

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VALIDAÇÃO DO ESCORE DE RISCO DO EBMT (EUROPEAN GROUP FOR BLOOD
AND MARROW TRANSPLANTATION) NA POPULAÇÃO DE PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

BEATRIZ STELA GOMES DE SOUZA PITOMBEIRA ARAUJO

Porto Alegre
2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**VALIDAÇÃO DO ESCORE DE RISCO DO EBMT (EUROPEAN GROUP FOR BLOOD
AND MARROW TRANSPLANTATION) NA POPULAÇÃO DE PACIENTES
SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTICAS NO
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**

BEATRIZ STELA GOMES DE SOUZA PITOMBEIRA ARAUJO

Orientadora: Prof. Dra. Lúcia Mariano da Rocha
Silla

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Medicina: Ciências Médicas,
UFRGS, como requisito para obtenção do título
de Mestre

Porto Alegre
2012

CIP - Catalogação na Publicação

Gomes de Souza Pitombeira Araujo, Beatriz Stela
VALIDAÇÃO DO ESCORE DE RISCO DO EBMT (EUROPEAN
GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION) NA
POPULAÇÃO DE PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE
CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOÉTIAS NO HOSPITAL DE CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE / Beatriz Stela Gomes de Souza
Pitombeira Araujo. -- 2012.
97 f.

Orientadora: Lúcia Mariano da Rocha Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2012.

1. EBMT. 2. TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO
ALOGÊNICO. 3. ESCORE DE RISCO. I. Mariano da Rocha
Silla, Lúcia, orient. II. Título.

Dedicatória

Aos meus pais, pela minha formação pessoal e profissional, pelo valor ao estudo que sempre me passaram e pelo estímulo que me foi dado ao longo destes anos.

Aos meus irmãos, pelo apoio e entusiasmo em todas estas minhas etapas.

Ao meu esposo, por mostrar que sempre é possível.

A minha felicidade neste momento também é de cada um deles.

Agradecimentos

Ao Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do HCPA, minha segunda casa por 3 anos, onde fiz grandes amigos e recebi ensinamentos e estímulo para iniciar e concluir esta etapa.

À Dra Alessandra Paz e ao Dr. Gustavo Fischer, que me iniciaram no estudo do transplante de medula óssea alogênico e que participam diariamente da vida que aqui transformamos em dados.

À Daniela, que paciente e atenciosamente transformou em dados as vidas que cuidamos.

À Tia Helena, que com sua serenidade e discernimento, é o meu modelo de como ser médica.

À Dra Lúcia Silla, que é muito mais que minha orientadora. Agradeço pela grande professora que ela tem sido, assim como pela amizade, disponibilidade e carinho dispensados em todos estes dias de convivência.

Ao Chico, pela companhia incondicional.

Saber não é suficiente, temos que aplicar. Ter vontade não é suficiente, temos que implementá-la.
(Goethe)

Resumo

INTRODUÇÃO: O Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico é uma modalidade de tratamento com capacidade de curar várias doenças hematológicas benignas e malignas. Os progressos nesta área aumentaram o número e melhoraram os desfechos dos procedimentos realizados, porém sua morbimortalidade permanece elevada. Em 2009, o escore de risco do EBMT foi validado como um método simples para prever, com dados pré-transplante, os desfechos de um paciente após o TCTH alogênico. **OBJETIVOS:** O objetivo deste estudo foi validar a aplicabilidade do escore de risco do EBMT em pacientes brasileiros do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), submetidos a TCTH alogênico. **MÉTODOS:** Foi realizado um estudo retrospectivo, observacional, com dados coletados de prontuários de 278 pacientes (156 homens (56%) com mediana de idade de 32 anos) submetidos ao TCTH alogênico no HCPA para doenças malignas e anemia aplásica severa, entre 1994 e 2010. Foi aplicado o escore de risco do EBMT e analisados os desfechos sobrevida global (OS), mortalidade não relacionada à recaída (NRM) e taxa de recaída (RR). **RESULTADOS:** OS, NRM e RR em cinco anos foram de 53,4%, 39% e 30,7%, respectivamente. A OS em pacientes com risco 0 foi significativamente maior (81,8%) do que os de risco 6 (20%) ($p < 0,001$). Da mesma forma, pacientes com risco 0 tiveram menor NRM (13,6%) do que os com risco 6 (80%) ($p = 0,001$). O estágio avançado da doença foi associado com aumento de RR em todas as patologias neoplásicas avaliadas. **CONCLUSÃO:** O escore de risco do EBMT pode ser utilizado como um dado adicional na avaliação de pacientes com doenças malignas e anemia aplásica severa com indicação de TCTH alogênico no nosso centro.

PALAVRAS-CHAVE: Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico, escore de risco, EBMT.

Abstract

BACKGROUND: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a treatment modality able to cure many hematological disorders. Although utilized with increasing frequency and success, it is still associated with a high transplant related mortality rate. In 2009, the EBMT risk score was validated as a simple tool to predict outcome after allogeneic HSCT for acquired hematological disorders. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to validate the applicability of the EBMT risk score for allogeneic HSCT on south Brazilian patients, from a single center. **METHODS:** A retrospective observational study was performed based on patients' records and data base of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, including all allogeneic transplants for malignant and severe aplastic anemia from 1994 to 2010. Patients were categorized according to EBMT risk score and overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM) and relapse rate (RR) were analyzed. **RESULTS:** There were 278 evaluable patients, of whom 56% were male, and the median age was 32 years. OS, NRM, and RR at five years median follow up, were 53,4%, 39%, and 30,7%, respectively. The OS was 81,8% for risk score 0 and 20% for score 6 ($p<0,001$), and NRM 13,6% and 80% for risk score 0 and 6, respectively ($p=0,001$). Advanced disease stage was associated with an increased RR in all evaluated neoplastic disorders. **CONCLUSION:** The EBMT risk score can be utilized as a tool for clinical decision-making before allogeneic HSTC for malignant hematological diseases and severe aplastic anemia at a single center, in Brazil.

KEYWORDS: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, risk score, EBMT.

Lista de Tabelas

Tabela 1 (artigo) - Patients distribution ----- 75

Tabela 2 (artigo) - Impact of pretransplant risk factors on overall survival ---- 77

**Tabela 1 (revisão) - Indicações de Transplante de Células-tronco Hematopoéticas
Alogênico regulamentadas pelo Ministério da Saúde ----- 92**

Tabela 2 (revisão) - Escore de risco do EBMT ----- 95

Lista de Figuras

Figura 1 - Overall survival	76
Figura 2 - Overall survival on risk score	76
Figura 3 - Non-relapse mortality	78
Figura 4 - Non-relapse mortality on risk score	78
Figura 5 - Deaths from relapse	79

Lista de Abreviaturas

SIGLA	Significado
TCTH	Transplante de Células-tronco Hematopoéticas
HLA	Antígeno Leucocitário Humano
ECT	Enxerto Contra Tumor
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
SMD	Síndrome Mielodisplásica
IPSS	International Prognostic Scoring System
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
CCI	Charlson Comorbidity Index
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index
PAM	Pretransplant Assessment of Mortality
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
NRM	Non-relapse Mortality
LLA	Leucemia Linfóide Aguda
CMV	Citomegalovírus
CD	Cluster Differentiation
GM-CSF	Fator de Crescimento de Colônias de Granulócitos e Monócitos
MHC	Complexo de Histocompatibilidade Principal
DNA	Ácido desoxirribonucléico
REDOME	Registro Brasileiro dos Doadores de Medula Óssea
NMDP	National Marrow Donor Program
TRM	Mortalidade Relacionada ao Transplante
RIC	Condicionamento de Intensidade Reduzida

LLC	Leucemia Linfocítica Crônica
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
PCR	Polimerase Chain Reaction
SOS	Síndrome Obstrutiva Sinusoidal
VOD	Doença Venoclusiva
PTDL	Desordens Linfoproliferativas Pós Transplante
FLT3-ITD	Fms-like Tyrosine Kinase - Internal Tandem Duplications
NPM1	Nucleofosmina
CEBPA	CCAAT/enhancer-binding protein alpha
VEF1	Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo
BCR/ABL	Gene de fusão - gene Abl1 (cromossomo 9)/ gene Breakpoint Cluster Region - BCR (cromossomo 22)

Sumário

Introdução.....	12
Revisão da Literatura.....	12
TCTH.....	12
TCTH Alogênico.....	12
Histórico.....	12
Indicações de TCTH alogênico	12
Fontes de células-tronco	12
Tipos de doadores e a compatibilidade HLA	12
Condicionamento	12
Conceitos de Enxertia e Quimerismo.....	12
Complicações pós-transplante	12
<i>Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda</i>	12
<i>Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica</i>	12
<i>Outras complicações precoces e tardias</i>	12
Escore de risco.....	12
Utilidade de um escore de risco.....	12
Escores de risco existentes	12
Escore de risco do EBMT	12
Variáveis do escore.....	12
Uso geral.....	12

Justificativa	13
Objetivos	13
Geral	13
Específicos	13
Referências revisão	13
Artigo	13
Abstract	13
Introduction	13
Patients and methods	13
Study design and database	13
Definitions of risk score and endpoints	13
Statistical analysis	13
Results	13
Patient population	13
Overall survival	13
Non-relapse mortality	13
Relapse rate	13
CMV serologic status	13
Discussion	13
Conclusion	13
References	13
Considerações finais	13
Anexos	13

Anexo A..... 14
Anexo B..... 14
Anexo C..... 14
Anexo D..... 14

Introdução

As células-tronco hematopoéticas são “células formadoras de sangue” com a capacidade de duplicação por auto-renovação, assim como de produzir todos os tipos de células sanguíneas diferenciadas¹. O Transplante de Células-tronco Hematopoéticas (TCTH) alogênico é uma modalidade terapêutica potencialmente curativa para uma variedade de patologias benignas e malignas, que utiliza este tipo de células com a intenção de não somente reconstituir a hematopoese, mas também de desencadear reações imunológicas contra células malignas do receptor^{2,3}.

Quando inicialmente aplicado para o tratamento de doenças malignas, o TCTH alogênico era considerado uma abordagem para resgatar pacientes dos efeitos colaterais das doses supra-letais de quimioterapia e radioterapia utilizadas para tratar suas doenças de base, com a capacidade de reconstituir a hematopoese^{2,4}. Durante os últimos 50 anos, ele evoluiu de um artifício de tratamento experimental com complicações aparentemente intransponíveis para um procedimento com intenção curativa para milhares de pacientes com doenças hematológicas⁵. A descoberta do Antígeno Leucocitário Humano (HLA), do Efeito Enxerto-contra-Tumor (ECT), e os demais progressos adquiridos neste intervalo permitiram o uso de novas fontes de coleta de células-tronco, novos regimes de condicionamento com menor toxicidade, a utilização de doadores não-aparentados e de doadores haploidênticos, culminando com uma expansão das indicações de transplante e dos pacientes elegíveis ao procedimento, como o tratamento de indivíduos idosos ou portadores de comorbidades³. Estima-se que sejam realizados mundialmente em torno de 25.000 transplantes alogênicos por ano⁶.

