

Artigo / Article

Transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas em leucemias agudas: a experiência de dez anos do Hospital das Clínicas da UFMG

Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in acute leukemia: ten years of experience in the Hospital das Clínicas – UFMG

Rosana M. Lamego¹

Nelma C. D. Clementino²

Ângela L. B. Costa³

Marçal J. M. Oliveira³

Henrique Bittencourt⁴

As leucemias agudas são doenças com alta morbimortalidade para as quais o transplante alogênico de medula óssea é uma opção terapêutica eficaz. Neste artigo, relatamos a experiência de um centro brasileiro com pacientes apresentando leucemia aguda que receberam um enxerto de medula óssea ou células-tronco periféricas de um doador familiar HLA idêntico no período de julho de 1995 a dezembro de 2005. Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo, analisando dados de 125 pacientes com mediana de idade de 28,7 anos. Oitenta e um pacientes (64,8%) apresentavam leucemia mieloide aguda; 38 (30,4%), leucemia linfóide aguda; e seis (4,8%), leucemia bifenotípica. Trinta e dois pacientes encontravam-se em primeira remissão completa, 23 em segunda remissão e 70 com doença avançada (refratários, recidivados ou além da segunda remissão). A sobrevida global estimada em 10 anos foi de 22,9%. Em relação à situação clínica do paciente no momento do transplante, a sobrevida global em dez anos foi de 56,3% para pacientes em primeira remissão, 38% para os pacientes em segunda remissão, e 3,7% para os pacientes com doença avançada. Considerando-se os pacientes transplantados em primeira e segunda remissão, a evolução foi semelhante aos dados disponíveis na literatura. Entretanto, os resultados dos pacientes transplantados em fase avançada foram ruins, devendo-se discutir o papel do transplante para este grupo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(2):108-115.

Palavras-chave: Leucemia; transplante de medula óssea.

Introdução

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoético que, apesar da sua rápida evolução, são potencialmente curáveis. A quimioterapia, base do tratamento, muitas vezes é incapaz de controlar a doença a longo prazo. O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH)

alogênico é uma modalidade terapêutica eficaz na consolidação da remissão das leucemias agudas. Entretanto, o TCTH alogênico apresenta alta morbimortalidade. A mortalidade relacionada a ele em cinco anos encontra-se entre 24% e 34%.^{1,2} Os pacientes podem, ainda, apresentar complicações a longo prazo, destacando-se a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica, responsável muitas vezes por

¹Médica hematologista do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG – Belo Horizonte-MG.

²Médica hematologista. Professora Associada do Depto. de Propedêutica Complementar da UFMG – Belo Horizonte-MG.

³Aluno do Curso de medicina da UFMG – Belo Horizonte-MG.

⁴Médico hematologista. Professor do Depto. de Clínica Médica da UFMG e coordenador do Serviço de Transplante de Medula Óssea do HC da UFMG – Belo Horizonte-MG.

Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Faculdade de Medicina da UFMG - Belo Horizonte, MG

Correspondência: Rosana Morais Lamego

Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG

Av. Alfredo Balena, 190

30130-100 – Belo Horizonte-MG – Brasil

Tel: (55 31) 3409-9490

E-mail: rosanalamego@gmail.com

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000040

piora significativa na qualidade de vida. A decisão de se encaminhar um paciente para TCTH alogênico baseia-se hoje nas características da doença, principalmente na citogenética da medula óssea ao diagnóstico.³⁻⁵ Dessa maneira, pode ser oferecida a melhor terapia para os pacientes com alto risco de recidiva, evitando a intensificação desnecessária do tratamento em pacientes com bom prognóstico. Por outro lado, pacientes com doença refratária à indução encontram no TCTH alogênico a única possibilidade de cura.

As publicações nacionais sobre TCTH alogênico são escassas.^{6,7} O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) é um serviço de referência para o tratamento de leucemias agudas e realização de TCTH alogênico em Minas Gerais. A necessidade de se conhecer o perfil e a evolução dos pacientes encaminhados para o HC-UFGM motivou a realização deste estudo.

Casística e Método

Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo com todos os pacientes transplantados com o diagnóstico de leucemia aguda – mieloide, linfóide ou bifenotípica – que receberam um transplante de células-tronco hematopoéticas não manipulado de um doador familiar HLA idêntico na Unidade de Transplante de Medula Óssea do HC-UFGM entre julho/1995 e dezembro/2005.

