

Artigo / Article

Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas como tratamento do mieloma múltiplo: Experiência da Unidade de Transplante de Medula Óssea da Bahia

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of multiple myeloma: the Portuguese Hospital Bone Marrow Transplant Unit in Bahia experience

Ronald Pallotta^{1,2,3}Denize F. Lima³Flávia Cal^{2,3}Rafael M. A. Silva³Rosana F. Frempong³Tais Cerqueira³Thiago B. Pinto³Thyago M. Espirito Santo³

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna de células plasmáticas incurável. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) faz parte da estratégia terapêutica para a maioria dos pacientes. Devido à distribuição heterogênea dos centros de transplante no nosso país, os autores têm por objetivo descrever a experiência de um centro nordestino no tratamento desta entidade. De fevereiro de 2000 a dezembro de 2005 foram realizados e analisados de maneira prospectiva 21 TCTH autólogos para pacientes com MM no Hospital Português da Bahia. Epidemiologicamente houve predomínio do sexo feminino (1,6:1) e uma predominância de caucasianos (61,9%). A mediana de idade ao diagnóstico foi de 58 anos, sendo a maioria secretores de IgG (71,4%) que se apresentavam com estágio clínico IIIA (90,5%). A indicação para o procedimento foi a consolidação da remissão (RC) obtida inicialmente pela quimioterapia (52,4%) ou o resgate de uma doença refratária (47,6%). A taxa de sobrevida global (SG) foi de 74,7%, a taxa de sobrevida livre de doença (SLD) foi de 61,9% e a taxa de mortalidade (TM) foi de 5% nos primeiros cem dias. Quando avaliamos os pacientes transplantados em relação à fase da doença no momento do procedimento, observamos que aqueles transplantados em RC tiveram SG e SLD superiores àqueles não transplantados em RC (90,9% vs 64% e 68,2% vs 56%). Embora com uma epidemiologia peculiar, os resultados se mostraram semelhantes aos da literatura mundial, reforçando o fato de que o TCTH autólogo é fundamental na estratégia terapêutica contra o MM e está disponível no nordeste brasileiro. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):144-148.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; transplante de células-tronco hematopoéticas; tratamento.

Introdução

O mieloma múltiplo (MM) é uma doença maligna peculiar que envolve não só as células plasmáticas que proliferam de forma clonal, mas também o microambiente medular.

Epidemiologicamente, esta doença que acomete pacientes próximos da sexta década de vida é responsável por 1% de todos os tipos de câncer e por 10% das neoplasias hematológicas. Sua incidência é de aproximadamente 14 mil casos ao ano, sendo mais freqüente em negros do que em brancos,

¹Coordenador da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia, professor adjunto da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

²Médica da Equipe de Transplante de Medula Óssea do Hospital Português da Bahia.

³Grupo de Terapia Celular da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.

Instituições: Hospital Português da Bahia e Núcleo de Onco-Hematologia do Departamento de Clínica Médica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Correspondência: Ronald Pallotta
Av. Oceânica nº 3529, 403 – Ondina
40295-050 – Salvador-BA – Brasil
Tel.: (71) 3334-5101
E-mail: tmobahia@yahoo.com.br

e os homens são mais afetados do que as mulheres.¹ Os enfoques terapêuticos nesta doença são extremamente complexos. A necessidade de se obter remissão completa (RC) como determinante do sucesso terapêutico é um desafio. O tratamento com quimioterapia convencional resulta em baixas taxas de RC prolongada e propicia uma sobrevida média de três anos. Existem esquemas mais agressivos que proporcionam uma taxa de remissão completa maior, mas não mostram vantagens em relação ao tratamento clássico por sua maior toxicidade e baixo impacto na sobrevida.

O TCTH autólogo é responsável pelo principal avanço na terapia do MM e, apesar de não ser curativo, proporciona um aumento significativo da sobrevida global, sobrevida livre de doença e da qualidade de vida. A metade dos pacientes pode ser tratada ambulatorialmente e está associada a uma baixa taxa de mortalidade.²⁻⁸

Desta forma, tendo em vista a distribuição heterogênea dos centros de transplante no nosso país, onde a maioria está concentrada nas regiões sul e sudeste, os autores descrevem a experiência de um centro no nordeste brasileiro.

O objetivo deste trabalho foi avaliar prospectivamente os pacientes portadores de mieloma múltiplo submetidos a TCTH autólogo no Hospital Português da Bahia quanto à sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e taxa de mortalidade relacionada ao procedimento.