Apesar dos importantes avanços neste campo, o TCTH alogênico ainda é um procedimento com alto risco de morbidade e mortalidade relacionada ao tratamento. A decisão para indicação do transplante não depende apenas da patologia em questão, visto que este é um processo complexo e dependente de uma série de variáveis pré-

procedimento que incluem fatores do próprio indivíduo, como idade, performance clínico, presença de comorbidades, bem como suporte familiar adequado, viabilidade socioeconômica, aspectos culturais, além de motivação do paciente em submeter-se à terapêutica, que influenciam no desfecho da população transplantada³. Apesar do considerável progresso no manejo das intercorrências relacionadas ao TCTH, aspectos relacionados ao próprio procedimento, como o uso de imunossupressores e de altas doses de quimioterapia e radioterapia, determinam o surgimento de uma série de complicações precoces e/ou tardias de intensidade e frequência variáveis, influenciando na morbimortalidade deste grupo⁷. As infecções e a Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) são as mais frequentes complicações, sendo a última a principal causa de morbimortalidade relacionada ao TCTH⁸.

Paralelamente às novas abordagens e progressos que expandiram o TCTH alogênico, houve também melhoria nas terapêuticas alternativas já disponíveis e a aquisição de novos tratamentos para as patologias com indicação de transplante. O manejo da Leucemia Mielóide Crônica (LMC), patologia que previamente era a mais frequente indicação de transplante, mudou radicalmente como resultado da eficácia e segurança no uso do Mesilato de Imatinib⁹. Estudos também sugeriram que pacientes com Leucemia Mielóide Aguda com translocação t(8;21) e outras alterações citogenéticas de bom prognóstico, sem outros fatores de alto risco, não tinham diferença de sobrevida se manejados apenas com quimioterapia, ou se submetidos ao transplante. Isto mostra que a decisão não está somente vinculada à disponibilidade de um doador e que o TCTH não é sempre considerado a primeira linha de tratamento⁸.

Como resultado do surgimento de marcadores prognósticos, de novos tratamentos e pela elevada morbimortalidade do TCTH alogênico, escores de risco vem sendo desenvolvidos na tentativa de identificar que grupo de pacientes, dentre as

diversas patologias, teria maior benefício e menor morbimortalidade. Não existe um consenso formal para conduzir a avaliação pré-transplante⁹⁻¹¹.

O candidato ideal deve estar em boas condições físicas e psicológicas antes do procedimento, devendo ser avaliada a idade, a presença de comorbidades e o performance status de cada paciente, assim como a indicação e identificação do melhor momento da doença de base, na maioria dos casos, durante a remissão completa³.

Um fator determinante para o risco de morte após o TCTH alogênico é o grau de compatibilidade HLA entre doador e receptor. Os avanços nas técnicas moleculares para os testes de compatibilidade e a seleção adequada de doadores vem melhorando o desfecho dos transplantes não aparentados, porém os transplantes com doadores aparentados com compatibilidade HLA mostram sobrevida global melhor para diversas patologias^{12,13}.

A desenvolvimento de um escore de risco para avaliação individual de um paciente é um processo complicado, devido a influência de vários fatores conhecidos e a possibilidade de existirem fatores desconhecidos nas etapas pré-transplante, peri-transplante e pós-transplante³.

Em algumas patologias, há escores que auxiliam na indicação do transplante. Na Síndrome Mielodisplásica (SMD), estudos mostraram que pacientes com IPSS (International Prognostic Scoring System) classificados em risco intermediário 2 e alto risco se beneficiaram de TCTH imediato com doadores aparentados com compatibilidade HLA, enquanto que os pacientes identificados como baixo risco e risco intermediário 1 ganhariam em sobrevida global retardando o procedimento¹⁴. Na Leucemia Mielóide Aguda (LMA), fatores como a idade, a alteração citogenética presente no blasto leucêmico e a resposta ao tratamento de indução são preditores independentes de recaída nos pacientes não submetidos ao TCTH¹⁵. Para o grupo de baixo risco não foi demonstrada superioridade do transplante em relação à quimioterapia. Em contrapartida,

nos pacientes classificados como alto risco, a chance de sobrevida sem submeter-se ao TCTH é muito inferior¹⁶.

Os escores de comorbidades também foram desenvolvidos para prever o risco de morte em pacientes candidatos ao TCTH alogênico¹⁷. O CCI (Charlson Comorbidity Index) é um escore amplamente utilizado em diversas condições clínicas, incluindo tumores sólidos e neoplasias hematológicas. Foi utilizado nos pacientes transplantados, mas com baixa sensibilidade. O HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index) é uma modificação do CI, focando em 17 comorbidades mais encontradas nos receptores de transplante, e mostrou ser efetivo em avaliar o risco em 2 anos de morte global e não relacionada a recaída nesta população¹⁸. Outro escore criado, o PAM (Pretransplant Assessment of Mortality), considerou dados da doença hematológica de base, do doador, a idade do paciente, em associação com algumas comorbidades. Pontuações mais elevadas deste escore estão associadas com menor sobrevida global em 2 anos¹⁹.

A idealização de um escore geral, aplicável a todas as patologias, que avaliasse com dados pré-transplante o risco pós-transplante de um determinado paciente, auxiliaria na uniformização dos dados e na decisão de indicação do transplante²⁰.

O Escore de Risco do EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) foi desenvolvido e inicialmente utilizado em 1998 para avaliação dos pacientes com LMC, patologia com indicação mais frequente de transplante na época. Criado com a intenção de melhor aconselhamento dos candidatos, ele fornece de forma simples e rápida a avaliação de risco individual com dados pré-transplante. O escore foi baseado em análises prévias de que a idade do paciente, o estágio da doença, o tempo entre o diagnóstico e o transplante, o tipo de doador e a combinação de gênero entre o doador e o receptor tinham impacto no desfecho dos transplantados. Cada um dos cinco

fatores de risco foram importantes de forma independente e nenhum deles se sobrepôs aos outros^{21,22}.

Na LMC, esta ferramenta foi validada em diversos centros de TCTH, inclusive no Brasil, em estudo que agrupou pacientes de dez diferentes instituições. Os resultados confirmaram a utilidade do escore na avaliação de risco desta patologia, e validaram o seu uso no contexto do transplante em um país em desenvolvimento^{23,24}.

Em 2009, considerando a necessidade de uma avaliação de risco geral, o EBMT testou a aplicabilidade deste escore em um grupo mais amplo de doenças hematológicas, através de um estudo retrospectivo observacional. Os resultados mostraram que as mesmas cinco características pré-transplante forneciam uma estimativa de risco razoável do TCTH alogênico, avaliando sobrevida global, mortalidade relacionada ao procedimento em cinco anos (NRM - Non-relapse Mortality), e recaída²⁰. A partir de então, outros estudos vem sendo apresentados mostrando a sua utilidade em algumas patologias isoladas, como a LMA e a Leucemia Linfóide Aguda (LLA), e também na estratificação de risco de pacientes candidatos a um segundo transplante²⁵⁻²⁷.

Outros fatores avaliados neste estudo foram a influência do perfil sorológico para o Citomegalovírus (CMV) no doador e no receptor, e o impacto do Escore de Karnofsky nos desfechos dos pacientes transplantados²⁰.

A condição funcional do indivíduo representa uma medida indireta do seu estado de saúde e é um fator independente e superior às comorbidades em predizer o desfecho de pacientes submetidos a tratamentos oncológicos²⁸. O Escore de Karnofsky é uma escala simples, criada em 1949, que classifica os pacientes de zero (morte) a cem (estado de saúde plena). Seu valor abaixo de 90% mostrou ser um forte preditor de mortalidade não relacionada à recaída (Non-relapse Mortality - NRM)²⁹.

A doença pelo CMV é historicamente uma das principais causas de morte nos pacientes submetidos a transplante alogênico, podendo afetar diferentes órgãos. Estudos

mostraram que a soropositividade do receptor constitui um importante fator de risco para mortalidade relacionada ao transplante³⁰⁻³².

Considerando a necessidade de uma avaliação de risco pré-transplante mais uniforme para as diversas patologias e as particularidades relacionadas à população de um país em desenvolvimento, este estudo foi idealizado para validar a aplicabilidade do Escore de Risco do EBMT, assim como avaliar a influência do estado sorológico do Citomegalovírus nos pacientes submetidos a Transplante Alogênico de Células-tronco Hematopoéticas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Revisão da Literatura

TCTH

As células-tronco hematopoéticas são “células formadoras de sangue” com a capacidade de duplicação por auto-renovação, assim como de diferenciação, produzindo todos os tipos de células do sangue¹. O Transplante consiste na substituição destas células de um paciente a partir de outras normais obtidas de medula óssea, sangue de cordão umbilical ou de sangue periférico, após mobilização, com o objetivo de normalizar a hematopoese e o sistema imunológico³³.

O transplante de células-tronco hematopoéticas pode ser classificado em autólogo, quando as células a serem infundidas provêm da medula óssea ou do sangue periférico do próprio paciente; ou em alogênico, quando estas provêm da medula óssea, do sangue periférico ou do sangue de cordão umbilical de um outro indivíduo (doador)³³.

TCTH Alogênico

Histórico

O primeiro relato da medula óssea como tecido responsável pela hematopoese foi em 1868 por Franz Ernst Neumann, pesquisador alemão. O transplante de medula óssea alogênico foi inicialmente descrito em 1939 por Osgood, E. et al, em uma paciente portadora de aplasia induzida pelo ouro, no qual o doador foi o irmão com igual grupo sanguíneo. A paciente faleceu após 5 dias da infusão³⁴. Na década de 50, estudos foram desenvolvidos mostrando que a administração intravenosa de medula óssea protegia animais de doses letais de radiação³⁵. A partir de então, indivíduos com neoplasias hematológicas em estágio terminal foram submetidos à quimioterapia e radioterapia em altas doses, seguidos de infusão de medula óssea. Não obtiveram êxito nestes transplantes, porém alguns casos mostraram enxertia transitória⁴.

Na década de 60, a descoberta do Antígeno Leucocitário Humano (HLA) e o desenvolvimento de métodos para sua tipagem modificaram a história do transplante³⁶. O primeiro caso bem sucedido foi descrito em 1968, em um paciente portador de imunodeficiência combinada severa utilizando doador relacionado³⁷. Em 1977, Thomas et al. relataram a sobrevida a longo prazo de pacientes transplantados por leucemia em estágio avançado, mostrando que pacientes em melhor condição clínica no momento do procedimento tinham sobrevida livre de doença significativamente maior³⁸. Os primeiros transplantes não relacionados com sucesso foram descritos em 1977 e 1980, e o primeiro transplante utilizando cordão umbilical foi relatado em 1988³⁹⁻⁴¹. A partir destes progressos, mundialmente são realizados em torno de 25.000 procedimentos por ano⁶.

Indicações de TCTH alogênico

Desde os primeiros transplantes alogênicos, grandes mudanças ocorreram na prática clínica quanto às indicações de TCTH. Progressos no tratamento de neoplasias hematológicas permitiram a indicação do procedimento para novas patologias, assim como a modificação de indicação para outras antes bem estabelecidas^{11,42}.

Várias patologias são tratadas rotineiramente com o TCTH alogênico, tendo cada uma suas particularidades na indicação, relacionando dados citogenéticos, estágio da doença, idade do paciente e resposta a outros tratamentos. Dentre elas estão as neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas e doenças mieloproliferativas; além de outras como as aplasias de medula óssea adquirida ou constitucionais, talassemias, anemia falciforme, imunodeficiências e erros inatos do metabolismo⁴³. Mais recentemente, foram realizados estudos mostrando benefícios do transplante também em algumas doenças autoimunes e tumores sólidos⁴⁴. O EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) desenvolveu uma tabela de procedimento que classifica o

TCTH para cada um destes diagnósticos como tratamento padrão, opção clínica ou com estudos ainda em desenvolvimento⁴².

No Brasil, as indicações de transplante são regulamentadas pelo Ministério da Saúde através da Portaria de número 2.600 de 21 de Outubro de 2009, onde se estipulam os diagnósticos a serem transplantados, assim como os limites de idade do receptor para cada tipo de transplante (Tabela 1). Os casos não contemplados nesta Portaria são encaminhados para avaliação e parecer da Câmara Técnica Nacional⁴⁵.