As variáveis avaliadas estão resumidas na Tabela 1. As características da leucemia aguda analisadas foram: tipo de leucemia (linfóide, mieloide ou bifenotípica); classificação FAB (Franco-Americano-Britânica) para leucemia mieloide aguda (LMA); imunofenótipo (B *versus* T) para leucemia linfóide aguda (LLA); leucemia primária *versus* secundária. Os pacientes foram divididos em três grupos prognósticos conforme a citogenética da medula óssea: favorável, intermediário e desfavorável.^{4,8} Quanto à situação da doença no momento do transplante, os pacientes foram agrupados da

seguinte forma: primeira remissão, segunda remissão e pacientes com doença avançada (em recidiva, refratária ou terceira ou mais remissão).

Os desfechos estudados foram: sobrevida global, recidiva, mortalidade relacionada ao transplante, recuperação de neutrófilos (considerado o primeiro de três dias com contagem de neutrófilos acima de $0,5 \times 10^9/l$), recuperação de plaquetas (considerado o primeiro de sete dias com contagem de plaquetas acima de $50 \times 10^9/l$, sem transfusão durante todo o período), DECH aguda e DECH crônica (avaliada nos pacientes vivos no dia +100 de acompanhamento).

Os dados foram coletados até o dia 31/07/07. Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui quadrado. Para os fatores prognósticos influenciando a recuperação de neutrófilos e plaquetas, o tempo de ocorrência de DECH aguda e crônica, o tempo para mortalidade relacionada ao transplante e o tempo para recidiva, foi utilizada análise univariada comparando-se as curvas de incidência cumulativa com o teste de Fine e Gray. Para a análise de sobrevida global foi utilizada a estimativa de Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank. Todas as variáveis com um p menor ou igual a 0,20 foram incluídas em um modelo multivariado de regressão de Cox. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e um p menor ou igual a 0,05 foi considerado como de significância estatística. A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS 13.0 e S-PLUS.

Resultados

Dados demográficos

Foram transplantados 125 pacientes portadores de leucemia aguda com doador familiar HLA idêntico no período de julho/1995 a dezembro/2005. A mediana de idade foi de 28,7 anos e 52% deles eram do sexo masculino. Apenas 61 (48,8%) pacientes apresentavam dados referentes à citogenética ao diagnóstico. De acordo com a citogenética destes

Tabela 1. Variáveis analisadas em relação ao receptor, doador e dados do transplante

Variáveis		
Receptor	Doador	Transplante
Idade	Idade	Hemograma ao TCTH alo
Sexo	Sexo	Tipo de enxerto
Grupo sanguíneo do sistema ABO	Incompatibilidade sexo doador/ receptor	Número de células nucleadas infundidas
Sorologia para CMV	Grupo sanguíneo do sistema ABO	Regime de condicionamento
Características da leucemia	Incompatibilidade maior do sistema ABO	Regime de imunossupressão
Hemograma ao diagnóstico	Sorologia para CMV	
Cariótipo ao diagnóstico		
Número de ciclos para RC		
Doença extramedular		
Intervalo entre diagnóstico e TCTH alo		
Situação clínica da leucemia		
Duração da 1ª RC		
Intervalo entre QT e TCTH alo		

CMV = citomegalovírus; RC = remissão completa; TCTH alo = transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico; QT = quimioterapia

Tabela 2. Características dos 125 pacientes analisados e de suas doenças de base

Características	Mediana (intervalo) N (%)
Receptor	
Idade, anos	28,7 (5 - 56)
Sexo masculino	65 (52 %)
Sorologia para citomegalovírus positiva	106 (83,2%)
Doença de base	
Leucemia mieloide aguda	81 (64,8%)
M2	32 (39,5%)
Outros subtipos FAB	39 (48,2%)
Ausência de dados	10 (12,3%)
Leucemia linfóide aguda	38 (30,4%)
T	15 (39,5%)
B	9 (23,7%)
Ausência de dados	14 (36,8%)
Leucemia bifenotípica	6 (4,8%)
Leucemia Secundária	9 (7,2%)
Cariótipo de medula óssea ao diagnóstico	61 (48,8%)
Cariótipo normal	31 (24,8%)
Cariótipo alterado	30 (24%)
Cariótipo complexo	8
t(8;21)	5
t(9;22)	4
t(15;17)	2
outras alterações	11
Situação clínica da leucemia no momento do transplante	
1ª remissão	32 (25,6%)
2ª remissão	23 (18,4%)
doença avançada	70 (56%)
além de 2ª remissão	3 (2,4%)
recidiva	48 (38,4%)
refratário à quimioterapia	18 (14,4%)
sem tratamento prévio	1 (0,8%)
Doadores	
Idade, anos	28 (3-65)
Sexo masculino	77 (61,6%)
Doador feminino / receptor masculino	25 (20%)
Incompatibilidade ABO maior	19 (15,2%)

