterações citogenéticas não incluídas nos outros grupos, que incluem anormalidades do 11q23 em algumas séries de pacientes.<sup>9,10</sup>

Com o objetivo de classificar a biologia e a importância prognóstica das anomalias cromossômicas vistas na LMA, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um sistema de classificação recente, que reconhece quatro categorias: (1) LMA com anomalias citogenéticas específicas, (2) LMA com displasias múltiplas, (3) LMA induzida por SMD, e (4) LMA não classificável. A classificação da OMS requer 20% de blastos para o diagnóstico de LMA em oposição aos  $\geq 30\%$  requeridos pela classificação FAB.<sup>18</sup> A OMS reconhece a dificuldade de distinção entre SMD e LMA, e elimina a categoria anemia refratária com excesso de blastos em transformação (AREB-t) da SMD da classificação FAB.<sup>11</sup>

O objetivo do tratamento dos pacientes com LMA é induzir a remissão e, após, prevenir a recaída. Convencionalmente, o tratamento é iniciado com quimioterapia. A associação de antraciclina com citarabina (Ara - C) é o mais utilizado.<sup>12,13</sup> Com este esquema, 70% a 80 % dos pacientes portadores de LMA, com idade inferior a 60 anos, atingem a remissão completa (RC). O uso de altas doses de Ara - C (3gr/m<sup>2</sup> 2X/dia por três dias) não aumenta

a taxa de remissão, mas influencia a recaída e a sobrevida.<sup>14,15</sup>

O transplante de medula óssea alogênico (TMO alo) em pacientes com doador HLA idêntico vem sendo efetuado em pacientes portadores de LMA há aproximadamente vinte anos e pode curar 50% a 60 % dos pacientes.<sup>16</sup> Provavelmente o TMO alo não é necessário em pacientes de baixo risco em primeira remissão completa (1ª RC), para os quais o risco de recaída (REC) é de 30% a 40%.<sup>10</sup> Pacientes de alto risco se beneficiariam mais do TMO alo, quando comparados aos de riscos baixo e intermediário.<sup>10</sup>

O tratamento mioablativo com suporte de medula óssea (MO) ou células progenitoras periféricas (CPP) tem sido usado com frequência nos últimos anos. Em estudos não randomizados, a sobrevida média tem oscilado entre 45% e 55%.<sup>17</sup> Estudos dos grupos Francês,<sup>18</sup> Europeu<sup>17</sup> e Britânico<sup>19</sup> demonstraram uma redução do risco de recaída em adultos submetidos a TMO auto. Apesar da alta taxa de mortalidade (3% a 15 % superior a do alogênico), a sobrevida livre de doença foi maior em dois dos estudos.<sup>17,19</sup>

Este artigo analisa retrospectivamente oitenta pacientes consecutivos portadores de LMA, que foram submetidos a TMO alo ou TMO auto no Serviço de Transplante de Medula Óssea no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

### Casuística e Métodos

No período de 22 de março de 1989 a 10 de maio de 2001, 91 pacientes consecutivos portadores de LMA foram submetidos a TMO alo ou auto. Destes, foram selecionados para o presente estudo, por análise retrospectiva de prontuários, oitenta pacientes. Destes oitenta pacientes, seis foram submetidos a dois transplantes de medula óssea. Cinquenta e oito foram submetidos a TMO alo e 22 a TMO auto. Quarenta pacientes eram do sexo masculino e quarenta do sexo feminino. A mediana de idade ao TMO foi de 25 anos e a média de 24,1 anos, sendo que o mais jovem tinha dois anos e o mais idoso, 56. Sessenta e três pacientes eram do grupo étnico branco e 17 não brancos. Trinta e três pacientes eram procedentes da cidade de São Paulo, 27 eram do estado de São Paulo (interior), vinte eram de outros estados. Com relação à exposição prévia a substâncias tóxicas para medula óssea, ou doença anterior, 11 pacientes tinham antecedentes prévios e 69 não tinham. Cinquenta e quatro não foram submetidos a estudo citogenético e em 26 dos pacientes este estudo foi realizado. Nove tinham citogenética normal, 14 citogenética alterada e em três não houve crescimento de células. O estudo de imunofenotipagem foi realizado em 25 pacientes, e em 55 pacientes este estudo não foi feito. A citotóxica foi efetuada em 32 pacientes e não efetuada em 48 deles.

De acordo com a classificação FAB,<sup>3</sup> o diagnóstico dos pacientes foi revisto neste serviço, sendo classificadas em: um M0, 12 M1, 24 M2, 11 M3, dez M4, cinco M5, um M6, três M7, oito pós-SMD e cinco apresentavam-se como: um caso duvidoso entre M2 e M4, um caso secundário a quimioterapia prévia, um caso secundário a agente alquilante e em dois casos não foi possível a classificação. Com relação à fase da doença ao transplante, 32 estavam em primeira remissão completa (1ª RC), 22 em segunda remissão completa (2ª RC), 15 em primeira recaída (1ª REC) ao tratamento, cinco em primeira recaída refratária (1ª RR) ao tratamento e seis em estados mais avançados da doença.

Trinta e um pacientes foram induzidos com o protocolo quimioterápico composto por Ara-C (sete dias) e Dauno (três dias), 12 com tioguanina, Ara-C, Dauno (TAD) e 36 com outros protocolos.<sup>12,13</sup>

A análise comparada doador/receptor mostrou que 34 doadores pertenciam ao mesmo sexo dos pacientes (vinte masculinos e 14 femininos) e 24 eram de sexos diferentes (13 pacientes femininos e doadores masculinos; e 11 pacientes masculinos e doadores femininos).