Fontes de células-tronco

Tradicionalmente, as células-tronco hematopoéticas são coletadas da medula óssea, através de punções das cristas ilíacas em procedimento sob anestesia geral. Um dos importantes progressos no transplante é o uso de fontes alternativas: as células-tronco de sangue periférico, coletadas após mobilização com fatores de crescimento, e as unidades de sangue de cordão umbilical⁵.

Existem várias diferenças entre as fontes de células-tronco, tanto quantitativas como qualitativas⁴⁶. A coleta pela medula óssea submete o doador a um procedimento cirúrgico, com aquisição de um número limitado de células-tronco, com estudos mostrando uma mediana de $2,4 \times 10^6$ células CD34 por quilo de peso do receptor^{47,48}. A enxertia de neutrófilos é observada entre 15 a 23 dias para a maioria dos pacientes, e de plaquetas entre 17 e 25 dias⁴⁹⁻⁵¹.

As coletas periféricas após mobilização com fator de crescimento evitam os riscos relacionados às múltiplas aspirações da medula e à anestesia. Suas intercorrências estão mais relacionadas aos efeitos colaterais secundários ao fator de crescimento de colônias de granulócitos (G-CSF) e, naqueles doadores sem acesso venoso periférico adequado, aos riscos relacionados à inserção de um catéter central⁵². Os efeitos adversos mais frequentemente observados com o uso do fator de crescimento são dor

óssea, mialgia, cefaléia e fadiga, porém consequências mais graves foram relatadas, como ruptura esplênica espontânea, irite aguda, isquemia cardíaca e reações anafilactóides⁵³⁻⁵⁷. A mediana de células-tronco coletadas desta fonte é de $7,6 \times 10^6$ células CD34 por quilo de peso do receptor^{47,58}, e a enxertia de neutrófilos e plaquetas é observada entre 12 e 19 dias, e entre 11 e 18 dias, respectivamente^{50,59}. As coletas periféricas também contêm um alto número de linfócitos T, aproximadamente 10 vezes maior que os enxertos provenientes da medula óssea^{47,60}. Nos estudos realizados com doadores aparentados, a comparação entre os transplantes utilizando células da medula óssea e de sangue periférico não mostraram, em sua maioria, diferenças na sobrevida global e nem na incidência de DECH aguda^{47,61}. Avaliando o DECH crônico, foi demonstrado um aumento estatisticamente significativo na incidência global e na forma extensa da doença nos receptores de enxerto de sangue periférico^{62,63}. Além disso, em 2011, um estudo randomizado não mostrou benefício na sobrevida global ou livre de doença para pacientes que utilizaram esta fonte de células-tronco, quando comparados a medula óssea¹⁴¹.

Os transplantes realizados com sangue de cordão umbilical têm a vantagem da disponibilidade imediata do enxerto, não dependendo de coleta. Devido à deficiência relativa de linfócitos T no enxerto, há possibilidade de que um maior grau de incompatibilidade entre o receptor e o doador possa ser tolerado⁶⁴. Seu uso é limitado pela pequena quantidade de células CD34 contidas na maioria das unidades de sangue de cordão, e suas desvantagens são o período prolongado até a pega de neutrófilos e plaquetas, e o risco aumentado de falha na enxertia^{64,65}. Recentemente, o transplante de duplo-cordão têm melhorado a taxa de enxertia nos pacientes⁶⁶.

Segundo dados do EBMT, em 2005, a fonte de medula óssea foi empregada para 21% dos transplantes alogênicos, enquanto 74% tiveram células-tronco obtidas

através do sangue periférico. Cinco por cento dos casos utilizaram sangue de cordão umbilical⁶⁷.

Tipos de doadores e a compatibilidade HLA

A compatibilidade tecidual é determinada por genes do Complexo de Histocompatibilidade Principal (MHC - Major Histocompatibility Complex), conhecido nos seres humanos como sistema HLA (Human Leukocyte Antigen)⁶⁸. Os mais de 200 genes do MHC estão localizados no cromossomo 6, dos quais mais de 40 deles codificam os antígenos leucocitários. Aqueles envolvidos na resposta imunológica são divididos principalmente em duas classes, I e II, com diferentes estruturas. Existem 20 genes de classe I, os mais importantes sendo os HLA- A, B e C, cujos antígenos são expressados na maioria das células somáticas, com o nível de expressão variando de acordo com o tecido. Os genes de classe II são designados de acordo com seus loci, com a primeira letra indicando a classe, HLA-D, a segunda indicando a família (M, O, P, Q ou R) e a terceira indicando a cadeia (alfa - A e beta - B). Estes antígenos são normalmente expressados por um subgrupo de células imunes que incluem os linfócitos B, células T ativadas, macrófagos, células dendríticas e células epiteliais do timo. A função dos antígenos de classe I e II é a de apresentar pequenos peptídeos derivados de patógenos às células T, iniciando a resposta imune adaptativa⁶⁹. No contexto do transplante, as células T no timo do receptor são selecionadas para reconhecer as moléculas HLA próprias, porém quando são confrontadas com moléculas HLA alogênicas, elas não só são ativadas como também estimulam uma resposta imunológica, montando um ataque que culmina com a destruição do enxerto^{70,71}.

A tipagem HLA é feita utilizando métodos de sequenciamento de DNA de intermediária ou alta resolução para os genes de classe II, e probes de oligonucleotídeos com sequência específica para a classe I. Os pacientes são geralmente tipados em 5

diferentes loci: A, B, C, DRB1 e DQB1. Logo, a compatibilidade ideal mostra alelos idênticos entre doador e receptor em todos estes loci^{2,36}.

O doador ideal para TCTH alogênico é o relacionado HLA-compatível, porém apenas aproximadamente 15 a 30% dos pacientes encaminhados para o procedimento o tem disponível. Nestes casos, inicia-se uma busca por um doador não-relacionado^{2,5}.

Os registros de doadores voluntários de medula óssea vêm crescendo rapidamente nos últimos 20 anos. Atualmente no Brasil há mais de 2 milhões de doadores cadastrados, e dos transplantes não relacionados feitos no país, 70% dos doadores localizados são brasileiros. O Registro Brasileiro dos Doadores de Medula Óssea (REDOME) tornou-se o terceiro maior banco de dados do gênero do mundo, perdendo apenas para Alemanha e Estados Unidos⁷². O NMDP (National Marrow Donor Program) mantém um banco de dados de mais de 7,4 milhões de potenciais doadores e 90.000 unidades de sangue de cordão umbilical disponíveis^{2,6}. A probabilidade de identificar um doador HLA-compatível não-relacionado varia de acordo com os alelos HLA específicos de cada paciente, assim como a etnia - que influencia na diversidade do HLA e no número de potenciais doadores cadastrados².

Como mencionado, um dos principais fatores que influenciam no desfecho de transplantes é o grau de compatibilidade HLA. Nas neoplasias hematológicas, os procedimentos utilizando doadores HLA compatíveis não aparentados oferecem um desfecho comparável aos transplantes aparentados, devido à melhoria nos métodos de tipagem HLA, aos avanços associados aos regimes de condicionamento, e ao tratamento de suporte⁷³⁻⁷⁵. Estes receptores de enxertos não aparentados têm um maior risco de NRM, equilibrada por um menor risco de recaída^{20,76}. A maior compatibilidade de um receptor com um doador não aparentado diminui significativamente a probabilidade de rejeição do enxerto, de DECH e de NRM^{12,62,77}. Para os pacientes que têm indicação de TCTH e não possuem um doador HLA compatível, existem três alternativas

potencialmente disponíveis: doadores não aparentados com incompatibilidade HLA, as unidades de sangue de cordão umbilical e familiares com HLA haploidêntico².

Doadores não aparentados com incompatibilidade em um alelo do HLA têm sido utilizados com sucesso nos transplantes. Evidências sugerem que algumas disparidades são mais permissivas, representando uma barreira menor para o desfecho favorável do procedimento. Estudos do NMDP mostram que incompatibilidades alélicas a nível de HLA-A e DRB1 têm impacto maior na sobrevida dos receptores do que as dos HLA-B e C, enquanto que as disparidades no HLA-DQ não determinam o mesmo efeito negativo do que as dos outros quatro loci^{62,78}.

O sangue de cordão umbilical, como descrito acima, tem vantagem pela rápida disponibilidade e ausência de risco para o doador. Devido à imaturidade do sistema imunológico dos recém-nascidos, esta fonte de células-tronco pode ser disponibilizada sem necessitar de compatibilidade completa. Uma quantidade maior de células CD34 no enxerto é o fator mais importante no desfecho dos pacientes portadores de neoplasias hematológicas, podendo parcialmente se sobrepor ao impacto negativo de uma disparidade HLA^{79,80}. Por outro lado, a impossibilidade de coleta de células adicionais para administração em caso de recaída da doença de base ou falha da enxertia se configura em desvantagem^{2,64}.

O transplante haploidêntico é uma opção para pacientes que não possuem um doador com HLA completamente compatível. Devido à grande disparidade envolvida (50% idêntico), as primeiras tentativas não obtiveram êxito, culminando com severa e geralmente fatal DECH hiperaguda, assim como também rejeição imunológica do enxerto e complicações infecciosas. O avanços na depleção efetiva de linfócitos T do enxerto, o uso de megadoses de células-tronco, o desenvolvimento de novos regimes de condicionamento e imunossupressão garantiram uma enxertia eficiente, com menos DECH^{76,81-83}. Devido à vigorosa depleção de células T necessária, o efeito Enxerto-

contra-Tumor (ECT), nesta modalidade de transplante, parece ser mediado pelas células NK⁸⁴.

Considerando os progressos na seleção de doadores alternativos, incorporando doadores não aparentados com incompatibilidade, unidades de sangue de cordão umbilical e doadores haploidênticos, nos dias atuais uma fonte de células-tronco pode ser identificada para grande maioria dos pacientes elegíveis para o TCTH².

Condicionamento

O termo condicionamento no TCTH significa tornar o paciente apto a receber o enxerto. O preparo mieloablativo com quimioterapia e/ou radioterapia no receptor antes do transplante tem dois objetivos: erradicar a doença, finalidade nos pacientes com câncer, e induzir imunossupressão suficiente para permitir a enxertia^(43,85). Estes regimes são considerados de altas doses ou mieloablativos, significando que sem a infusão de células-tronco hematopoéticas do doador, os receptores quase que invariavelmente morreriam de falência medular. Seu uso no Brasil é restrito a pacientes até 65 anos, sem comorbidades devido à toxicidade e à alta taxa de NRM, mas pode proporcionar remissões duradouras em portadores de neoplasias hematológicas^{2,45,86,87}.

Nas últimas décadas, ficou mais evidente o papel da alorreatividade das células do doador contra o tumor. O desenvolvimento de DECH foi associado com uma redução na probabilidade de recaída da doença de base pós-transplante, levando ao conceito de efeito Enxerto-contra-Leucemia ou Enxerto-contra-Tumor (ECT)⁸⁸. A depleção de linfócitos T do enxerto diminuiu o risco de DECH, mas foi associada a um aumento do risco de recaída, mostrando que estas células têm um papel crucial na fisiopatologia da DECH, assim como no efeito ECT^{89,90}. O melhor conhecimento nesta área permitiu o desenvolvimento de TCTH alogênicos com regimes de condicionamentos com intensidade reduzida (RIC - Reduced Intensity Conditioning), inicialmente seguidos de

infusão de linfócitos T do doador, explorando a imunossupressão e a alorreatividade destes linfócitos T, com objetivo de aumentar o efeito do ECT^{43,87,91}. Porém, a infusão de linfócitos T profilática, apesar de auxiliar na resposta clínica e melhorar o quimerismo nestes pacientes, foi associada com uma alta taxa incidência de DECH, interferindo na mortalidade não relacionada à recaída⁹¹.