Material e Método

Do período de fevereiro de 2000 a dezembro de 2005 foram realizados 110 transplantes, sendo que 22 (20%) tiveram como indicação o MM. Destes 22 procedimentos, um foi TCTH alogênico não mieloablativo, que será excluído da análise, e 21 foram autólogos, que serão analisados.

A fonte das células-tronco hematopoéticas foi a medula óssea do próprio paciente (autólogas). Estas foram coletadas através de múltiplas aspirações da crista ilíaca posterior, em centro cirúrgico conforme a técnica universal. Foram obtidos 3 a 5 mL de aspirado medular por punção, até um volume total equivalente a 10-15 mL/kg. O material aspirado ficou em solução heparinizada até que o volume final fosse obtido. Posteriormente ocorreu filtração da solução final e passagem para bolsas coletoras, que foram encaminhadas para congelamento.

A mediana de células coletadas foi de $3,56 \times 10^8$ células nucleadas totais (CNT) por quilograma de peso (kg), variando de $1,29$ a $10,32 \times 10^8$ CNT/kg, tendo sido infundida uma mediana de $3,1 \times 10^8$ CNT/kg variando de $0,96$ a $9,2 \times 10^8$ CNT/kg.

O condicionamento utilizado foi o melfalano na dose única de 200 mg/m^2 , tendo esta dose sido corrigida de acordo com a função renal dos pacientes a partir da capacidade de depuração da creatinina.⁹⁻¹²

Como terapia de suporte, os pacientes admitidos para TCTH receberam profilaxias parasitárias com albendazol

(400 mg/dia por três dias) e tinidazol (2 g/dia , dose única) e profilaxia para *Pneumocystis carinii* com sulfametoxazol-trimetropim ($1,6 \text{ g/dia}$ por sete dias) no período que antecedeu o condicionamento.

As culturas de vigilância (swab nasal, oromucosa, pele, anal, perineal ou vaginal, hemoculturas e uroculturas) foram colhidas no momento da admissão.

A profilaxia para fungos foi realizada com fluconazol (400 mg/dia) e para vírus com aciclovir (800 mg/dia). Estas foram instituídas no dia da infusão (dia zero) e mantidas até sete dias após a "pega medular" e até D+30, respectivamente.

O G-CSF foi introduzido no momento em que os pacientes apresentaram contagem leucocitária inferior a 500, na dose de 10 mcg/kg/dia e mantido até leucometria maior que 2.000.

Os critérios para transfusão foram $\text{Hb} < 8,0$ e plaquetas < 20.000 salvo os casos que apresentaram sangramentos que foram transfundidos com plaquetas < 50.000 . Todos os hemocomponentes foram administrados com irradiação prévia e com filtro leucocitário.

A neutropenia febril foi tratada de acordo com o protocolo de neutropênico febril do serviço, que segue as diretrizes da Infectious Disease Society of America.

Neste grupo de pacientes, todos receberam terapia de manutenção com talidomida 200 mg/dia , associada a inibidor de osteólise a partir do dia + 30 do transplante.

Foi utilizada a análise estatística pelo programa GraphPad Prism v4.03 da Graphpad Software Inc. para estimar a sobrevida global, sobrevida livre de doença e mortalidade relacionada ao tratamento

Neste período de seguimento, dos 21 pacientes submetidos a TCTH autólogo, oito eram do sexo masculino e 13 do sexo feminino. A mediana de idade foi de 58 anos variando de 35 a 67 anos e a distribuição quanto à raça demonstrou 61,9% caucasóides e 38,1% não-caucasóides.

Com relação à doença de base, a mediana de tempo entre o diagnóstico e o transplante foi de 19 meses, variando de 8 a 99 meses.

Ao diagnóstico, 71,4% dos pacientes eram secretores de IgG, 9,5% secretores de IgA, 4,8% secretores de cadeia leve e 14,3% não secretores. Todos se apresentavam com estágio clínico III, sendo 90,5% A e 9,5% B. Ao transplante, 52,4% estavam em fase de remissão completa (definida como ausência de infiltração de plasmócitos monoclonais na MO e componente M indetectável por imunofixação), 47,6% refratários (definida como pacientes com qualquer outra resposta que não a completa). (Tabela 1).

Resultados

A taxa de sobrevida global foi de 74,7% (Gráfico 1), a taxa de sobrevida livre de doença foi de 61,9% (Gráfico 2) e a taxa de mortalidade nos cem primeiros dias foi de 5%.