Foram consolidados com altas doses de Ara-C (ADARA-C) 39 dos oitenta pacientes, sendo que 28 foram submetidos a TMO alo e 13 a TMO auto.<sup>15</sup>

As células infundidas tiveram como fonte a medula óssea (MO) em 56 pacientes e MO e CPP em dois pacientes submetidos a TMO alo. No TMO auto, CPP foram utilizadas em 12 pacientes, MO em sete e MO e CPP em três. Em 68 dos pacientes avaliados, o número de células infundidas teve uma mediana de células nucleadas de 2,8 X 10<sup>8</sup> células nucleadas/kg. Em 12 dos pacientes não foi possível identificar o número, devido ao extravio dos dados. A mediana do número de células infundidas deve estar em torno de 3,0 x 10<sup>8</sup> células nucleadas por kg, para que ocorra a "pega do enxerto" no tempo adequado.<sup>20</sup>

Nos oitenta pacientes, 11 foram condicionados com bussulfano, 1 mg/kg por via oral a cada seis horas em quatro dias consecutivos (-7 a -4), totalizando 16 mg/kg, e a ciclofosfamida intravenosa, 60 mg/kg por dia em dois dias (-3 e -2).<sup>21</sup> Cinquenta e nove dos pacientes receberam o bussulfano 16 mg/kg em seis dias e um dia de melfalano 140 mg/m<sup>2</sup>, intravenoso (-1). Oito receberam 1200cGy de radioterapia corporal total e ciclofosfamida 60 mg/kg por dia em dois dias. Um paciente recebeu bussulfano 16 mg/kg em seis dias e vepeside (VP16). Um outro paciente recebeu 1200cGy de radioterapia total e vepeside.

Em oitenta pacientes avaliados, a mediana de transfusão de concentrado de hemáceas filtradas e irradiadas foi de 8 unidades. Em 65 pacientes, a mediana de transfusões de pacientes somente por aférese foi de 12 unidades. Quatorze dos 79 pacientes receberam concentrado de plaquetas múltiplas e por aférese. Dois pacientes não receberam concentrado de hemáceas pós-TMO.

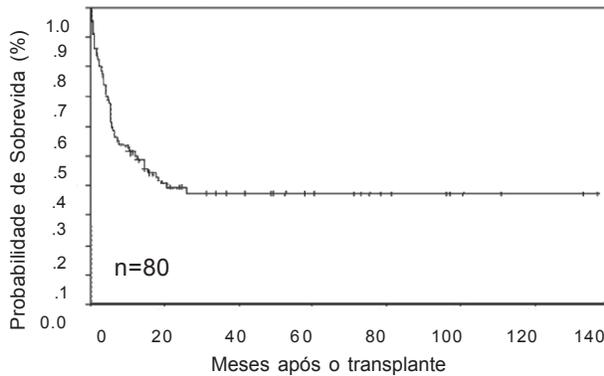
Os 58 pacientes que foram submetidos a transplante alogênico receberam profilaxia de DECH. Trinta e cinco receberam a ciclosporina e methotrexato e 23 receberam tripla profilaxia, composta por ciclosporina, methotrexato e corticosteróide. A DECH aguda e crônica foi graduada conforme sistema diagnóstico pré-definido.<sup>22-25</sup> A análise estatística foi realizada considerando-se como evento de interesse o óbito. Neste caso, quando o paciente estava vivo ao final do estudo, ele era considerado como censura. O tempo de segmento foi calculado como o intervalo entre a data de transplante até a data do óbito, ou até 28 de fevereiro de 2002 para os que estavam vivos, quando se encerra o estudo. As estimativas das probabilidades de sobrevida acumulada foram feitas pelo estimador produto-limite de Kaplan-Meier e as comparações entre as curvas pelo teste do *log-rank*. Foi feita análise estatística descritiva do tempo de seguimento dos pacientes vivos em 28 de fevereiro de 2002 e a análise univariada e multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox e teste de diferença de proporções comparando a proporção de infecções e antigenemia para CMV positiva, entre os dois tipos de transplante, utilizando a distribuição normal. Em todas as análises adotou-se o nível de significância (p) de 5%.<sup>26</sup>

## Resultados

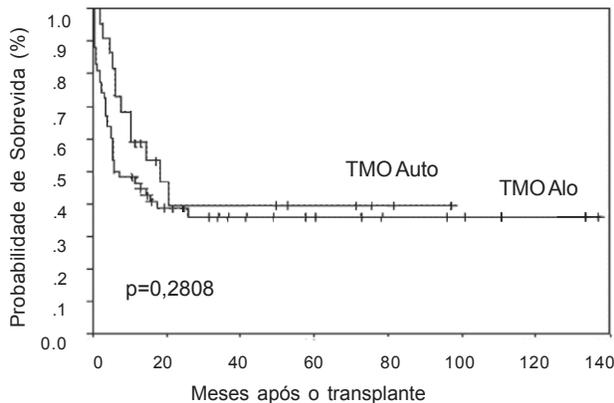
Dos oitenta pacientes avaliados, a mediana entre o diagnóstico e o TMO alo nos 58 pacientes foi de 12,56 meses (de 2,73 a 36,61 meses). No TMO auto, em 22 pacientes, foi de 12,92 meses (de 4,57 a 42,11 meses) sem diferença estatística entre os dois grupos (p = 1,00). A sobrevida global dos pacientes foi de 40%, com 32 pacientes vivos ao final do estudo.