O TCTH RIC é factível em pacientes idosos ou com comorbidades, tornando-se o tratamento de escolha, pela sua segurança e efetividade, nas indicações em que o condicionamento mieloablativo é inaceitável pela toxicidade⁹². Entretanto, nos pacientes com neoplasia hematológica avançada, a baixa taxa de mortalidade relacionada ao condicionamento reduzido é contrabalanceada pela alta taxa de recaída^{93,94}. Nas patologias com progressão mais lenta e possivelmente mais sensíveis ao efeito ECT, como a LLC e os linfomas não-Hodgkin de baixo grau, regimes imunossupressores podem ser suficientes para garantir a enxertia, pois há tempo hábil para a ação deste efeito⁹⁵. Em doenças com progressão mais rápida ou menos sensíveis a este efeito, um condicionamento com algum grau de citorredução é necessário para minimizar a doença residual⁹⁶.

Conceitos de Enxertia e Quimerismo

No contexto do transplante alogênico mieloablativo, enxertia mielóide é geralmente definida como o primeiro dia em se atinge e se sustenta uma contagem de neutrófilos igual ou superior a 500 por milímetro cúbico. A pega bem sucedida de hemácias e plaquetas implica na independência transfusional. Uma contagem de plaquetas acima de 20.000 ou 50.000 por milímetro cúbico, sustentada e sem interferência de transfusões são definições clínicas eficientes para a enxertia de megacariócitos¹⁵.

O termo quimerismo é utilizado para descrever a presença de células hematopoéticas alogênicas em um receptor após o transplante. Ele pode ser categorizado como quimerismo completo, quando todas estas células são derivadas do doador, e como misto ou parcial, quando células do receptor persistem em conjunto com as do doador⁹⁷. Métodos moleculares eficientes para a sua quantificação são baseados na análise de marcadores polimórficos do DNA através de PCR, e podem ser realizadas independentemente da combinação de sexos entre doador e receptor^{98,99}.

Complicações pós-transplante

Infecções

As infecções estão entre as principais causas de morbimortalidade precoce e tardia nos receptores de transplante alogênico. As deficiências imunológicas que ocorrem no período pós-procedimento podem ser divididas em fases de acordo com a enxertia, apresentando infecções características para cada uma delas³⁰.

Na fase pré-enxertia (neutropenia), os principais fatores de risco para infecções são a ruptura da barreira cutaneomucosa secundária ao condicionamento e a inserção de catéteres venosos. As infecções bacterianas em geral emergem da própria flora da pele, orofaringe e trato gastrointestinal do receptor. Na ausência de profilaxia adequada, pode ocorrer reativação do Herpesvírus, e em casos de neutropenia prolongada, aumenta-se o risco de infecção fúngica invasiva¹⁰⁰.

Após a enxertia, as deficiências na imunidade celular e humoral podem se prolongar na presença de DECH aguda e crônica, assim como com o uso de corticóides e imunossupressores para seu tratamento. Pacientes nesta fase estão mais susceptíveis a infecções por bactérias encapsuladas, fungos como a aspergilose, pneumocistose e candidíase, e vírus, em especial as reativações de citomegalovírus¹⁰⁰.

Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

A DECH é a complicação mais frequente após o transplante de células-tronco hematopoéticas. Ela pode ocorrer apesar de uma profilaxia imunossupressora agressiva, mesmo quando o doador é aparentado e perfeitamente compatível, interferindo na sobrevida, morbidade e qualidade de vida dos pacientes¹⁰¹.

A DECH pode ser tradicionalmente classificada como aguda, quando os sintomas se iniciam antes dos 100 dias pós-transplante, e crônica, nos casos com início após este período. Porém, há casos com manifestações clínicas de DECH aguda que começam após os 3 meses, particularmente nos TCTH RIC, e pacientes com sintomas de DECH crônica que os apresentam antes dos 100 dias¹⁰².

Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda

A DECH aguda é uma doença complexa que resulta do reconhecimento pelos linfócitos T do doador de um receptor geneticamente diferente e incapaz de rejeitar as células do doador após o transplante alogênico¹⁰³. Nos transplantes relacionados HLA-compatíveis, a DECH pode ser iniciada pelo reconhecimento pelos linfócitos T dos antígenos de histocompatibilidade menores (mHags), proteínas polimórficas codificadas por genes autossômicos ou do cromossomo Y que diferem entre doador e receptor¹⁰⁴.

Fisiopatologicamente, após o condicionamento, o dano tecidual provocado e a liberação de uma variedade de citocinas próinflamatórias levam à ativação e maturação das células apresentadoras de antígeno do receptor e à rápida ativação e coestimulação dos linfócitos T do doador. A expansão alorreativa e diferenciação destas células T culminam com sua migração para os tecidos-alvo do receptor, recrutando leucócitos efetores e provocando a destruição tecidual, sendo os mais afetados a pele, o trato gastrointestinal e o fígado¹⁰³.

A pele, como ressaltado, é o órgão mais comumente afetado, podendo exibir erupções maculopapulares características, e nos casos mais severos bolhas e ulcerações extensas. O envolvimento do trato gastrointestinal geralmente se apresenta como diarreia secretória e volumosa, mas manifestações de vômitos, anorexia e dor abdominal podem acontecer. A doença hepática resulta em hepatopatia colestática com ou sem icterícia, com difícil distinção das outras causas de disfunção durante o transplante, como a toxicidade por drogas, síndrome obstrutiva sinusoidal, sepse ou infecções virais^{102,105}.

O fatores de risco determinantes na DECH aguda são a intensidade do condicionamento, o tipo de doador e a profilaxia utilizada¹⁰⁶. Estudo mostrou incidência cumulativa de DECH (graus B a D) de 39% em TCTH com doadores HLA idênticos, sendo 19% dos casos com DECH grave, e de 59% com doadores não aparentados, com 32% classificados como graus C e D, considerando condicionamentos mieloablativos e RIC¹⁰⁷. Em transplantes com condicionamento de intensidade reduzida para receptores com doenças benignas, como na aplasia de medula óssea, a incidência (graus II-IV) caiu para 23 a 34%¹⁰⁸⁻¹¹⁰. O uso de doadores não relacionados e condicionamento mieloablativo elevou esta taxa para em torno de 60 a 85%^{101,106,111}. A sua prevenção e tratamento é baseada no uso de terapia imunossupressora.

Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica

A DECH crônica é a principal causa de morbidade e NRM nos sobreviventes ao transplante¹⁰². São fatores de risco para o seu desenvolvimento a idade mais avançada do receptor, DECH aguda prévia, o uso de doadoras mulheres para receptores homens, terapêutica com infusão de linfócitos do doador, seleção de doadores não relacionados ou com incompatibilidades, e o uso de células-tronco coletadas no sangue periférico¹¹². Em estudo recente, Anasetti et al. demonstraram uma maior incidência de DECH crônico, assim como de sua forma extensa, nos pacientes que utilizaram sangue periférico como

fonte de células-tronco, não apresentando benefício na sobrevida global, sobrevida livre de doença ou na incidência de recaída quando comparados transplantes realizados com células-tronco periféricas ou de medula óssea¹⁴¹.

As manifestações clínicas podem ser localizadas ou difusas, têm geralmente uma natureza aloimune e podem levar a consequências debilitantes, como contraturas articulares, bronquiolite obliterante, estenose esofágica, escleroderma, dentre outras complicações¹⁰⁵. Sua fisiopatologia ainda é pouco compreendida e o tratamento é baseado em uma série de imunossupressores, com resposta imprevisível e diferente nos diversos órgãos acometidos¹¹².

Pidala et al. relataram a prevalência de DECH após os 100 primeiros dias do TCTH de 75%, dos quais 34% apresentavam manifestações clínicas de DECH crônico clássico e 59% mostravam características de sobreposição de sinais agudos e crônicos¹¹³.

Outras complicações precoces e tardias

O transplante de células-tronco hematopoéticas induz dano a vários órgãos e tecidos do receptor, resultando em desordens secundárias que variam desde alterações subclínicas até condições ameaçadoras à vida¹¹⁴.

A complicação precoce mais frequente após o TCTH é a mucosite. Trata-se de um processo doloroso que se manifesta com eritema, edema, sangramento e ulceração dos tecidos¹¹⁵. Seu desenvolvimento está relacionado com a quimioterapia e radioterapia utilizadas nos regimes de condicionamento, além do uso de metotrexate como profilaxia de DECH⁴³.

A Síndrome Obstrutiva Sinusoidal (SOS), antes denominada Doença Hepática Venoclusiva (VOD) permanece como uma das mais temidas complicações pós-transplante¹¹⁶. Seu quadro clínico se caracteriza por retenção hídrica, hiperbilirrubinemia e

hepatomegalia dolorosa, ocorrendo nos primeiros 30 dias após o transplante; e apresenta um prognóstico extremamente reservado, com taxa de mortalidade no dia 100 após o procedimento de até 80% dos casos¹¹⁷.

Os efeitos tardios não malignos após o transplante têm natureza e intensidade heterogênea. Eles são consequência do regime de condicionamento, da DECH crônica e do seu tratamento, das complicações infecciosas, e também das terapêuticas utilizadas antes do transplante¹¹⁸. Teoricamente, qualquer órgão pode estar envolvido, tendo descrições de catarata, infertilidade, disfunções endócrinas e osteoporose. Dentre as complicações mais graves, as pulmonares como a bronquiolite obliterante e a pneumonia idiopática são as mais frequentes¹¹⁹. Miocardiopatia dilatada ou restritiva, as arritmias e as nefropatias estão mais relacionadas com o uso de drogas cardiotoxícas e nefrotóxicas, e com a irradiação corporal total no condicionamento^{119,120}.

Neoplasias secundárias pós-transplante são complicações raras que incluem desordens linfoproliferativas, neoplasias hematológicas e tumores sólidos. As desordens linfoproliferativas pós-transplante (PTLD) são um grupo heterogêneo de proliferações essencialmente dos linfócitos B que surgem como resultado da infecção pelo vírus Epstein-Barr. Têm uma incidência em torno de 1 a 2%, mas estão associadas com alta taxa de mortalidade. A LMA e a SMD após o transplante alogênico incidem em menos de 1% dos casos. Os tumores sólidos em geral aparecem após 3 a 5 anos, e sua incidência aumenta com o tempo. As neoplasias de cavidade oral, fígado, tireóide, sistema nervoso central, ósseas e o melanoma estão significativamente mais elevadas nos pacientes transplantados quando comparadas à população geral^{119,121}.

Escore de risco

Utilidade de um escore de risco

O Transplante de Células-tronco Hematopoéticas é o tratamento de escolha para pacientes selecionados, portadores de patologias benignas e malignas. Com o intuito de auxiliar na decisão sobre o procedimento como tratamento de escolha, fez-se necessário um escore simples que avaliasse o risco de cada paciente com dados pré-transplante^{7,20}.

Escores de risco existentes

Em algumas patologias, existem estudos com escores que demonstram a indicação e o melhor momento para realização do transplante.