Tabela 1. Características dos pacientes

Pacientes	Número	%
Sexo		
Feminino	13	61,9
Masculino	8	38,1
Raça		
Caucasóide	13	61,9
Não-Caucasóide	8	38,1
Tipo		
IgG	15	71,4
IgA	2	9,5
Cadeia leve	1	4,8
Não-secretor	3	14,3
Estágio ao diagnóstico		
IIIA	19	90,5
IIIB	2	9,5
Status pré-TMO		
Remissão completa	11	52,4
Refratário	10	47,6

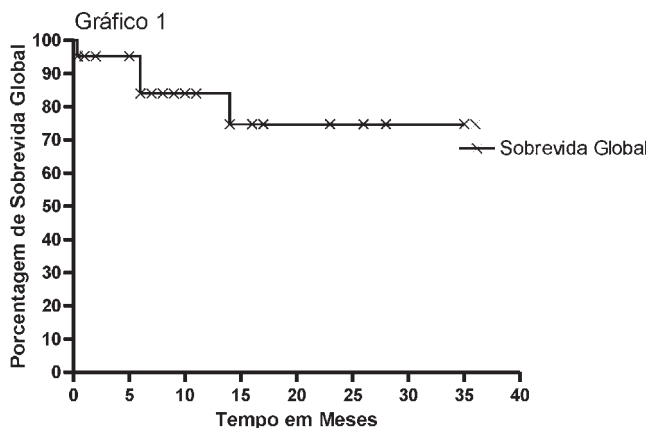


Gráfico 1. Sobrevida global dos 21 pacientes submetidos a TCTH

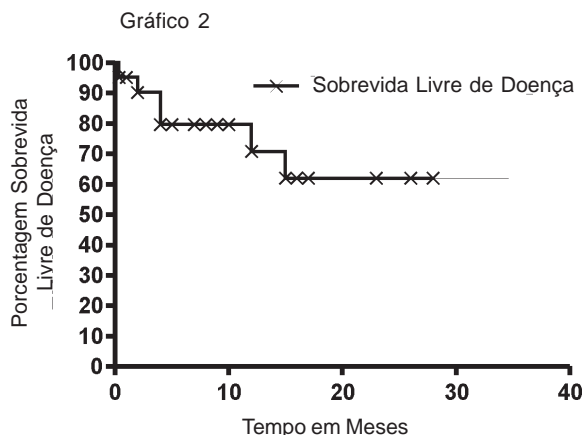


Gráfico 2. Sobrevida livre de doença dos 21 pacientes submetidos a TCTH

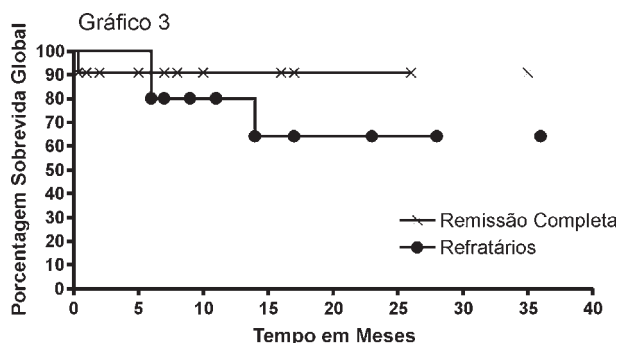


Gráfico 3. Sobrevida global de acordo com a fase da doença em que os pacientes foram submetidos a TCTH

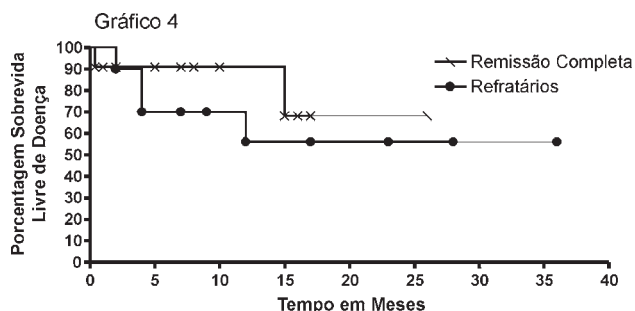


Gráfico 4. Sobrevida livre de doença de acordo com a fase da doença em que os pacientes eram submetidos a TCTH

Quando avaliamos a sobrevida global dos pacientes transplantados em relação à fase da doença, no momento do procedimento (Gráfico 3), observamos que aqueles submetidos a TCTH em remissão completa (RC) tiveram uma SG superior aos refratários RR (90,9% vs 64%), porém não estatisticamente significativa ($p=0,4167$).