No TMO alo, de 58 pacientes, 22 (37,9%) permaneceram vivos, com sobrevida limitada a 136,9 meses. No TMO auto, de 22 pacientes, dez (45,4%) permaneceram vivos ao final do estudo, com sobrevida limitada a 97,17 meses. A estatística descritiva do tempo de seguimento (em meses) dos pacientes que permaneceram vivos em 28 de fevereiro de 2002 demonstrou nos 32 pacientes vivos mediana de sobrevida de 45,16 meses (mínimo 10,69 e máximo 136,91). Nos pacientes submetidos a TMO alo, a mediana de sobrevida nos 22 pacientes vivos ao final do estudo foi de 39,21 meses (mínimo 10,69 e máximo 136,91). No TMO auto, a mediana de sobrevida nos dez pacientes vivos ao final do estudo foi de 51,18 meses e a média de 48,02 meses, limitada a 97,17 meses. Salientamos que todos os pacientes vivos estavam sem doença ao final do estudo (Gráficos 1 e 2). Em 69 pacientes, a mediana de enxerto foi de 18 dias (0 a 45 dias). A recuperação de plaquetas a uma de 20.000 em 64 pacientes foi de 15 dias (0 a 153 dias) e a uma de 50.000/mm<sup>3</sup> foi de vinte dias (quatro a 120 dias) em 58 pacientes.

**Gráfico 1**  
Sobrevida global da LMA após TMO segundo os meses



**Gráfico 2**  
Sobrevida global da LMA após o TMO em relação aos tipos de transplante

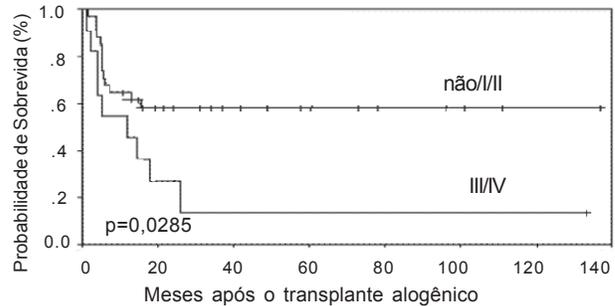


Dos 58 pacientes submetidos a TMO alo, a DECH não se apresentou ou se apresentou de grau I a II em 34 pacientes. Onze tiveram DECH aguda de 6 III e IV. No primeiro grau, 14 (41,2%) foram a óbito e, no segundo, nove (81,8%) faleceram mostrando p significativo de 0,0285 (Gráfico 3). Quanto à DECH crônica em 37 pacientes, vinte apresentaram ausência ou grau leve de DECH e 17 apresentaram DECH crônica extenso sendo que, respectivamente, cinco (25%) e dez (58,8%) foram a óbito com um p de 0,1055 (Gráfico 4).

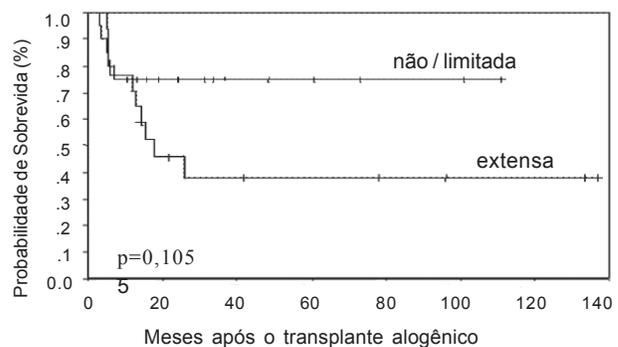
Infecção ocorreu em 65 dos oitenta pacientes submetidos a TMO. Ocorreu em 47 (81%) TMO alo e 18 (81,8%) dos TMO auto com um p de 0,9187 entre os dois tipos de transplante. Foi causa de óbito mais freqüente no TMO alo, sem ou com associação à DECH, tendo ocorrido em 22 (61,1%) pacientes dos 36 que foram a óbito. No TMO auto, foi causa de óbito em dois (16,7%) de 12 que foram a óbito. A recidiva foi a segunda causa de óbito no TMO alo (12 pacientes) e a primeira causa no TMO auto (oito pacientes). As causas de óbito encontram-se na tabela 1.

A antigenemia para citomegalovírus (CMV) foi positiva em 23 pacientes submetidos a TMO alo e em dois

**Gráfico 3**  
Sobrevida global da LMA no TMO alogênico em relação a comparação entre a ausência de DECH aguda, graus I/II e III/IV



**Gráfico 4**  
Sobrevida global da LMA no TMO alogênico, em meses após o transplante em relação à DECH crônica



**Tabela 1**  
Causa de óbito nos pacientes submetidos a TMO alo e auto por LMA de forma global e nos primeiros cem dias pós-transplante