¹ Outras alterações foram: +8, del(11q), hiperdiploidia, t(3;3), t(2;9), t(6;11), del(10), inv(13), t(6q,11p,22q), +X, psu dic (9;9), sendo uma em cada um dos 11 pacientes

pacientes, 22 (36%) eram de prognóstico desfavorável, 32 (52,5%) intermediário e sete (11,5%) de bom prognóstico.

No momento do transplante, as medianas de leucócitos e plaquetas eram $4 \times 10^9/l$ e $120 \times 10^9/l$, respectivamente. Trinta e dois pacientes (25,6%) estavam em primeira remissão, 23 (18,4%) em segunda remissão e 70 (56%) com doença avançada.

Oitenta e seis (68,8%) pacientes receberam condicionamento utilizando bussulfano e ciclofosfamida (Bu-Cy). Em relação à fonte de células empregada, 108 (86,4%) pacientes receberam células-tronco periféricas (CTP). A profilaxia para a DECH incluiu a combinação de ciclosporina e metotrexato em 114 (91,2%) pacientes.

As características dos pacientes e dos doadores estão resumidas na Tabela 2.

Desfechos

As variáveis que apresentaram p menor ou igual a 0,20 em relação a cada um dos desfechos estudados foram incluídas em análise multivariada e estão descritas na Tabela 3.

A mediana para recuperação de neutrófilos foi de 15,5 dias. A incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos no dia +60 foi de 90,4 %. Na análise univariada, observou-se recuperação mais rápida dos neutrófilos com o uso de CTP ($p=0,001$), assim como na análise multivariada (HR: 4,28; IC95%: 1,95-9,42; $p<0,001$ – Tabela 4). Por outro lado, condicionamento com Bu-Cy associou-se com recuperação mais lenta dos neutrófilos (HR: 0,64; IC95%: 0,41-0,99; $p=0,05$ – Tabela 4)

A mediana para recuperação de plaquetas foi de 14 dias. A incidência cumulativa de recuperação de plaquetas no D+100 foi de 74,2%. Na análise multivariada, nenhuma variável influenciou a recuperação das plaquetas.

Sessenta pacientes apresentaram DECH aguda (graus I-IV) com incidência cumulativa de 47,2% no D+100. Na análise univariada, observou-se maior incidência de DECH aguda I-IV em pacientes que receberam CTP em comparação à infusão de medula óssea (MO) ($p=0,008$), bem como naqueles com doador masculino ($p=0,05$). Em análise multivariada, apenas o uso de CTP correlacionou-se com maior incidência de DECH I-IV (HR: 3,83; IC95%: 1,11-13,25; $p=0,03$ – Tabela 4).

As incidências cumulativas de DECH graus II a IV e graus III e IV foram 35,2% e 23,2%, respectivamente. Para a DECH aguda graus II a IV, a única variável que influenciou o resultado, tanto na análise univariada ($p=0,05$) como na multivariada (HR: 0,52; IC95%: 0,28-0,98; $p=0,04$ – Tabela 4), foi o regime de condicionamento, sendo encontrada menor incidência de DECH nos casos que utilizaram Bu-Cy. Já em relação à DECH aguda graus III e IV, nenhuma variável influenciou sua incidência na análise univariada ou multivariada.

Vinte e nove pacientes apresentaram DECH crônica, sendo a incidência cumulativa em dez anos igual a 34,5%. As variáveis que influenciaram a DECH crônica na análise univariada, reduzindo sua incidência, foram: idade do doador < 18 anos ($p=0,05$), utilização de MO ($p=0,02$) e doença avançada no transplante ($p=0,001$). Nenhuma variável influenciou a incidência de DECH crônica em análise multivariada.