Quando comparamos a sobrevida livre de doença dos pacientes submetidos a TCTH em remissão completa (RC) com os (RR) refratários (Gráfico 4), também observamos uma taxa superior de SLD para aqueles submetidos ao procedimento sem doença em atividade (68,2 vs 56%) embora não estatisticamente significativo ($p=0,4653$).

Discussão

Epidemiologicamente pode-se observar na população estudada que a faixa etária do aparecimento da doença bem como a prevalência do tipo de MM, a partir da proteína secretada, coincide com a literatura.²⁵ No entanto, a discreta predominância do sexo feminino e, principalmente, da raça caucasóide chamam a atenção, uma vez que a Bahia é um estado onde há prevalência da raça negra na sua população.

Com relação aos resultados observados temos que a sobrevida global (74,7%), sobrevida livre de doença (61,4%) e taxa de mortalidade relacionada ao procedimento (5%) estão compatíveis com o descrito na literatura mundial, mesmo

tendo o tempo mediano entre diagnóstico e procedimento sido superior a 12 meses.²⁵ Este dado pode ser justificado pelo esquema de manutenção com talidomida e inibidor da osteólise, precocemente introduzido e que talvez seja o responsável pelo *plateau* observado na curva.

Outro resultado importante é com relação aos pacientes submetidos ao procedimento em RC que apresentam níveis de resposta superiores aos que foram transplantados com doença em atividade. Este dado, embora não estatisticamente significativo em nosso estudo, está em sintonia com a lógica de quanto menor a carga tumoral, melhor o resultado. Nossos dados induzem a pensar que pacientes em RC no momento do transplante tenham melhor SG (90,9% vs 64%) e SLD (68,2% vs 56%) quando comparados a pacientes que não atingiram RC. Porém, não é universalmente aceito que o grau de resposta ao esquema de quimioterapia de indução seja um fator de prognóstico para uma boa evolução no transplante. Na experiência do grupo da Mayo Clinic, por exemplo, que comparou o grau de RC após TCTH em pacientes refratários e quimiossensíveis, observou-se uma SG e uma sobrevida livre de progressão (SLP) similar nos dois grupos.^{25,26} Também se questiona o quão necessário é atingir RC mesmo após o transplante. O mesmo grupo da Mayo Clinic demonstrou que a SG e a SLP foram similares em pacientes que atingiram e que não atingiram RC após o TCTH.^{25,27}

Embora haja controvérsia no quanto a resposta ao esquema de indução atue como um fator preditivo, não se tem dúvida que mesmo os pacientes refratários poderão se beneficiar do transplante. Porém, nestes casos, a manutenção é fundamental na estratégia terapêutica e a talidomida tem se mostrado uma opção eficaz como sugere nosso estudo. Cada vez mais os esquemas de manutenção têm sido utilizados para se maximizarem os resultados com o TCTH.²⁵

O transplante autólogo é superior à quimioterapia convencional, principalmente no que tange à qualidade de vida. Porém, adequadas estratificações e estratégias terapêuticas devem ser traçadas a partir do diagnóstico, uma vez que o MM é uma doença heterogênea. A determinação de fatores prognósticos como o cariótipo, nível de beta 2 microglobulina, desidrogenase lática, índice de duplicação dos plasmócitos e função renal poderão adequar tal estratégia. Intervenções no regime quimioterápico de indução, no transplante propriamente dito e/ou no regime de manutenção podem ser realizadas com intenção de se otimizar os resultados.

Conclusão

Embora com uma epidemiologia peculiar, os resultados se mostraram semelhantes aos da literatura mundial, reforçando o fato de que o TCTH autólogo é fundamental na estratégia terapêutica contra o MM e está disponível no nordeste brasileiro.

Abstract

Multiple myeloma (MM) continues to be an incurable plasma cell malignancy. Autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is part of the treatment strategy for the majority of patients. Based on the heterogeneous distribution of the transplantation centers in Brazil, the authors describe their experience treating this disease in a northeastern hospital. From February 2000 to December 2005, 21 autologous HSCT were performed for patients with MM in the Portuguese Hospital in Bahia. There was a prevalence of women (1.6:1) and Caucasians (61.9%). The median age at diagnosis was 58, with the majority secreting IgG (71.4%) and presenting as stage III A (90.5%). The overall survival rate was 74.7%, disease free survival was 61.9% and the mortality rate (MR) was 5% over the first 100 days. The results also showed that patients in complete remission had better overall survival and disease free survival than those not in complete remission (90.9% vs. 64% and 68.2% vs. 56%). Therefore it is possible to conclude that even with a peculiar epidemiology, the results proved to be similar to the literature reinforcing the fact that HSCT is fundamental in the therapeutic strategy against MM and is available in the northeast of Brazil. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(2):144-148.