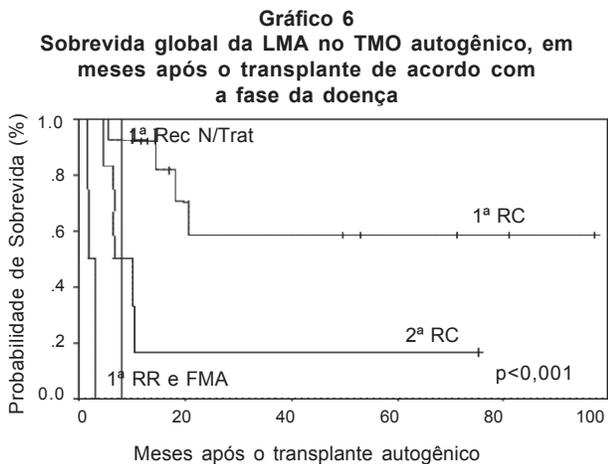
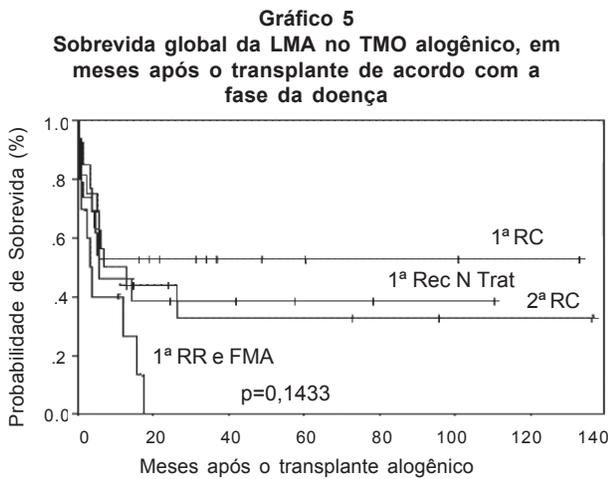
Variável	Categoria	Total		Até 100 dias	
		nº	%	nº	%
Causa de óbito (alogênico)	Infecções	13	36,1	12	33,3
	Recidiva	12	33,3	3	8,3
	DECH + inf.	9	25,0	2	5,6
	Outras	2	5,6	0	0,0
	<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100</b>	<b>17</b>	<b>47,2</b>
Causa de óbito (autogênico)	Recidiva	8	66,7	1	8,3
	Infecções	2	16,7	2	16,7
	Sangramentos	1	8,3	0	0,0
	Outras	1	8,3	0	0,0
	<b>Total</b>	<b>12</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>25,0</b>

Hemorr = Hemorragia; Inf = Infecções

submetidos a TMO auto. Não foi efetuada em dez pacientes, pois sua determinação se iniciou no serviço em janeiro de 1993. A mediana de positividade da antigenemia no TMO alo foi de 42 dias, sendo mínima de oito e máxima de 375 dias.

Com relação à fase da doença, os pacientes foram estratificados em quatro grupos: 1ª remissão completa (1ª

RC), 2ª remissão completa (2ª RC), 1ª recaída não tratada (1ª REC n/trat) e em 1ª recaída refratária e fases mais avançadas da doença (1ª RR e FMA). No TMO alo os pacientes transplantados em 1ª RC tiveram melhor sobrevida que os dos outros grupos, sendo que no TMO auto a sobrevida nos pacientes transplantados em 1ª RC mostrou significância estatística em relação aos outros grupos (Gráficos 5 e 6, tabela 2). Foram agrupados numa segunda análise, separando-se os que foram transplantados até 1995 e após este ano até 2001. Estes dados se encontram na tabela 3.



Não houve diferença estatística na sobrevida dos pacientes em relação ao sexo, número de células infundidas, uso de IL2 no TMO auto, tipo de condicionamento e profilaxia da DECH no TMO alo.

O tratamento quimioterápico de indução e consolidação foi analisado, sendo que diferentes tipos de esquema de indução não mostraram significância estatística na análise de sobrevida dos pacientes. Quanto à consolidação com altas doses de arabinosídeo (ADAr-C), quando se estratificamos os pacientes em subtipos de leucemia, no grupo que foi submetido a TMO alo e que era portadores do tipo M1 a M4 (38 pacientes), 19 foram consolida-

dos e 19 não consolidados. Do grupo que foi consolidado, dez (52,6%) permaneceram vivos ao final do estudo e no grupo que não recebeu consolidação com HDAr-C, quatro (22,7%) permaneceram vivos, com um p de 0,0148. Nos demais pacientes, tanto no TMO alo como no TMO auto, não houve significância estatística entre os pacientes que receberam o uso de consolidação com ADAr-C.

Foi feita a análise univariada para os fatores prognósticos. Tiveram significância estatística neste estudo as fases da doença e a DECH aguda (0, I, II comparando com III e IV), p = 0,002 e p = 0,0034, respectivamente.

Na análise multivariada, as duas variáveis significativas na análise univariada de Cox perderam significância estatística (p = 0,069), provavelmente pelo pequeno número de casos (Tabela 4).

**Discussão**

Nas últimas décadas, vários trabalhos foram publicados, com o intuito de determinar o papel do TMO em pacientes com LMA. Resultados de quatro estudos<sup>17-19,27</sup> indicam que o TMO auto tem melhores atividades antileucêmicas que a quimioterápica intensiva.<sup>28</sup> Estudo conduzido no Serviço de Hematologia da FMUSP pós-Llacer, em 1995,<sup>29</sup> e que avaliou o tratamento quimioterápico e quatro diferentes protocolos, durante 16 anos de tratamento, mostrou que a probabilidade de sobrevida, nos pacientes tratados e que chegaram ao serviço em remissão completa ou não, foi de 15% aos 176,72 meses de seguimento, e aos incluídos desde o dia positivo nos quatro protocolos, de 14% dos 176,72 meses.