Quarenta e sete pacientes foram a óbito por causas relacionadas ao transplante. A incidência cumulativa de morte relacionada ao transplante (MRT) em um ano foi de 37,6%. A

Tabela 3. Variáveis incluídas em análise multivariada

Desfechos	Variáveis
Recuperação de neutrófilos	Receptor masculino com doador feminino, Bu-Cy, enxerto, mediana do número de células infundidas
Recuperação de plaquetas	Idade do receptor \leq 18 anos, sorologia para CMV do receptor positiva, tipo de leucemia, Bu-Cy
DECH aguda graus I-IV	Idade do receptor \leq 18 anos, idade do doador \leq 18 anos, sexo do doador, receptor masculino com doador feminino, Bu-Cy, enxerto
DECH aguda graus II-IV	Sorologia do receptor para CMV positiva, Bu-Cy, enxerto, imunossupressão
DECH crônica	Idade do doador \leq 18 anos, sexo do doador, incompatibilidade ABO maior, situação da leucemia ao transplante, enxerto, imunossupressão
Recidiva	Idade do receptor \leq 18 anos, sexo do receptor, idade do doador \leq 18 anos, incompatibilidade ABO maior, situação da leucemia ao transplante, tipo de leucemia, imunossupressão, enxerto, mediana do número de células infundidas
Mortalidade relacionada ao transplante	Idade do receptor \leq 18 anos, sorologia para CMV do receptor positiva, idade do doador \leq 18 anos, tipo de leucemia, Bu-Cy, enxerto, imunossupressão
Sobrevida livre de eventos	Incompatibilidade ABO maior, situação clínica da leucemia ao TMO, Bu-Cy
Sobrevida global	Idade do receptor \leq 18 anos, incompatibilidade ABO maior, situação clínica da leucemia ao TMO, Bu-Cy

Bu-Cy - esquema de condicionamento utilizando bussulfano e ciclofosfamida; CMV - citomegalovírus; DECH - doença do enxerto contra o hospedeiro; TMO - transplante de medula óssea

Tabela 4. Análise multivariada: desfechos e respectivas variáveis com significância estatística

Desfechos e variáveis	Hazard Ratio	Intervalo de Confiança (95%)	Valor de p
Recuperação de neutrófilos			
Bu-Cy	0,64	0,41-0,99	0,05
CTP	4,28	1,95-9,42	<0,001
agDECH graus I-IV			
CTP	3,83	1,11-13,25	0,03
agDECH graus II-IV			
Bu-Cy	0,52	0,28-0,98	0,04
Mortalidade relacionada ao transplante			
Idade do receptor TMO > 18 anos	5,13	1,34-19,60	0,02
Recidiva			
Sexo masculino do receptor	2,01	1,02-3,94	0,04
Situação da leucemia ao transplante	3,15	1,84-5,40	<0,001
Sobrevida livre de eventos			
Situação da leucemia ao transplante	1,77	1,33-2,34	<0,001
Sobrevida global			
Situação da leucemia ao transplante	1,91	1,41-2,57	<0,001
Incompatibilidade ABO maior	1,77	1,05-3,01	0,03

agDECH= doença do enxerto-contra-o- hospedeiro aguda; BuCy= esquema de condicionamento utilizando bussulfano associado a ciclofosfamida; CTP= células-tronco periféricas

principal causa de MRT foi a DECH aguda (n=16). Na análise multivariada, apenas idade do receptor no momento do transplante > 18 anos influenciou a mortalidade (HR: 5,13; IC95%: 1,34-19,60; p=0,02 – Tabela 4).

Quarenta e oito pacientes recidivaram após o transplante (43 com recidiva medular exclusiva). A mediana de tempo do transplante até a recidiva foi de 128 dias. A incidência

cumulativa de recidiva foi de 40,3% em 10 anos. Foram fatores que aumentaram a incidência de recidiva na análise univariada: idade do doador \leq 18 anos (p=0,005), utilização de MO (p=0,002), idade do receptor \leq 18 anos (p=0,001), paciente masculino (p=0,05), leucemia aguda em estágio avançado no transplante (p=0,001) e leucemia bifenotípica (p=0,02). Em análise multivariada, o sexo masculino do receptor (HR:2,01; IC 95%:1,02-3,94; p=0,04) e a situação clínica da doença ao transplante (HR: 3,15; IC95%: 1,84-5,40; p<0,001) influenciaram a recidiva (Tabela 4).