O IPSS (International Prognostic Scoring System) é um escore criado em 1997 para estratificar indivíduos portadores de SMD pelo risco de progressão para leucemia aguda e morte. Ele é baseado no somatório de três variáveis que avaliam o cariótipo, a porcentagem de blastos na medula óssea e o número de citopenias¹²². Pacientes com com IPSS classificados em risco intermediário 2 e alto risco se beneficiaram de TCTH alogênico imediato com doadores aparentados com compatibilidade HLA, enquanto que os pacientes identificados como baixo risco e risco intermediário 1 ganhariam em sobrevida global retardando o procedimento^{14,123}.

De uma maneira geral, na LMA, a consolidação pós-remissão com transplante alogênico está associada com as menores taxas de recaída, porém o seu benefício é limitado pela mortalidade relacionada ao transplante¹⁰. Fatores como a idade, a alteração citogenética e/ou molecular presente no blasto leucêmico, e a resposta ao tratamento de indução são preditores independentes de recaída¹²⁴. Por exemplo, para o grupo de risco favorável não foi demonstrada superioridade do transplante em relação à quimioterapia. Em contrapartida, nos pacientes classificados como alto risco, a chance de sobrevida sem

o TCTH alogênico é muito inferior¹⁶. Nos pacientes com risco intermediário, tem sido mostrado benefício do transplante nas leucemias com cariótipo normal que não continham marcadores moleculares de bom prognóstico: NPM1 mutado na ausência do FLT3-ITD, e o CEBPA mutado¹⁰.

Os índices de comorbidade foram desenvolvidos na tentativa de prever risco de NRM e sobrevida global nos pacientes submetidos ao TCTH¹⁷.

O primeiro escore de comorbidade utilizado para o TCTH foi o CCI (Charlson Comorbidity Index). Criado em 1987, ele é amplamente empregado para avaliar mortalidade em várias condições clínicas, incluindo neoplasias hematológicas e tumores sólidos^{17,125-129}. No contexto do transplante alogênico, mostrou ser específico em prever NRM e sobrevida global, porém com baixa sensibilidade devido às comorbidades serem encontradas somente em 13% dos pacientes¹⁸. Como consequência, ele foi modificado de forma a utilizar uma escala focada em condições clínicas e comorbidades encontradas nos pacientes candidatos a transplante. O HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index), criado em 2005, foi o primeiro escore específico para o transplante alogênico¹⁸. Utilizando dezessete comorbidades com pontuações de pesos diferentes, ele mostrou capturar mais adequadamente as comorbidades da população avaliada e proveu uma melhor avaliação dos riscos de morte global e NRM nos primeiros dois anos pós-transplante^{18,130-132}.

O escore PAM (Pretransplantation Assessment of Mortality), idealizado pelo grupo americano de Seattle, foi publicado em 2006, em um estudo que incorporou dados retrospectivos de 2802 pacientes transplantados entre 1990 e 2002. As variáveis envolvidas foram: idade do paciente, tipo de doador, estágio da patologia de base (denominado como risco da doença), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), capacidade de difusão do monóxido de carbono, creatinina sérica e alanina

aminotransferase sérica. Os resultados mostraram utilidade em predizer o risco de morte global nos primeiros dois anos após o TCTH alogênico^{19,133}.

O PAM também foi validado em estudo japonês, mostrando a sua aplicabilidade em pacientes não-caucasianos, sendo eficiente em estimar a sobrevida em pacientes com patologias tanto de baixo como de alto risco¹³⁴. Estudos retrospectivos para validação externa do HCT-CI e do PAM são menos factíveis pela necessidade de dados prévios de provas de função pulmonar.

Escore de risco do EBMT

O escore de risco do EBMT foi inicialmente descrito em 1998 para pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC). Na época, mais de 50% dos pacientes portadores desta patologia que estivessem em fase crônica eram submetidos a transplante alogênico de doadores relacionados HLA compatíveis, com condicionamento mieloablativo. Apesar dos progressos, o procedimento ainda estava associado a uma importante morbimortalidade^{21,22}.

Outros tratamentos para a LMC estavam disponíveis. O uso de interferon-alfa, associado com hidroxiuréia ou citarabina, poderia retardar a progressão para a fase acelerada, porém a LMC permanecia sendo uma patologia fatal. A erradicação da leucemia, definida pela não detecção de transcritos BCR/ABL por métodos moleculares, era possível somente com o transplante alogênico²².

Neste contexto, o EBMT utilizou dados de transplantes relatados ao Chronic Leukemia Working Party, e produziu um escore baseado nos principais fatores de risco pré-transplante identificados em estudos prévios, nos quais eles se mostraram significativos. A pontuação final do escore foi altamente preditiva para sobrevida global, sobrevida livre de doença e mortalidade relacionada ao transplante²².

O escore do EBMT para a LMC foi repetidamente testado e validado por estudos internacionais independentes e seu uso também foi avaliado no Brasil em 2005²³, evidenciando na população brasileira, o estágio da doença e a combinação de gênero entre doador e receptor como os fatores com maior impacto prognóstico^{23,24}.

Estudos iniciais analisando o desfecho pós-transplante mostraram que as variáveis do escore do EBMT influenciavam na sobrevida, NRM, e no risco de recaída para outras patologias.

Variáveis do escore

O escore do EBMT é composto de cinco variáveis: a idade do receptor, o estágio da doença de base, o tempo entre o diagnóstico e o transplante, o tipo de doador e a combinação de sexo entre doador e receptor. Sua pontuação final varia de zero a sete, atribuíveis aos receptores com menor e maior quantidade de fatores de risco, respectivamente²⁰.

Idade do receptor

A idade é um preditor de desfecho aplicável a quase todas as doenças ou tipos de tratamento. Os pacientes mais idosos tendem a sofrer mais complicações, ter um período de recuperação maior, e tolerar de forma pior alguns tratamentos²¹.

No TCTH, a idade é um dos fatores relacionados à inibição da função do timo. Os defeitos na timopese após o transplante são importantes uma vez que a reconstituição imunológica completa depende, em última análise, da formação de novos linfócitos T a partir das células-tronco do enxerto¹³⁵. Pacientes que falham em restaurar a timopese estão sob alto risco de infecções graves e mortalidade não relacionada à recaída¹³⁶. Além disso, as comorbidades aumentam em pacientes com mais de 60 anos,

e as doenças cardiovasculares, renais e pulmonares se tornam importantes cofatores na sobrevida após o transplante²⁸.

O escore de risco divide esta variável em três categorias: abaixo de 20 anos (pontuação zero), entre 20 e 40 anos (pontuação 1), e acima de 40 anos (pontuação 2)^{20,21}.

Estágio da doença de base

Assim como a idade, o estágio da doença de base também tem relação direta com defeitos na restauração da timopoese, e conseqüentemente com o retardo na reconstituição imunológica¹³⁶. Nas leucemias agudas, o transplante é uma consolidação com intenção curativa nos pacientes em primeira remissão completa e com alto risco de recaída. Já nos receptores com mais de 30% de blastos na medula óssea ou com blastos no sangue periférico, o risco de mortalidade relacionada ao procedimento e de recaída se aproxima de 100%⁷⁷. Na SMD, a quantidade de blastos na medula óssea menor que 5% no momento do transplante é um forte preditor de melhor sobrevida livre de doença¹³⁷.

Esta variável é dividida em três categorias. O estágio precoce (pontuação zero) inclui leucemias agudas em primeira remissão completa, síndrome mielodisplásica não tratada ou em primeira remissão completa, LMC em primeira fase crônica, e linfoproliferações e mielomas em primeira remissão completa. O intermediário (pontuação 1) inclui leucemias agudas em segunda remissão completa, LMC em todos os outros estágios que não primeira fase crônica ou crise blástica, síndrome mielodisplásica em segunda resposta completa ou em resposta parcial, e linfoproliferações e mielomas em segunda remissão completa, em resposta parcial ou com doença estável. O estágio avançado (pontuação 2) compreende as leucemias agudas, síndrome mielodisplásica, linfoproliferações e mielomas em todos os outros estágios do que aqueles definidos com precoce e intermediário, e as LMC em crise blástica²¹. Este critério não se aplica aos

pacientes portadores de aplasia de medula óssea, sendo todos considerados como estágio precoce, com pontuação zero.

Tempo entre o diagnóstico e o transplante

O tempo entre o diagnóstico e o transplante foi considerado importante fator de risco para pacientes portadores de LMC, independente do tratamento pré-transplante realizado²². O intervalo entre o diagnóstico e o transplante foi dividido em menor que 1 ano (pontuação zero) e maior que 1 ano (pontuação 1)²⁰.

Tipo de doador

O tipo de doador influencia nos resultados dos transplantes. TCTH com doador aparentado tem sobrevida global, NRM e incidência de DECH menores que procedimentos utilizando doadores não aparentados¹⁰⁷. No escore do EBMT, esta variável foi dividida em doadores aparentado com HLA idêntico (pontuação zero) e doadores não aparentados (pontuação 1). Os transplantes singênicos (doador irmão gêmeo) e com doadores aparentados não idênticos foram excluídos²⁰.

Combinação de gênero entre doador e receptor

Os antígenos de histocompatibilidade menores específicos do homem (codificados pelo cromossomo Y) tem se mostrado relacionados com o TCTH com incompatibilidade de gênero⁶¹. Doadoras mulheres sensibilizadas por estes antígenos (H-Y) durante a gestação determinam uma maior incidência de DECH, maior NRM e menor sobrevida nos receptores homens^{104,107}. A associação entre os gêneros de doador e receptor foi subdividida em combinação doadora mulher/receptor homem (pontuação 1) e todas as demais combinações (pontuação zero)²⁰.

Influência do perfil sorológico para o CMV

A infusão de células-tronco alogênicas é seguida por um período de imunossupressão em que vírus podem ser reativados e determinar doenças³¹. O CMV permanece como causador de importantes complicações após o transplante, podendo desenvolver infecções em vários órgãos, como pneumonia, hepatite, gastroenterite, retinite, cistite e encefalite^{138,139}.

A soropositividade para o CMV do receptor é um importante fator de risco para a NRM nos TCTH não aparentados. Receptores soronegativos devem ser identificados e, se possível, transplantados com doadores também negativos, além de receberem hemocomponentes filtrados ou soronegativos¹³⁸. Por outro lado, também foi identificada importância no status sorológico do doador. Em receptores soropositivos, aqueles com doadores negativos estão mais propensos a desenvolver reativação do vírus quando comparados com os que têm doadores positivos, porém sem diferença na sobrevida entre os dois grupos¹⁴⁰. Quando considerados transplantes com depleção *in vivo* de células T (uso de imunoglobulina antitimócitos), os pacientes com doadores positivos têm uma melhor sobrevida³¹.

O estudo do EBMT avaliou a influência da sorologia nos receptores e das quatro combinações sorológicas entre doador e receptor nos desfechos analisados. Os resultados mostraram uma NRM menor, e maior sobrevida nos receptores negativos com escore de baixo risco, mas sem capacidade de alterar o escore de risco inicial²⁰.

Uso geral

Em 2008, foi investigada a possibilidade do escore de risco do EBMT ser utilizado para prever os desfechos de pacientes portadores de doenças hematológicas em geral após o TCTH alogênico. Este estudo retrospectivo observacional foi publicado em 2009, considerando dados de 56.505 indivíduos transplantados no período de 1980 a

2005. Foram incluídas as seguintes patologias: leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda, leucemia mielóide crônica, síndrome mielodisplásica, mieloma múltiplo, linfoproliferações e aplasia de medula óssea. Os desfechos analisados foram sobrevida global, mortalidade relacionada ao transplante e recaída²⁰.