Dos oitenta pacientes que foram submetidos a TMO neste estudo, a sobrevida global foi de 40%, com uma mediana, em 32 pacientes que permaneciam vivos ao final do estudo, de 45,16 meses. No TMO alo, a sobrevida foi de 37,9% limitada a 136,31 meses e no TMO auto foi de 45,4% limitada a 97,17 meses.

Desde 1972,<sup>30</sup> o Registro Internacional de Transplantes de Medula Óssea (IBMTR) tem coletado e analisado informações de mais de 450 certos de TMO. No TMO alo para LMA, entre 1994 e 1999, foi repetido ao IBMTR probabilidade de sobrevida de três anos para doador HLA idêntico, de 60 ± 2% para 328 pacientes em 1ª remissão e 44 ± 4% para 837 pacientes em segunda e subsequentes remissões.<sup>30</sup>

Entre pacientes que receberam autotransplante para LMA entre 1994 e 1999, encaminhados ao IBMTR, a probabilidade de sobrevida em três anos foi de 59 ± 8% para 209 pacientes com idade até 20 anos, e 50 ± 4% para 991 pacientes com idade superior a 20 anos transplantados em 1ª remissão; a probabilidade de correspondente para pacientes em 2ª remissão foi de 46 ± 13% para 64 pacientes em idade inferior a 20 anos e 30 ± 6% em 378 pacientes com idade superior a 20 anos em segunda remissão. Pacientes transplantados em recaída ou com doença refratária tive-

**Tabela 2**  
Sobrevida global da LMA no TMO alogênico e autogênico em relação às fases da doença

Variável	Categoria	Nº	%	Vivos		Óbitos		p*
				nº	%	nº	%	
Fases da doença TMO alo	1º RC	19	32,7	10	52,6	9	47,4	<b>0,1433</b>
	2º RC	16	27,6	6	37,5	10	62,5	
	1º REC n/trat	13	22,4	5	38,5	8	61,5	
	1º RR e FMA	10	17,3	1	10,0	9	90,0	
<b>Total</b>		<b>58</b>	<b>100</b>					
Fases da doença TMO auto	1º RC	13	59,1	9	69,2	4	30,8	<b>&lt; 0,001</b>
	2º RC	6	27,3	1	16,7	5	83,3	
	1º REC n/trat	2	9,1	0	0,0	2	100,0	
	1º RR e FMA	1	4,5	0	0,0	1	100,0	
<b>Total</b>		<b>22</b>	<b>100</b>					

\*p = significância estatística; FMA = fases mais avançadas; n/trat = não tratada; RC = remissão completa; REC = recaída; RR = recaída refratária

**Tabela 3**  
Sobrevida global da LMA no TMO alogênico e autogênico em relação às fases menos e mais avançadas da doença até 1995 e de 1996 até 2001

Variável	Ano	Categoria	Nº	%	Vivos		Óbitos		p*
					nº	%	nº	%	
Fases da doença TMO alo	1989-1995	1º RC	6	30,0	2	33,3	4	66,7	<b>0,6147</b>
		2º RC	8	40,0	2	25,0	6	75,0	
		1º REC n/trat	3	15,0	2	66,7	1	33,3	
		1º RR e FMA	3	15,0	0	0	3	100,0	
<b>Total</b>		<b>20</b>	<b>100</b>						
Fases da doença TMO alo	1996-2001	1º RC	13	34,2	8	61,5	5	38,5	<b>0,1344</b>
		2º RC	8	21,1	4	50,0	4	50,0	
		2º REC n/trat	10	26,3	3	30,0	7	70,0	
		2º RR e FMA	7	18,4	1	14,3	6	85,7	
<b>Total</b>		<b>38</b>	<b>100</b>						
Fases da doença TMO auto	1993-1995	1º RC	4	40,0	2	50,0	2	50,0	<b>0,0068</b>
		2º RC	4	40,0	1	25,0	3	75,0	
		1º REC n/trat	1	10,0	0	0,0	1	100,0	
		1º RR e FMA	1	10,0	0	0,0	1	100,0	
<b>Total</b>		<b>10</b>	<b>100</b>						
Fases da doença TMO auto	1996-2001	1º RC	9	75,0	7	77,8	2	22,2	<b>&lt; 0,001</b>
		2º RC	2	16,7	0	0,0	2	100,0	
		2º REC n/trat	1	8,3	0	0,0	1	100,0	
		2º RR e FMA	0	0	0	0,0	0	0,0	
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>100</b>						

\*p = significância estatística; FMA = fases mais avançadas; n/trat = não tratada; RC = remissão completa; REC = recaída; RR = recaída refratária

ram baixa probabilidade de sobrevivência de  $23 \pm 7\%$  para 244 pacientes com idade superior a 20 anos.<sup>30</sup>

No TMO alo, em relação à fase da doença de 19 pacientes em 1ª RC, dez (52,6%) permaneciam vivos ao tempo do estudo. Em 2ª RC, de 16, seis (37,5%) permaneciam vivos. Pacientes em 1ª recaída (REC) não tratada, de