Trinta e três pacientes (26,4%) encontravam-se vivos em 31/07/2007. A sobrevida global estimada em 10 anos foi de 22,9% (Figura 1). Noventa e dois pacientes evoluíram com óbito, sendo óbito por recidiva em 45 pacientes e complicações associadas ao transplante em 47 casos.

As seguintes variáveis associaram-se à redução da sobrevida global na análise univariada e multivariada: leucemia em estágio avançado no transplante (p<0,001 em análise univariada; HR: 1,91; IC95%: 1,41-2,57; p<0,001 em análise multivariada) e incompatibilidade ABO maior (p=0,03 em análise univariada; HR: 1,77; IC95%: 1,05-3,01; p=0,03 para análise multivariada – Tabela 4).

A sobrevida estimada em dez anos foi de 56,3% para pacientes em primeira remissão; 38% para os pacientes em segunda remissão e 3,7% para os demais pacientes (Figura 2).

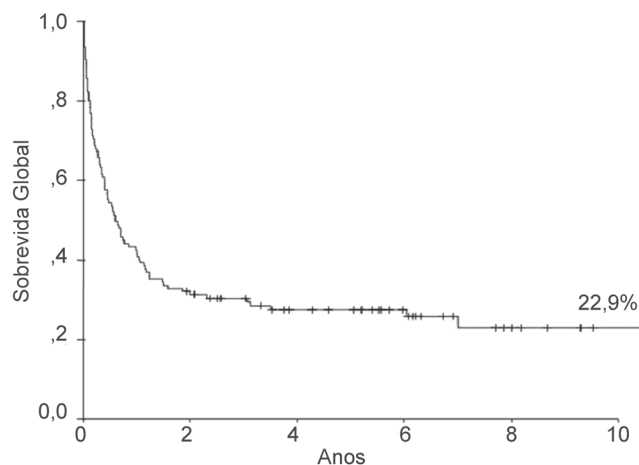


Figura 1. Sobrevida global em 10 anos

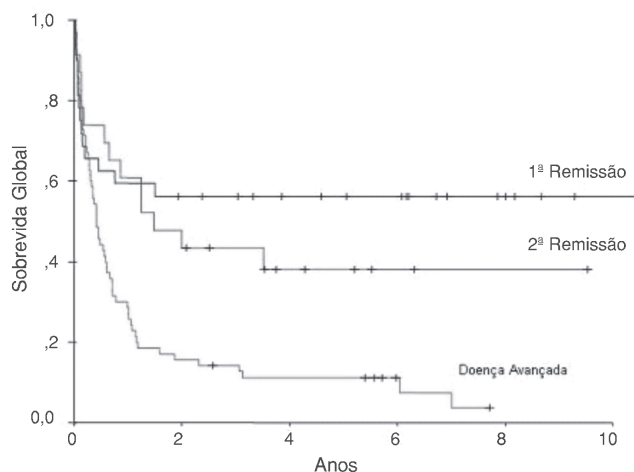


Figura 2. Sobrevida global em 10 anos de acordo com a situação clínica do paciente no momento do transplante

Discussão

Um dos grandes desafios no tratamento das leucemias agudas é evitar a recidiva. Com esse objetivo, muitos pacientes com leucemia aguda têm sido encaminhados para transplante alogênico, sendo hoje a principal indicação para sua realização.⁹

Existem poucos estudos brasileiros relatando a evolução dos pacientes com leucemia aguda submetidos a TCTH alogênico. Dois estudos retrospectivos foram publicados recentemente. No primeiro⁶ foram avaliados 731 pacientes portadores de leucemia mieloide aguda (LMA), sendo 205 submetidos a transplante autólogo e o restante a transplante alogênico. A mediana de sobrevida foi maior nos pacientes submetidos a transplante autólogo (1.035 *versus* 466 dias), mas os grupos eram heterogêneos. O grupo do transplante alogênico apresentava um número maior de pacientes com

doença avançada (60%) em relação àqueles submetidos a transplante autólogo. O segundo artigo⁷ incluiu pacientes com leucemia linfóide aguda (LLA) transplantados em 15 centros. Foram analisados 405 transplantes (379 alogênicos e 26 autólogos). A sobrevida dos pacientes submetidos ao TCTH alogênico foi de 25% em 15 anos. Os fatores que influenciaram favoravelmente a sobrevida foram: transplante em primeira remissão completa e utilização de sangue de cordão umbilical.