Os resultados mostraram que a sobrevida global e a NRM foram influenciadas de forma sistemática e significativa pela pontuação do score. Todos os fatores de risco avaliados tiveram impacto significativo e independente nestes desfechos em todas as patologias estudadas²⁰. Os dados apresentados validaram a extensão do seu uso às demais patologias, além da LMC, inclusive com recentes modificações para LLA e LMA, assim como sua aplicação em pacientes antes de um segundo transplante²⁵⁻²⁷.

Justificativa

O TCTH alogênico tem benefício comprovado para diversas patologias benignas e malignas, porém ainda é um procedimento associado à significativa morbimortalidade. A disponibilidade de um doador e o risco inerente à patologia de base devem ser acrescidos da avaliação de risco relacionada ao transplante e da possibilidade de tratamentos alternativos com desfecho semelhante.

A aplicação do Escore de Risco do EBMT nos pacientes submetidos ao transplante alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre tem a finalidade de validar este método em nosso meio, disponibilizando-o como mais uma ferramenta para prever, com dados pré-transplante, o risco individual de cada um deles em nossa instituição.

Objetivos

Geral

Estudar a aplicação do Escore de Risco do EBMT na população de pacientes submetidos a TCTH alogênico no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, avaliando os desfechos precoce e tardio.

Específicos

1. Relacionar a pontuação do escore com sobrevida global, NRM e recaída no grupo total de pacientes submetidos ao procedimento.
2. Avaliar de forma independente a influência de cada fator (idade do paciente, estágio da doença, tipo de doador, intervalo entre diagnóstico e o transplante, e a combinação de sexo doador-receptor) nas patologias estudadas.
3. Avaliar influência do estado sorológico para Citomegalovírus do paciente e doador pré-transplante na sobrevida global da população transplantada.

Referências revisão

1. Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell*. 2000 Jan. 7;100(1):157–168.
2. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev. Hematol*. 2010 Jun.;3(3):285–299.
3. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2010 Aug.;45(8):1259–1268.
4. THOMAS ED, LOCHTE HL, LU WC, FERREBEE JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N. Engl. J. Med*. 1957 Sep. 12;257(11):491–496.
5. Baron F, Storb R, Little M-T. Hematopoietic cell transplantation: five decades of progress. *Arch. Med. Res*. 2003 Oct.;34(6):528–544.
6. Trends in Allo Transplants [Internet]. marrow.org. [cited 2012 Jan. 15]; Available from: <http://www.marrow.org/>
7. Qazilbash MH, Devetten MP, Abraham J, Lynch JP, Beall CL, Weisenborn R, et al. Utility of a prognostic scoring system for allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Acta Haematol*. 2003;109(3):119–123.
8. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005 Apr. 15;103(8):1652–1658.
9. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med*. 2007 Jul. 19;357(3):258–265.

10. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan. 21;115(3):453–474.
11. Wang Z-Y, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood*. 2008 Mar. 1;111(5):2505–2515.
12. Hurley CK. HLA diversity: detection and impact on unrelated hematopoietic stem cell donor characterization and selection. *Int. J. Hematol.* 2002 Aug.;76 Suppl 2:152–154.
13. Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl.* 2010;:87–105.
14. Kindwall-Keller T, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplantation.* 2009 Apr.;43(8):597–609.
15. FRCPath JGTMF, FRCPath AJBMF. Acute myeloid leukemia. Chapter 3. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice, 1e.* 1st ed. Churchill Livingstone; 2008.
16. Varaldo R, Frassoni F. HSCT for acute myeloid leukaemia in adults. Chapter 20. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* 5th ed. ESH; 2008.
17. Xhaard A, Porcher R, Chien JW, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, et al. Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality. *Leukemia.* 2008 Nov.;22(11):2062–2069.

18. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*. 2005 Oct. 15;106(8):2912–2919.
19. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann. Intern. Med.* 2006 Mar. 21;144(6):407–414.
20. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009 Oct. 15;115(20):4715–4726.
21. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplantation*. 2011 Jun. 6;
22. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998 Oct. 3;352(9134):1087–1092.
23. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005 Feb.;90(2):232–237.
24. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giralt SA, et al. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br. J. Haematol.* 2004 Jun.;125(5):613–620.
25. Hemmati PG, Terwey TH, le Coutre P, Vuong LG, Massenkeil G, Dörken B, et al. A modified EBMT risk score predicts the outcome of patients with acute myeloid

- leukemia receiving allogeneic stem cell transplants. *Eur. J. Haematol.* 2011 Apr.;86(4):305–316.
26. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Dietz E, Vuong LG, Massenkeil G, et al. A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica.* 2010 May;95(5):810–818.
 27. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, et al. EBMT Risk Score Predicts Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Who Have Failed a Previous Transplantation Procedure. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011 Jun. 30;
 28. Artz AS, Pollyea DA, Kocherginsky M, Stock W, Rich E, Odenike O, et al. Performance Status and Comorbidity Predict Transplant-Related Mortality After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2006 Sep.;12(9):954–964.
 29. Guilfoyle R, Demers A, Bredeson C, Richardson E, Rubinger M, Szwajcer D, et al. Performance status, but not the hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI), predicts mortality at a Canadian transplant center. *Bone Marrow Transplantation.* 2009 Jan.;43(2):133–139.
 30. Cordonnier C. Infections after HSCT. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* 5th ed. 2008.
 31. Ugarte-Torres A, Hoegh-Petersen M, Liu Y, Zhou F, Williamson TS, Quinlan D, et al. Donor Serostatus Has an Impact on Cytomegalovirus-Specific Immunity, Cytomegaloviral Disease Incidence, and Survival in Seropositive Hematopoietic Cell

- Transplant Recipients. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2011 Apr. 1;17(4):574–585.
32. Ljungman P. CMV infections after hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2008 Aug.;42 Suppl 1:S70–S72.
 33. PORTARIA Nº 2.600, DE 21 DE OUTUBRO DE 2009 [Internet]. brasilsus.com.br. [cited 2012 Jan. 16]; Available from: <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/gm/101249-2600.html>
 34. Negrin R, Blume K. Principles of hematopoietic cell transplantation. Chapter 22. Lichtman. *Williams Hematology Digital Edition*. 7th ed. McGraw-Hill Education; 2006.
 35. LORENZ E, UPHOFF D, REID TR, SHELTON E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. Natl. Cancer Inst.* 1951 Aug.;12(1):197–201.
 36. Petersdorf EW. Optimal HLA matching in hematopoietic cell transplantation. *Curr. Opin. Immunol.* 2008 Oct.;20(5):588–593.
 37. Hong R, Cooper MD, Allan MJ, Kay HE, Meuwissen H, Good RA. Immunological restitution in lymphopenic immunological deficiency syndrome. *Lancet*. 1968 Mar. 9;1(7541):503–506.
 38. THOMAS ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N, et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood*. 1977 Apr.;49(4):511–533.
 39. O'Reilly RJ, Dupont B, Pahwa S, Grimes E, Smithwick EM, Pahwa R, et al. Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N. Engl. J. Med.* 1977 Dec. 15;297(24):1311–1318.

40. Hansen JA, Clift RA, THOMAS ED, Buckner CD, Storb R, Giblett ER. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1980 Sep. 4;303(10):565–567.
41. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD, Friedman HS, Douglas GW, Devergie A, et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N. Engl. J. Med.* 1989 Oct. 26;321(17):1174–1178.
42. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplantation.* 2009 Jul. 6;45(2):219–234.
43. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006 Apr. 27;354(17):1813–1826.
44. Bregni M, Herr W, Blaise D, Solid Tumor Working Party of EBMT. Allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Jun.;11(6):901–911.
45. brasilsus.com.br [Internet]. [cited 2012 Jan. 16]. Available from: <http://www.brasilsus.com.br>
46. Larghero J, Garcia J, Gluckman E. Sources and procurement of stem cells. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* 5th ed. 2008.
47. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R, et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-

- identical relatives in patients with hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2001 Jan. 18;344(3):175–181.
48. Hassan HT, Stockschräder M, Schleimer B, Krüger W, Zander AR. Comparison of the content and subpopulations of CD3 and CD34 positive cells in bone marrow harvests and G-CSF-mobilized peripheral blood leukapheresis products from healthy adult donors. *Transpl. Immunol.* 1996 Dec.;4(4):319–323.
 49. Vigorito AC, Azevedo WM, Marques JF, Azevedo AM, Eid KA, Aranha FJ, et al. A randomised, prospective comparison of allogeneic bone marrow and peripheral blood progenitor cell transplantation in the treatment of haematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation.* 1998 Dec.;22(12):1145–1151.
 50. 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 Jun. 15;95(12):3702–3709.
 51. Haldal D, Tjønnfjord G, Brinch L, Albrechtsen D, Egeland T, Steen R, et al. A randomised study of allogeneic transplantation with stem cells from blood or bone marrow. *Bone Marrow Transplantation.* 2000 Jun.;25(11):1129–1136.
 52. Korbling M. Peripheral blood stem cell versus bone marrow allotransplantation: does the source of hematopoietic stem cells matter? *Blood.* 2001 Nov. 15;98(10):2900–2908.
 53. Becker PS, Wagle M, Matous S, Swanson RS, Pihan G, Lowry PA, et al. Spontaneous splenic rupture following administration of granulocyte colony-

- stimulating factor (G-CSF): occurrence in an allogeneic donor of peripheral blood stem cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 1997 Apr.;3(1):45–49.
54. Parkkali T, Volin L, Sirén MK, Ruutu T. Acute iritis induced by granulocyte colony-stimulating factor used for mobilization in a volunteer unrelated peripheral blood progenitor cell donor. *Bone Marrow Transplantation.* 1996 Mar.;17(3):433–434.
 55. Adkins DR. Anaphylactoid reaction in a normal donor given granulocyte colony-stimulating factor. *J. Clin. Oncol.* 1998 Feb.;16(2):812–813.
 56. Vij R, Adkins DR, Brown RA, Khoury H, DiPersio JF, Goodnough T. Unstable angina in a peripheral blood stem and progenitor cell donor given granulocyte-colony-stimulating factor. *Transfusion.* 1999 May;39(5):542–543.
 57. Bojanić I, Cepulić BG, Mazić S. Collection of hematopoietic progenitor cells from healthy donors. *Acta Med Croatica.* 2009 Jun.;63(3):237–244.
 58. Korbling M, Giralt S, Khouri I, Mirza N, Donato M, Anderlini P, et al. Donor lymphocyte apheresis for adoptive immunotherapy compared with blood stem cell apheresis. *J Clin Apher.* 2001;16(2):82–87.
 59. Powles R, Mehta J, Kulkarni S, Treleaven J, Millar B, Marsden J, et al. Allogeneic blood and bone-marrow stem-cell transplantation in haematological malignant diseases: a randomised trial. *Lancet.* 2000 Apr. 8;355(9211):1231–1237.
 60. Arcese W, Aversa F, Bandini G, De Vincentiis A, Falda M, Lanata L, et al. Clinical use of allogeneic hematopoietic stem cells from sources other than bone marrow. *Haematologica.* 1998 Feb.;83(2):159–182.
 61. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation

in patients with early-stage leukemia: a report from the Société Française de Greffe de Moelle. *J. Clin. Oncol.* 2000 Feb.;18(3):537–546.

62. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, et al. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 Sep.;14(9 Suppl):45–53.
63. Schmitz N, Bacigalupo A, Hasenclever D, Nagler A, Gluckman E, Clark P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation vs filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation in patients with early leukaemia: first results of a randomised multicentre trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 1998 May;21(10):995–1003.
64. Wagner JE, Barker JN, DeFor TE, Baker KS, Blazar BR, Eide C, et al. Transplantation of unrelated donor umbilical cord blood in 102 patients with malignant and nonmalignant diseases: influence of CD34 cell dose and HLA disparity on treatment-related mortality and survival. *Blood.* 2002 Sep. 1;100(5):1611–1618.
65. Rubinstein P, Carrier C, Scaradavou A, Kurtzberg J, Adamson J, Migliaccio AR, et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N. Engl. J. Med.* 1998 Nov. 26;339(22):1565–1577.
66. Goldstein G, Elhasid R, Bielorai B, Shimoni A, Yerushalmi R, Kassis I, et al. Adults requiring cord blood transplants but have insufficient cell doses from a single cord blood unit can receive two units with successful engraftment kinetics similar to those of children receiving a single unit. *Leuk. Lymphoma.* 2011 Apr.;52(4):635–641.
67. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, Urbano-Ispizua A, Niederwieser D, Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy ISCT, et al.

Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplantation*. 2007 Jan.;39(2):71–87.

68. Tiercy JM. Immunogenetics of allogeneic HSCT - The role of HLA in HSCT. Chapter 3.1. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 5th ed. 2008.
69. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2000 Sep. 7;343(10):702–709.
70. Klein J, Sato A. The HLA system. Second of two parts. *N. Engl. J. Med.* 2000 Sep. 14;343(11):782–786.
71. Colvin RB. Cellular and molecular mechanisms of allograft rejection. *Annu. Rev. Med.* 1990;41:361–375.
72. Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME) - INCA [Internet]. [inca.gov.br](http://www.inca.gov.br). [cited 2012 Jan. 20]; Available from: http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?ID=677
73. Perez LE. Outcomes from unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer Control*. 2011 Oct.;18(4):216–221.
74. Dahlke J, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, et al. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2006 Jan.;37(2):155–163.
75. Eapen M, Rubinstein P, Zhang M-J, Camitta BM, Stevens C, Cairo MS, et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J. Clin. Oncol.* 2006 Jan. 1;24(1):145–151.

76. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Terenzi A, Falzetti F, Carotti A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from alternative donors for high-risk acute leukemia: the haploidentical option. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2007 Jan.;2(1):105–112.
77. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Bjerke JW, Martin PJ, Petersdorf EW, et al. Transplantation of marrow cells from unrelated donors for treatment of high-risk acute leukemia: the effect of leukemic burden, donor HLA-matching, and marrow cell dose. *Blood.* 1997 Jun. 1;89(11):4226–4235.
78. Hauzenberger D, Schaffer M, Ringdén O, Hassan Z, Omazic B, Mattsson J, et al. Outcome of haematopoietic stem cell transplantation in patients transplanted with matched unrelated donors vs allele-mismatched donors: a single centre study. *Tissue Antigens.* 2008 Dec.;72(6):549–558.
79. Rocha V, Locatelli F. Searching for alternative hematopoietic stem cell donors for pediatric patients. *Bone Marrow Transplantation.* 2008 Jan.;41(2):207–214.
80. Shaw BE, Veys P, Pagliuca A, Addada J, Cook G, Craddock CF, et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: conditioning protocols and donor selection algorithms. *Bone Marrow Transplantation.* 2009 Jul.;44(1):7–12.
81. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002;8(7):377–386.
82. Aversa F, Velardi A, Tabilio A, Reisner Y, Martelli MF. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood Reviews.* 2001 Sep.;15(3):111–119.

83. Koh L-P, Chao NJ. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplant using mismatched/haploidentical donors: a review. *Blood Cells Mol. Dis.* 2008;40(1):20–24.
84. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, et al. Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science.* 2002 Mar. 15;295(5562):2097–2100.
85. Gratwohl A. Principles of conditioning. Chapter 6. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* In: Apperley ECEGAGATMJ, editor. 2008. p. 128–145.
86. Servais S, Baron F, Beguin Y. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) after reduced intensity conditioning. *Transfus. Apher. Sci.* 2011 Apr.;44(2):205–210.
87. Falkenburg JHF, Warren EH. Graft versus Leukemia Reactivity after Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2011 Jan. 1;17(S):S33–S38.
88. Kolb H-J. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood.* 2008 Dec. 1;112(12):4371–4383.
89. Marmont AM, Horowitz MM, Gale RP, Sobocinski K, Ash RC, van Bekkum DW, et al. T-cell depletion of HLA-identical transplants in leukemia. *Blood.* 1991 Oct. 15;78(8):2120–2130.
90. Storb R. Bone marrow transplantation for the treatment of chronic myelogenous leukemia. *Am. J. Med. Sci.* 1988 Aug.;296(2):87–94.

91. de Lima M, Bonamino M, Vasconcelos Z, Colares M, Diamond H, Zalcborg I, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusions after moderately ablative chemotherapy and stem cell transplantation for hematological malignancies: high remission rate among poor prognosis patients at the expense of graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplantation*. 2001 Jan.;27(1):73–78.
92. Shimoni A, Nagler A. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation (NST) in the treatment of human malignancies: from animal models to clinical practice. *Cancer Treat. Res.* 2002;110:113–136.
93. Levine JE, Uberti JP, Ayash L, Reynolds C, Ferrara JLM, Silver SM, et al. Lowered-intensity preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation delays acute graft-versus-host disease but does not improve outcome for advanced hematologic malignancy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2003 Mar.;9(3):189–197.
94. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005 Dec.;19(12):2304–2312.
95. Gribben JG, Hosing C, Maloney DG. Stem cell transplantation for indolent lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2011 Jan.;17(1 Suppl):S63–70.
96. Shimoni A, Nagler A. Optimizing the conditioning regimen for allogeneic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia; dose intensity is still in need. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2011 Sep.;24(3):369–379.

97. Martin, P. Documentation of engraftment and characterization of chimerism following hematopoietic cell transplantation. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Fourth (4th) Edition*. Wiley-Blackwell. 4th ed. 4th Edition; 2009.
98. Thiede C. Diagnostic chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation: new methods and markers. *Am J Pharmacogenomics*. 2004;4(3):177–187.
99. Jólkowska J, Pieczonka A, Strabel T, Boruckowski D, Wachowiak J, Bader P, et al. Hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation: a comparison of quantitative analysis by automated DNA sizing and fluorescent in situ hybridization. *BMC Blood Disord*. 2005 Jan. 10;5(1):1.
100. Majhail N, Weisdorf D. Complications after hematopoietic cell transplantation. Chapter 113. In: *Hematology: Basic Principles and Practice*. Churchill Livingstone; 2009. p. 1755–1767.
101. Mielcarek M. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2003 Mar. 13;102(2):756–762.
102. Devergie A. Graft versus host disease. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation*. 2008.
103. Socie G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. *Blood*. 2009 Nov. 12;114(20):4327–4336.
104. Barrett AJ, Rezvani K, Solomon S, Dickinson AM, Wang XN, Stark G, et al. New developments in allotransplant immunology. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2003;:350–371.
105. Ferrara JL, Levine JE, Reddy P, Holler E. Graft-versus-host disease. *The Lancet*. 2009 May;373(9674):1550–1561.

106. Remberger M, Mattsson J, Hassan Z, Karlsson N, LeBlanc K, Omazic B, et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II-IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors: a single centre study. *Bone Marrow Transplantation*. 2008 Feb.;41(4):399–405.
107. Jagasia M, Arora M, Flowers MED, Chao NJ, McCarthy PL, Cutler CS, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2012 Jan. 5;119(1):296–307.
108. Konopacki J, Procher R, Robin M, Bieri S, Cayuela J-M, Larghero J, et al. Long-term follow-up after allogeneic stem cell transplantation in patients with severe aplastic anemia after cyclophosphamide plus antithymocyte globulin conditioning. *Haematologica*. 2011 Dec. 29;
109. Sangiolo D, Storb R, Deeg HJ, Flowers MED, Martin PJ, Sandmaier BM, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation from HLA-identical siblings for severe aplastic anemia in patients over 40 years of age. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2010 Oct.;16(10):1411–1418.
110. Storb R, Blume KG, O'Donnell MR, Chauncey T, Forman SJ, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide and antithymocyte globulin to condition patients with aplastic anemia for allogeneic marrow transplantations: the experience in four centers. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2001;7(1):39–44.
111. Deeg HJ, Flowers ME. Acute graft-versus-host disease. Chapter 38. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*, 1e. Churchill Livingstone; 2008. p. 387–400.
112. Horwitz ME, Sullivan KM. Chronic graft-versus-host disease. *Blood Reviews*. 2006 Jan.;20(1):15–27.

113. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Nishihori T, Betts B, Field T, et al. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. *Haematologica*. 2011 Nov.;96(11):1678–1684.
114. Roziakova L, Mladosevicova B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol. Res*. 2010;18(11-12):607–615.
115. Quinn B, Potting CMJ, Stone R, Blijlevens NMA, Fliedner M, Margulies A, et al. Guidelines for the assessment of oral mucositis in adult chemotherapy, radiotherapy and haematopoietic stem cell transplant patients. *Eur. J. Cancer*. 2008 Jan.;44(1):61–72.
116. Ho VT, Linden E, Revta C, Richardson PG. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: review and update on the use of defibrotide. *Semin. Thromb. Hemost.* 2007 Jun.;33(4):373–388.
117. Richardson P, Linden E, Revta C, Ho V. Use of defibrotide in the treatment and prevention of veno-occlusive disease. *Expert Rev. Hematol*. 2009 Aug.;2(4):365–376.
118. Tichelli A, Rovó A, Passweg J, Schwarze CP, Van Lint MT, Arat M, et al. Late complications after hematopoietic stem cell transplantation. *Expert Rev. Hematol*. 2009 Oct.;2(5):583–601.
119. Tichelli A, Rovó A, Gratwohl A. Late pulmonary, cardiovascular, and renal complications after hematopoietic stem cell transplantation and recommended screening practices. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;:125–133.

120. Roziakova L, Mladosevicova B. [Cardiovascular effects after hematopoietic stem cell transplantation]. *Vnitr Lek.* 2010 Mar.;56(3):233–239.
121. Roziakova L, Bojtarova E, Mistrik M, Mladosevicova B. Secondary malignancies after hematopoietic stem cell transplantation. *Neoplasma.* 2011;58(1):1–8.
122. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenaux P, Morel P, Sanz G, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood.* 1997 Mar. 15;89(6):2079–2088.
123. Bacher U, Haferlach C, Kröger N, Schnittger S, Kern W, Wiedemann B, et al. Diagnostic tools in the indications for allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010 Jan.;16(1):1–11.
124. Burnett AK, Knapper S. Acute myeloid leukemia. Chapter 3. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*, 1e. Churchill Livingstone; 2008. p. 25–33.
125. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373–383.
126. Alamo J, Shahjahan M, Lazarus HM, de Lima M, Giralt SA. Comorbidity indices in hematopoietic stem cell transplantation: a new report card. *Bone Marrow Transplantation.* 2005 Sep.;36(6):475–479.
127. Needham DM, Scales DC, Laupacis A, Pronovost PJ. A systematic review of the Charlson comorbidity index using Canadian administrative databases: a perspective on risk adjustment in critical care research. *J Crit Care.* 2005 Mar.;20(1):12–19.