13, cinco (38,5%) estavam vivos. Pacientes em fases mais avançadas da doença, de dez, somente um (10%) estava vivo ao final do estudo ( $p = 0,1629$ ). Quando foram divididos em funções do período de transplante, os transplantados até 1995 e os transplantados de 1996 a 2001, de seis pacientes em 1ª RC no 1º grupo, dois permaneciam vivos

**Tabela 4**  
**Análise multivariada dos fatores prognósticos que tiveram significância estatística para o óbito (Modelo de Cox) nos pacientes com LMA submetidos a TMO**

Variável	Categoria	HR	IC 95% (HR)	p*
Fase da doença	1º RC	1,00		
	2º RC	2,46	0,74; 8,22	0,141
	1º REC n/trat	2,41	0,70; 8,32	0,162
	Outras	2,57	0,61; 10,84	0,197
DECH Aguda		2,28	0,94; 5,54	0,069

*n/trat = não tratada; p\* = significância estatística; RC = remissão completa; REC = recaída; HR = Hasart Ratio; IC = intervalo de confiança*

ao final do estudo (33,3%); no segundo grupo, de 13 pacientes, oito permaneciam vivos ao final do estudo (61,5%). Havia 14 pacientes em fases mais avançadas da doença no primeiro período e quatro (28,6%) permaneciam vivos ao final do estudo. No segundo período, de 25 pacientes em fases mais avançadas da doença, oito (32%) permaneciam vivos ao final do estudo. Houve melhora de sobrevida dos pacientes em 1ª RC transplantados de 1996 a 2001 e a sobrevida do grupo em fases mais avançadas foi semelhante.

No TMO auto, em relação à fase da doença, de 13 pacientes em 1ª RC, nove (69,2%) estavam vivos ao final do estudo. Em seis pacientes em 2ª RC, somente um (16,7%) estava vivo ao tempo do estudo. Em três pacientes em fases mais avançadas da doença, todos foram a óbito. Houve significância estatística entre os grupos ( $p < 0,001$ ). Apesar do pequeno número de pacientes avaliados os dados são análogos aos do ABMTR.<sup>30</sup>

Quando foram divididos em grupos de 1993 a 1995, de quatro em 1ª RC, dois (5%) estavam vivos ao final do estudo. De 1996 a 2001 foram transplantados em 1ª RC nove pacientes e sete (77,8%) permaneciam vivos ao final do estudo. Com fases mais avançadas da doença, no primeiro período, de cinco, um (20%) estava vivo ao final do estudo. No segundo período foram transplantados três pacientes em fases mais avançadas e todos tinham ido a óbito no final do estudo. Houve significância estatística na sobrevida dos pacientes em relação à fase da doença entre os dois períodos ( $p = 0,0068$  e  $p < 0,001$  respectivamente). Estes dados demonstram a importância da fase da doença ao TMO.

A consolidação com ADAra-C teve significância somente nos pacientes portadores de LMA M1 a M4 submetidos a TMO alo, não tendo demonstrado valor nos demais pacientes submetidos a TMO alo ou auto.

A sobrevida à DECH aguda é relacionada ao grau da mesma.<sup>22</sup> A mortalidade dos pacientes com grau II a IV de DECH aguda é menor naqueles pacientes que tiveram resposta completa ao tratamento inicial.<sup>31</sup> No presente estudo, nos 45 pacientes avaliados pós-TMO alo para DECH

aguda houve significância estatística na sobrevida pelo método de Kaplan-Meier quando se comparou ausência de DECH I/II com III/IV, com um  $p$  de 0,0285, mostrando a importância da DECH aguda na sobrevida dos pacientes. Entre os pacientes que sobrevivem 150 dias após TMO alo, a DECH crônica é observada em 33% dos pacientes submetidos a TMO com doador HLA idêntico.<sup>32</sup> No nosso estudo, em 37 pacientes avaliados, vinte apresentaram ausência ou grau leve de DECH e 17 apresentaram DECH crônica e extensa, sendo que, respectivamente, cinco (25%) e dez (58,8%) foram a óbito.

Pelo IBMTR,<sup>30</sup> no TMO alo, DECH, infecção e toxicidade hepática são as maiores causas de mortalidade precoce, que ocorre em 10% dos pacientes portadores de leucemia aguda em 1º RC e até 40% para aqueles com doença avançada. No TMO alo, nos pacientes em 1ª RC, a taxa de mortalidade até 100 dias do TMO é inferior a 10%, enquanto para pacientes em recaída há alta taxa de mortalidade. A recaída continua a ser a maior causa de óbito nos pacientes submetidos a TMO auto. No nosso estudo, dos 19 pacientes em 1º RC, seis foram a óbito nos primeiros cem dias após TMO alo, o que corresponde a 31,5% dos pacientes em 1ª RC, sendo que, para cinco (26,2%), a causa foi infecção, e para um (5,3%) foi infecção e DECH aguda pós-2º TMO por recidiva de doença. Ocorreu um óbito por recidiva, nos primeiros cem dias no TMO auto nos 13 pacientes em 1ª RC. Nos pacientes em recidiva, no TMO alo, que correspondem a 39 pacientes no nosso estudo, 11 (28,2%) foram a óbito nos primeiros cem dias, sendo que sete (17,9%) por infecção, dois (5,1%) por recidiva e dois (5,1%) por DECH e infecção. Dos nove pacientes em recidiva que foram submetidos a TMO auto, dois foram a óbito nos primeiros cem dias, por infecção, o que corresponde a 24,4% dos pacientes em fase mais avançada da doença. Nos 36 pacientes que foram a óbito pós-TMO alo, a principal causa de óbito foi infecção em 36,1% dos casos. A segunda causa foi recidiva, em 33,3% dos óbitos. No TMO auto, a causa de óbito nos 12 que morreram foi recidiva em oito (66,7%), seguido por infecção em dois (16,7%). Morte tóxica relacionada a complicação pós-TMO ocorreu em 14 (38,9%) pacientes por infecção isolada e infecção e DECH. No TMO auto ocorreu morte tóxica em dois (16,7%) dos pacientes que foram a óbito, por infecção.