O objetivo do nosso estudo foi contribuir para se conhecer o perfil do paciente que é encaminhado para o serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFGM e sua evolução após o procedimento. Esse conhecimento permite o desenvolvimento de estratégias para melhorar a qualidade do atendimento, através da identificação dos potenciais fatores prognósticos locais.

A maior parte dos dados demográficos deste estudo assemelha-se aos encontrados na literatura.^{2,3,10-13} Aproximadamente metade dos pacientes não apresentava citogenética ao diagnóstico disponível, provavelmente pela impossibilidade de realizá-lo no serviço de origem. A indicação da realização do TCTH alogênico, principalmente para pacientes em primeira remissão, apóia-se em fatores prognósticos, dos quais a citogenética é o mais importante.^{3,4,8} A ausência dessa informação dificulta a indicação do TCTH alogênico em primeira remissão e contribui para que os pacientes sejam encaminhados em estágios de doença mais avançados.

Um grande número de pacientes foi transplantado com doença avançada. Estudo brasileiro analisando dados de 16 centros mostrou que, no momento do transplante, 36% dos pacientes com LMA e 31% dos pacientes com LLA apresentavam doença em fase avançada.⁷ Outro estudo, avaliando 182 pacientes com LLA transplantados entre 1990 e 1997 em Seattle, já mostrou um número maior de pacientes com doença avançada: 52% dos pacientes foram transplantados recidivados.² De maneira geral, os grandes ensaios clínicos descritos na literatura apresentam um grupo selecionado de pacientes, com número restrito de doença avançada, sendo o encaminhamento para o transplante realizado precocemente.¹⁴⁻¹⁷

As medianas de recuperação de neutrófilos e plaquetas foram comparáveis às descritas na literatura, considerando-se o grande número de pacientes que utilizou CTP como fonte de células. Como relatado em vários estudos,^{14,15,17,18} a fonte de células influenciou a recuperação dos neutrófilos, sendo a recuperação mais rápida com o uso de CTP.

A incidência de DECH aguda encontra-se entre 35% e 59% em pacientes submetidos ao TCTH alogênico com doador aparentado segundo dados da literatura.^{1,7,14,17,19} Os dados encontrados neste estudo foram semelhantes, tendo o uso de CTP aumentado a incidência da DECH aguda graus I a IV, sem entretanto influenciar as formas graves. Há controvérsias a respeito do impacto da fonte de células no

desenvolvimento da DECH aguda. Schmitz *et al.* relataram incidência de DECH aguda significativamente maior com a utilização da CTP.²⁰ Duas metanálises realizadas com um grande número de pacientes confirmaram esse resultado.^{18,21} Outros estudos, porém, não mostraram influência da fonte de células utilizada na incidência de DECH aguda.^{14,15,17}

A incidência de DECH crônica oscila entre 30% e 50% na maioria dos estudos,^{16,18,22,23} sendo maior quando se utiliza CTP como fonte de células. Em nosso estudo, encontramos incidência de 34,5% em dez anos. Embora a análise univariada tenha mostrado associação entre DECH crônica e uso de CTP, esse dado não foi confirmado em análise multivariada. O pequeno número de pacientes que utilizou MO, a elevada taxa de recidiva e o grande número de óbitos podem justificar tal achado.

A incidência cumulativa de óbito por causas relacionadas ao transplante nesse estudo (37,6% em um ano) foi maior que a descrita na literatura (24% a 34% em cinco anos).^{1,2} A DECH aguda foi a principal causa de mortalidade relacionada ao tratamento. Estudo brasileiro em pacientes transplantados por LMA mostrou a DECH responsável por apenas 7,5% dos óbitos.⁶ Deve-se ressaltar que, neste trabalho, a DECH aguda foi considerada como causa de óbito mesmo que o evento final tenha sido uma complicação infecciosa. As formas mais graves da DECH aguda (graus III e IV) foram encontradas numa parcela significativa de pacientes (23,2% no presente estudo *versus* 6% a 19% em outros estudos).^{1,14,17,18,24} O fato do estudo ser retrospectivo deve ser considerado, podendo ter dificultado a correta classificação da DECH aguda.