Key words: Multiple myeloma; hematopoietic stem cell transplantation; treatment.

Referências Bibliográficas

1. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. *Lancet*.2004;363:875-87.
2. Bensinger WI, Rowley SD, Demirer T, et al. High-dose therapy followed by autologous hematopoietic stem-cell infusion for patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 1996;14:1447-56.
3. Oken MM. Multiple myeloma. *Med Clin North Am*. 1984;68:757-87.
4. Tricot G, Vesole DH, Jagannath S, et al. Graft-versus-myeloma effect: proof of principle. *Blood*. 1996;87:1196-98.
5. Verdonck LF, Lokhorst HM, Dekker AW, et al. Graft-versus-myeloma effect in two cases. *Lancet*. 1996;347:800-1.
6. Aschan J, Lonnqvist B, Ringden O, et al. Graft-versus-myeloma effect. *Lancet*. 1996 Aug 3;348(9023):346.
7. Bird JM, Russell NH, Samson D. Minimal residual disease after bone marrow transplantation for multiple myeloma: evidence for cure in long-term survivors. *Bone Marrow Transplant*. 1993;12:651-4.
8. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *N Engl Med J* 2004; 351:1860-73.
9. McElwain TJ, Powles RL. High-dose intravenous melphalan for plasma-cell leukaemia and myeloma. *Lancet*. 1983;2:822-4.
10. Barlogie B, Alexanian R, Dicke KA, et al. High-dose chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for resistant multiple myeloma. *Blood*. 1987;70:869-72.
11. Phillips GL, Shepherd JD, Barnett MJ, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and melphalan conditioning for autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancy. *J Clin Oncol*. 1991;9:1880-8.
12. Dimopoulos MA, Alexanian R, Przepiorka D, et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide: a new preparative regimen for autologous marrow or blood stem cell transplantation in high-risk multiple myeloma. *Blood*. 1993;82:2324-8.

13. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *N Engl J Med.* 1996;335:91-7.
14. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, *et al.* High-dose therapy in multiple myeloma: an updated analysis of the IFM 90 protocol. *Blood.* 1997;90:1858
15. Harousseau JL, Milpied N, Laporte JP, *et al.* Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma. *Blood.* 1992;79:2827-33.
16. Barlogie B, Jagannath S, Vesole, DH, *et al.* Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 1997;89:789-93.
17. Attal M, Payen C, Facon T, *et al.* Single versus double transplant in myeloma: a randomized trial of the "inter groupe francais du myelome" (IFM). *Blood* 1997;90:1859.
18. Schiller G, Vescio R, Freytes C, *et al.* Transplantation of CD34+ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood.* 1995;86:390-7.
19. Bensinger WI. Should we purge. *Bone Marrow Transplant.* 1998;1:113-5.
20. Fermand JP, Brouet JC. Marrow transplantation for myeloma. *Annu Rev Med.* 1995;46:299-307.
21. Gahrton G, Tura S, Ljungman P, *et al.* Prognostic factors in allogeneic bone marrow transplantation for multiple myeloma. *J Clin Oncol.* 1995;13:1312-22.
22. Seiden MV, Schlossman R, Andersen J, *et al.* Monoclonal antibody purged bone marrow transplantation therapy for multiple myeloma. *Leuk Lymphoma.* 1995;17:87-93.
23. Couban S, Stewart AK, Loach D, *et al.* Autologous and allogeneic transplantation for multiple myeloma at a single centre. *Bone Marrow Transplant* 1997;19:783-9.
24. Bjorkstrand B, Ljungman P, Svensson H, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation versus autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a retrospective case-matched study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood.* 1996;88:4711-18.
25. Hari P, Pasquini MC, Vesole DH. Cure of multiple myeloma - more hope, less reality. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37:1-18.
26. Krumar S, Lacy MQ, Dispenzieri A, Rajukumar SV, Fonseca R, Geyer S, *et al.* High dose therapy and autologous stem cell transplantation for multiple myeloma poorly responsive to initial therapy. *Bone Marrow Transplant* 2004;34:161-7.
27. Rajkumar SV, Fonseca R, Dispenzieri A, Lacy MQ, Witzig TE, Lust JA, *et al.* Effect of complete response on outcome following autologous stem cell transplantation for myeloma. *Bone Marrow Transplantation* 2000;26:979-83.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 22/04/2006

Aceito após modificações: 13/03/2007