A análise univariada pelo modelo de Cox mostrou como significância estatística a fase da doença ao TMO e a DECH aguda. Quando foi feita análise multivariada analisando-se entre a fase da doença e a presença de DECH aguda, houve perda de significância estatística ( $p = 0,069$ ).

A dificuldade em se estratificar os grupos prognósticos é um dos maiores obstáculos na conduta da LMA. Todos os pacientes submetidos a TMO no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

foram analisados pelos médicos assistentes e em reuniões no grupo de TMO para se avaliar a necessidade do transplante, definindo-se a idade, os fatores prognósticos adversos, a presença de doador HLA compatível e o tipo de transplante mais adequado ao paciente (allogênico e autogênico). Nestes últimos anos, melhora tem sido obtida na análise dos fatores prognósticos, tais como estudo citogenético, de biologia molecular e de imunofenotipagem, assim como a fase da doença ao TMO.

O que se observa com o resultado deste trabalho é a melhora evidente pós-TMO nos últimos anos, com suporte preventivo de antibióticos de última geração, a introdução da antigenemia para CMV e a prevenção da DECH aguda e crônica nos pacientes submetidos a TMO alo.

É difícil comparar os dados do TMO com o tratamento quimioterápico nesta doença<sup>28</sup> visto que, para o TMO, os pacientes são selecionados e não é conduta adequada para pacientes idosos. Nossos resultados tem sido análogos aos da literatura, tendo mostrado sobrevida global de 42,1% nos pacientes submetidos a TMO alo e de 58,3% no TMO auto a partir de 1996. O benefício demonstrou maior importância nos pacientes em 1ª RC, respectivamente 61,5% de sobrevida no TMO alo e 77,8% TMO auto, a partir desta data (1996).

Recomenda-se que os pacientes com LMA sejam submetidos a critérios diagnósticos, tais como estudo de imunofenotipagem e citoquímica, análise citogenética e que sejam avaliados para possível transplante em 1ª RC, pois o paciente pode se beneficiar mais, tanto na indicação de TMO alo com de TMO auto. Acreditamos que nos próximos anos, com os avanços obtidos no diagnóstico, estratificação e suporte pós-transplante, possa ser obtida cura para a maioria dos pacientes encaminhados a este serviço de transplante de medula óssea.

## Conclusões

Ao final do estudo, 40% dos pacientes estavam vivos. No TMO alo corresponde a 37,9% dos pacientes e no TMO auto a 45,4%. A estatística descritiva do segmento dos pacientes que permaneceram vivos mostrou mediana de 45,16 meses. No TMO alo foi de 39,21 meses e no TMO auto de 51,18 meses, sem significância estatística, estando de acordo com os dados da literatura.

No período de 1989 a 1995, a sobrevida global no TMO alo foi de 30%, e de 1996 a 2001 houve melhora na sobrevida para 42,1%, porém sem significância estatística ( $p = 0,9108$ ). No TMO auto, no período de 1993 a 1995, a sobrevida foi de 30,0%, e no segundo período, de 1996 a 2001, foi de 58,3%, também com um  $p$  não significativo de 0,4176.

A consolidação com ADAra-C mostrou significância estatística na sobrevida dos pacientes portadores de LMA M1 a M4, submetidos a TMO alo.

Quando se separaram os pacientes em dois períodos (até 1995 e de 1996 à 2001), a sobrevida global foi de 33,3% para 61,5% no TMO alo e de 50,0% para 77,8% no TMO auto, nos pacientes em 1ª RC, mostrando melhora da sobrevida nos dois tipos de transplante. Não houve diferença de sobrevida, nos dois períodos analisados, nos dois tipos de transplantes, em fases mais avançadas da doença.

A profilaxia da DECH não teve impacto na sobrevida. A presença da DECH aguda teve importância quando se comparou ausência de DECH I/II com III/IV ( $p = 0,0285$ ). Isto demonstra importância do grau de DECH aguda na sobrevida dos pacientes. A infecção ocorreu na grande maioria dos pacientes (81,2%), nos dois tipos de TMO ( $p = 0,9187$ ). Foi a causa mais freqüente de óbito no TMO alo, principalmente nos cem primeiros dias do transplante. Foi causa de óbito isoladamente, associada à DECH e recidiva, em 46,5% dos pacientes submetidos a TMO alo. No TMO auto, foi a segunda causa mais freqüente de óbito. A recidiva foi a causa de óbito mais freqüente no TMO auto, correspondendo a 36% dos casos de óbito nos pacientes que foram submetidos a TMO auto (oito de 22 pacientes). A recidiva foi a segunda causa de óbito mais freqüente no TMO alo (33,3%). A toxicidade relacionada ao procedimento foi a causa determinante em 14 (38,9%) dos pacientes que foram à óbito no TMO alo. No TMO auto, a toxicidade relacionada ao procedimento ocorreu em dois (16,6%) dos pacientes que foram a óbito.