A recidiva tem sido o principal problema no tratamento das leucemias agudas a longo prazo,^{2,7,24} mantendo taxas constantes ao longo do tempo.^{1,2} Neste estudo, a incidência cumulativa de recidiva em dez anos foi de 40,3%, aumentando significativamente em pacientes transplantados com leucemia avançada. A situação clínica da doença no momento do transplante é, sabidamente, o fator de risco mais importante para recidiva.^{1,2,14}

A sobrevida global encontrada assemelhou-se a alguns estudos brasileiros,^{25,26} mas foi inferior à descrita na literatura (40% a 55%).^{1,14} Entretanto, na maioria dos estudos, apenas um número pequeno de pacientes apresenta doença avançada no momento do transplante. Ao se incluir uma proporção maior de pacientes com doença avançada, a sobrevida observada torna-se significativamente menor, como demonstrado em estudo realizado por Doney *et al.*,² que encontrou uma sobrevida livre de doença de 21% em cinco anos. Estratificando a sobrevida pela situação clínica da doença no momento do TCTH alogênico, encontramos dados semelhantes aos de outros estudos. Os pacientes transplantados em primeira remissão apresentaram sobrevida global em dez anos de 56,3% *versus* 46% a 59% em relatos da literatura.^{1,12,24,27} Em relação aos pacientes em segunda remissão no momento do TCTH alogênico, a

sobrevida global encontrada (38%) também foi semelhante à descrita na literatura (32% a 36%).^{1,28} Os pacientes com doença avançada apresentaram sobrevida global muito ruim (3,7%). A heterogeneidade dos pacientes com doença avançada incluídos nos diversos estudos dificulta sua comparação, com sobrevida em cinco anos oscilando entre <10%²⁹ a 23%³⁰ dependendo das características da população estudada.

A revisão da casuística do programa de transplante alogênico de células-tronco hematopoéticas permite identificar dificuldades específicas de cada serviço, propiciando assim intervenções no sentido de melhorar a qualidade do atendimento. Duas abordagens poderiam ser realizadas na tentativa de melhorar nossos resultados. A primeira delas seria selecionar melhor os pacientes com doença avançada que são encaminhados para transplante. Possivelmente, apenas um subgrupo desses pacientes se beneficia do procedimento. Outro dado observado é a maior mortalidade relacionada ao procedimento em nosso serviço, sendo a DECH aguda responsável por um terço desses óbitos. Nesse sentido, pode-se tentar modificar a profilaxia da DECH nos grupos de maior risco, além de avaliar melhor o uso de CTP como fonte de células e estudar o emprego de outros condicionamentos.

Abstract

Acute leukemias are a group of diseases with high morbimortality. Allogeneic bone marrow transplantation is an efficacious therapeutic option for their treatment. We report the experience of a Brazilian center in respect to acute leukemia patients who received a bone marrow or peripheral blood allograft from a HLA-matched sibling from July 1995 to December 2005. Data were retrospectively collected. The median age of the 125 patients included in the study was 28.7 years. Eighty-one patients presented with acute myeloid leukemia, 38 with acute lymphocytic leukemia and six patients with biphenotypic leukemia. Thirty-two patients were in first complete remission, while 23 were in second remission and 70 were transplanted in an advanced disease stage (refractory, relapsed, or beyond second remission). Overall expected survival at 10 years was 22.9%; the expected survival was 56.3%, 38%, and 3.7% for patients in first remission, second remission and for patients with advanced disease, respectively. In conclusion, the evolution of patients transplanted in first or second remission was similar to other published studies. On the contrary, patients with advanced disease showed a dismal prognosis. The role of allogeneic transplantation in this group of patients should be further discussed. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(2):108-115.

Key words: Leukemia; bone marrow transplantation.

Referências Bibliográficas

- Greinix H, Nachbaur D, Krieger O, Eibl M, Knobl P, Kalhs P, *et al.* Factors affecting long-term outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia: a retrospective study of 172 adult patients reported to the Austrian Stem Cell Transplantation Registry. *Br J Haematol.* 2002;117(4):914-23.
- Doney K, Hagglund H, Leisenring W, Chauncey T, Appelbaum FR, Storb R. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(7):472-81.
- Ferrant A, Labopin M, Frassoni F, Prentice HG, Cahn J, Blaise D, *et al.* Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. *Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT).* *Blood.* 1997; 90(8):2931-8.
- Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M, *et al.* Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood.* 2007;109(8):3189-97.
- Lee S, Kim DW, Kim YJ, Park YH, Min CK, Lee JW, *et al.* Influence of karyotype on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adults with precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia in first or second remission. *Br J Haematol.* 2002;117(1):109-18.
- Hamerschlak N, Barton D, Paquini R, Sarquis YN, Ferreira E, Moreira FR, *et al.* Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mieloide aguda com o transplante de medula óssea - A experiência brasileira. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28(1):11-8.
- Souza AS, Hamerschlak N, Zanichelli MA, Vigorito AC. Experiência brasileira com o transplante de medula óssea em leucemias agudas. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29(Supl.1):28-32.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil KS, Mohamed A, *et al.* Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood.* 2000;96(13):4075-83.
- Gratwohl A, Baldomero H, Schwendener A, Gratwohl M, Apperley J, Niederwieser D, *et al.* Predictability of hematopoietic stem cell transplantation rates. *Haematologica.* 2007;92(12):1679-86.
- Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C, Parody R, Hernández-Rivas JM, Moreno MJ, *et al.* Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica.* 2005;90(10):1346-56.
- Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, *et al.* Results of a HOVON/SAKK donor versus non-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood.* 2007;109(9):3658-66.
- Suciu S, Mandelli F, Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, *et al.* Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood.* 2003;102(4):1232-40.
- Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, *et al.* The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol.* 2002; 118(2):385-400.
- Ringdén O, Labopin M, Bacigalupo A, Arcese W, Schaefer UW, Willemze R, *et al.* Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4655-64.
- Couban S, Simpson DR, Barnett MJ, Bredeson C, Hubesch L, Howson-Jan K, *et al.* A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood.* 2002; 100(5):1525-31.
- Carlens S, Ringdén O, Remberger M, Lönnqvist B, Hägglund H, Klaesson S, *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplant.* 1998;22(8):755-61.
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM, Chapuis B, Chopra R, Cornelissen JJ, *et al.* Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood.* 2000;95(12):3702-5.
- Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22):5074-87.
- Hahn T, McCarthy PL Jr, Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H, *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J Clin Oncol.* 2008;26(35):5728-34.
- Schmitz N, Beksac M, Hasenclever D, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, *et al.* Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood.* 2002;100(3):761-7.
- Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2001;19(16):3685-91.
- Wagner JL, Seidel K, Boeckh M, Storb R. De novo chronic graft-versus-host disease in marrow graft recipients given methotrexate and cyclosporine: risk factors and survival. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000;6(6):633-9.
- Remberger M, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Hentschke P, Ljungman P, *et al.* Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2002;8(12):674-82.
- Rocha V, Labopin M, Gluckman E, Powles R, Arcese W, Bacigalupo A, *et al.* Relevance of bone marrow cell dose on allogeneic transplantation outcomes for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: results of a European survey. *J Clin Oncol.* 2002;20(21):4324-30.
- Ruiz J, Medeiros CR, Neto JZ, Pasquini R, Bitencourt MA, Bonfim CMS, *et al.* Transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em leucemia linfóide aguda (LLA): Resultados da UFPR. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2006;28 Suppl 1:58.
- Melo LMMP, Sobrinho J, Neto OD, Ovigli D, Oliveira M, Rodrigues M, *et al.* Transplante de células-tronco em LLA: experiência do HIAE. *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2007;29 Suppl 2:21-2.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, de Witte T, Labar B, Resegotti L, *et al.* Autologous or allogeneic bone marrow transplantation

- compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med.* 1995;332(4):217-23.
28. Chantry AD, Snowden JA, Craddock C, Peggs K, Roddie C, Craig JI, *et al.* Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2006;12(12):1310-17.
 29. Grigg AP, Szer J, Beresford J, Dodds A, Bradstock K, Durrant S, *et al.* Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia. *Br J Haematol.* 1999;107(2):409-18.
 30. Fielding AK, Richards SM, Chopra R, Lazarus HM, Litzow MR, Buck G, *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109(3):944-50.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 12/07/2009
Aceito: 31/08/2009