A antigenemia para CMV esteve positiva em 47,9% dos pacientes avaliados para TMO alo. Foram a óbito por infecção pelo CMV, três (9,4%) dos pacientes submetidos a TMO alo. Não teve impacto nos pacientes submetidos ao TMO auto, tendo sido positiva em somente dois (9,9%) dos pacientes.

---

## Abstract

*The patients records of eighty consecutive patients with acute myeloid leukemia (AML) submitted to allogeneic (allo BMT) and autologous (auto BMT) bone marrow transplantation (BMT) between 1989 and 2001 were assessed. Forty percent were alive in the end of the study; 37.9% of allogeneic patients and 45.4% of autologous. Factors such as gender, the French-American-British AML classification, induction treatment, number of infused cells and the conditioning regimen did not have any impact in survival. Patients with AML from M1 to M4, and who were consolidated with high doses of arabinoside had better a survival rate ( $p=0.0148$ ). Patients in their first complete remission also had better survival both with allogeneic and autologous BMT, with respective survival rates of 52.6% and 69.2%. Acute graft-versus-host disease (GvHD) had an impact when it was compared the absence, grade I/II with III/IV giving a p-value of 0.0285. Infection was the most frequent cause of death in allogeneic BMT. In autologous BMT relapse was the principal cause of death. Toxicity related to the procedure occurred in 38.9% of patients*

who died in allogeneic BMT and 16.7% in autologous BMT. In univariate Cox analyses for prognostic factors, the disease status and acute GvHD were significant, but this significance was lost in the multiple variant analyses ( $p$ -value = 0.069). *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2004;26(2):84-92.

**Key words:** Bone marrow transplantation; allogeneic transplantation; autologous transplantation; acute myeloid leukemia; graft-versus-host disease.

### Referências Bibliográficas

- Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. Williams Hematology 5<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-Hill, Inc 1995, p.272-98.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol* 1976;13:451-8.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985; 103:620-5.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med* 1985;103:460-2.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, et al. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML – M0). *Br J Hematol* 1991;78:325-9.
- Rowley JD. Chromosome changes in acute leukemia. *Br J Haematol* 1980;44:339-46.
- Bitter MA, De Beau MM, Rowley JD, et al. Association Between Morphology, Kanotepe and Clinical features in myeloid leukemias. *Hum Pathol* 1987;18:211-25.
- Lo Coco F, Rossi V, Avissati A, et al. Molecular evaluation of residual disease as a predictor of relapse in acute prurulo cytic leukemia. *Lancet* 1992;340:1.437-8.
- Meozek K, Heinonen K, de la Chapelle A, et al. Clinical significance on cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol* 1997; 24:17-37.
- Grimwade D, Walker H, Oliver F, et al. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 Patients Entered Into the MRC AML 10 Trial. *Blood* 1998; 92:2.322-33.
- Halferlach T, Schoch C. Who – Klassifi – Katron der akute meloischen Leukämien (AML) mund fer myelodysplastischen syndrome (MDS). *Dtsch Med Wochenschr* 2002;127:447-50.
- Berman E, Heller G, Santorsa J, 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;77:1.666-74.
- Arlin Z, Case DC, Moore J, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute non-lymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia* 1990;4:177-83.
- Bishop JF, Matthews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996;87:1.710-7.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994;331:896-903.
- Champlin RE, Ho WG, Gale RP, et al. Treatment of acute myelogenous leukemia: a prospective controlled trial of bone marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann Intern Med* 1985; 102:285-91.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 1995;332:217-23.
- Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as post-remission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood* 1997;90:2.978-86.
- Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, et al. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet* 1998;351:700-8.
- Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Marrow transplantation for treatment of a aplastic anemia: an analysis of factors associated with graft rejection. *N Engl J Med* 1977;296:61-6.
- Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987;70:1.382-8.
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, et al. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA -matched sibling donors. *Transplantation* 1974;18:294-304.
- Vogelsong GB, Hern AD, Santos GW. Acute graft-versus host disease clinical characteristics in the cyclosporin era. *Medicine* 1988;67:163-74.
- Saboya R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea. Tese (Doutorado), FMUSP, 1988.
- Graze PR, Gale RP. Chronic graft-versus-host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am J Med* 1979;66:611-20.
- Statistical methods for survival date analysis. 2<sup>nd</sup> ed. New York, John Wiley & Sons Inc, 1992.
- Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first Remission. *N Engl J Med* 1998;339:1.649-56.
- Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, et al. Acute myeloid leukemia in ASH. Education Program Book 2001, p.62-86.
- Llacer PED. Tratamento quimioterápico da leucemia mielóide aguda. Experiência de 16 anos da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Tese (Livre-Docência), 1995.
- The IBMTR/ABMTR – Report on state of the Art in Blood and Marrow. Transplantation, 2000.
- Martin PJ, Schoch G, Fisher L, et al. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: initial treatment. *Blood* 1990;76:1.464-72.
- Martin PJ, Appelbaum F, Hansen JA, et al. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin Hematol* 1991;28:250-59.

*Avaliação:* Editor associado Cármino Antonio de Souza e dois revisores externos.

*Conflito de interesse:* não declarado

*Recebido:* 15/08/2003

*Aceito após modificações:* 23/04/2004