128. Resorlu B, Diri A, Atmaca AF, Tuygun C, Oztuna D, Bozkurt OF, et al. Can We Avoid Percutaneous Nephrolithotomy in High-risk Elderly Patients Using the Charlson Comorbidity Index? *Urology*. 2011 Dec. 21;
129. Abizanda Soler P, Paterna Mellinas G, Martínez Sánchez E, López Jiménez E. [Comorbidity in the elderly: utility and validity of assessment tools]. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010 Jun.;45(4):219–228.
130. Sorrow ML. Comorbidities and hematopoietic cell transplantation outcomes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:237–247.
131. Savic A, Kvrjic V, Rajic N, Urosevic I, Kovacevic D, Percic I, et al. The hematopoietic cell transplantation comorbidity index is a predictor of early death and survival in adult acute myeloid leukemia patients. *Leuk Res*. 2011 Dec. 20;
132. Bokhari SW, Watson L, Nagra S, Cook M, Byrne JL, Craddock C, et al. Role of HCT-comorbidity index, age and disease status at transplantation in predicting survival and non-relapse mortality in patients with myelodysplasia and leukemia undergoing reduced-intensity-conditioning hemopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*. 2011 Jul. 11;
133. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, Hingorani S, Sorrow ML, Boeckh M, et al. Reduced mortality after allogeneic hematopoietic-cell transplantation. *N. Engl. J. Med*. 2010 Nov. 25;363(22):2091–2101.
134. Mori Y, Teshima T, Kamezaki K, Kato K, Takenaka K, Iwasaki H, et al. Validation of pretransplantation assessment of mortality risk score in the outcome of hematopoietic SCT in non-Caucasians. *Bone Marrow Transplantation*. 2011 Nov. 21;

135. Weinberg K, Blazar BR, Wagner JE, Agura E, Hill BJ, Smogorzewska M, et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001 Mar. 1;97(5):1458–1466.
136. Wils E-J, van der Holt B, Broers AEC, Posthumus-van Sluijs SJ, Gratama J-W, Braakman E, et al. Insufficient recovery of thymopoiesis predicts for opportunistic infections in allogeneic hematopoietic stem cell transplant recipients. *Haematologica*. 2011 Dec.;96(12):1846–1854.
137. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2009 Jan.;15(1):30–38.
138. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood*. 2009 Jun. 4;113(23):5711–5719.
139. Cesaro S, Brugiolo A, Faraci M, Uderzo C, Rondelli R, Favre C, et al. Incidence and treatment of hemorrhagic cystitis in children given hematopoietic stem cell transplantation: a survey from the Italian association of pediatric hematology oncology-bone marrow transplantation group. *Bone Marrow Transplantation*. 2003 Nov.;32(9):925–931.
140. Zhou W, Longmate J, Lacey SF, Palmer JM, Gallez-Hawkins G, Thao L, et al. Impact of donor CMV status on viral infection and reconstitution of multifunction CMV-specific T cells in CMV-positive transplant recipients. *Blood*. 2009 Jun. 18;113(25):6465–6476.
141. Anasetti C, Lee S, Waller E. Increased Incidence of Chronic Graft-Versus-Host Disease (GVHD) and No Survival Advantage with Filgrastim-Mobilized Peripheral

Blood Stem Cells (PBSC) Compared to Bone Marrow (BM) Transplants From Unrelated Donors: Results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) Protocol 0201, a Phase III, Prospective, Randomized Trial. 53rd ASH Annual Meeting Exposition. 2011 Dec.

Artigo

**VALIDATION OF THE EBMT RISK SCORE FOR SOUTH BRAZILIAN PATIENTS
SUBMITTED TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION**

VALIDATION OF THE EBMT RISK SCORE FOR SOUTH BRAZILIAN PATIENTS SUBMITTED TO ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Abstract

BACKGROUND: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a treatment modality able to cure many hematological disorders. Although utilized with increasing frequency and success, it is still associated with a high transplant related mortality rate. In 2009, the EBMT risk score was validated as a simple tool to predict outcome after allogeneic HSCT for acquired hematological disorders. **OBJECTIVES:** The aim of this study was to validate the applicability of the EBMT risk score for allogeneic HSCT on south Brazilian patients, from a single center. **METHODS:** A retrospective observational study was performed based on patients' records and data base of Hematology and Bone Marrow Transplantation Department at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, including all allogeneic transplants for malignant and severe aplastic anemia from 1994 to 2010. Patients were categorized according to EBMT risk score and overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM) and relapse rate (RR) were analyzed. **RESULTS:** There were 278 evaluable patients, of whom 56% were male, and the median age was 32 years. OS, NRM, and RR at five years median follow up, were 48.7%, 40.7%, and 30.7%, respectively. The OS was 81,8% for risk score 0 and 0% for score 6 ($p<0.001$), and NRM 13.6% and 80% for risk score 0 and 6, respectively ($p=0.001$). Advanced disease stage was associated with an increased RR in all evaluated neoplastic disorders. **CONCLUSION:** The EBMT risk score can be utilized as a tool for clinical decision-making before allogeneic HSTC for malignant hematological diseases and severe aplastic anemia at a single center, in Brazil.

Introduction

Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) is a potentially curative therapy for a variety of malignant and nonmalignant hematological disorders^{1,2}. Since the first transplant performed in 1939³, this procedure has evolved with advances in conditioning, HLA compatibility techniques, supportive care, management of complications and expanding stem cells sources^{2,4-9}. As a result, indications for transplant and the pool of eligible patients have increased, notably allowing inclusion of elderly recipients¹⁰, and increasing the annual number of unrelated HSCT, now exceeding 10.000 worldwide¹¹.

Allogeneic HSCT remains, however, associated with a significant risk of morbidity and mortality. This procedure can induce damage of various organs and tissues, from subclinical changes to life-threatening conditions^{4,12,13}, justifying the development of scores for the assessment of HSCT risk in a particular patient. On the other hand, non-transplant treatment strategies¹⁴⁻¹⁷ have improved in recent years, particularly for Chronic Myeloid Leukemia (CML) which was the major indication for HSCT in leukemia.

In 1998, the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) validated a simple risk score for patients submitted to allogeneic HSCT for CML, based on five risk factors: age of recipient, disease stage, time interval from diagnosis to transplantation, donor type and donor-recipient gender combination¹⁸. It is interesting to note that De Souza et al.¹⁹ validated the EBMT score in a population of 1084 Brazilian CML patients. Later, in a retrospective analysis, the EBMT extended the score utility to a broad range of acquired hematological disorders, improving transplant risk assessment in general¹⁷. The latter was later tested and modified for different diseases and clinical situations²⁰⁻²².

The aim of this study was to validate the applicability of the EBMT risk score for allogeneic HSCT on south Brazilian patients with acquired hematological disorders from a single center at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

Patients and methods

Study design and database

A retrospective observational study was performed based on review of patients' charts and data base at Hematology and Bone Marrow Transplantation Department of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Brazil. This data holds information on 293 patients submitted to allogeneic HSCT performed between 1994 and 2010. Except for syngeneic donor transplants and HSCT performed for nonmalignant diseases other than aplastic anemia, all HLA-identical sibling and unrelated donor transplants were included.

Definitions of risk score and endpoints

This analysis utilizes the original EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation) risk score as reported and later adapted by Gratwohl et al.^{17,18}, with five pretransplant risk factors: age of the patient, disease stage, time from diagnosis to transplant, donor type, and donor-recipient gender combination. The total risk score for an individual patient is the sum of points given to each variable, which can range from 0 to 7 points. Risk factors were distributed as: age of recipient (0 for < 20 years, 1 for 20-40 years, and 2 for >40 years); donor type (0 for HLA-identical sibling donor, and 1 for unrelated donor); gender match (0 for all others, and 1 for male recipient/female donor); time from diagnosis to transplantation (0 for <12 months, and 1 for >12 months). Disease stage was categorized as early stage (0 point) including acute leukemia transplanted in first complete remission (CR), myelodysplastic syndrome (MDS) transplanted either untreated or in first CR, CML in first chronic phase, and lymphoproliferative disorders and multiple myeloma (MM) in first CR. Intermediate stage (1 point) includes acute leukemia in second CR, CML in all other stages than chronic phase and blast crisis, MDS in second CR or in partial remission, and lymphoproliferative disorders and MM in second CR, partial remission or stable disease. Late stage disease (2 points) includes acute leukemia in all

other disease stages, CML in blast crisis, MDS, lymphoproliferative disorders and MM in all other stages than those previously defined. Disease stage in patients with severe aplastic anemia (SAA) was always considered as early stage (0 point). Donor and recipient CMV serologic status was also analyzed in our population.

Overall survival (OS), non-relapse mortality (NRM), and relapse rate (RR) were the three endpoints analyzed in this study. Overall survival was defined as the probability of survival from transplant to death from any cause, with surviving patients censored at last follow-up. NRM was defined as the probability of dying due to any cause other than disease recurrence; and RR as the probability of disease recurrence. (ebmt statistical guideline)

Statistical analysis

The calculations were done by SPSS v.18.0, and each endpoint was analyzed separately. Quantitative variables are describe by median and range, and categorical variables by frequencies and percentages. 95% confidence intervals were presented. Overall survival was estimated from the time of transplant, using Kaplan-Meier curve method. NRM and relapse were calculated using cumulative incidence estimates. For each endpoint and each studied disease, a Cox regression model with a proportional-hazards analysis was applied using the five risk factors. The predictive power of the EBMT risk score was calculated for total population and for each disease by computing the receiver operating characteristics area under the curve (ROC AUC) for each endpoint.

Results

Patient population

In total, 293 patients submitted to allogeneic HSCT were included. Of those 16 patients were not eligible: eleven patients had non-malignant disorders other than SAA and in 5 the information was not available.

From the 278 evaluable patients 156 were male (56%), with a median age of 32 years, ranging from 1 to 57 years. Fifty nine patients had acute myeloid leukemia (AML), 48 ALL, 16 MDS, 76 CML, 27 lymphoproliferative disorders, 1 MM, and 51 SAA. Most procedures (238) were performed with HLA-identical sibling and 40 with HLA-matched and mismatched unrelated donors. Bone marrow was the stem-cell source in 220, peripheral blood in 52, and cord blood in 6 patients. Of the entire group of patients, 241 were submitted to myeloablative, and 37 to reduced intensity conditioning regimens. Most transplants were performed at early disease stage (175 patients - 62.9%) and with more than 12 months from diagnosis. The sum of risk score points was 2 and 3 for the majority of patients (138 patients - 49.6%). No recipient had scored 7. The population characteristics are summarized in Table 1.

Overall survival

The entire population cumulative OS was 48.7% at five years (95% confidence interval, 42.5%-54.9%), and 43.9% (95% CI, 37.1%-50.7%) at ten years. Median follow-up for surviving patients was 6.39 years, ranging from 58 days to 15 years. (Figure 1)

There was a significant relation between the sum of risk score points and survival. Overall survival in five years decreases significantly from 81.8% on risk score 0 to 0% on score 6 ($p < 0.001$). Risk score 0 had a statistical difference when compared with scores 3, 4, 5 and 6 ($p = 0.034$; 0.003 ; 0.003 ; and < 0.001 respectively). A significant difference was

also observed between score 1 when compared to scores 4, 5 and 6, and scores 3 and 4 to score 6 ($p= 0.010$; 0.018 ; and 0.005 respectively) (Figure 2).

Some risk factors had a significant impact on survival for different diseases. For our total population, disease stage, time interval between disease diagnosis and HSCT, and donor type were the risk factors with significant impact on overall survival. Age, disease stage, and gender combination had significant impact only for AML, and donor type was statistically significant for AML and CML. The predictive power of the score for all diseases, analyzed by ROC AUC, was 0.667, ranging from 0.590 for SAA to 0.802 for AML. Proportional-hazards were not performed to MDS, MM and lymphoproliferative disorders because the small number of patients. Hazard ratio on overall survival for all patients and for each disease is shown at Table 2.

Non-relapse mortality

Cumulative non-relapse mortality was 40.7% at five years (95% CI, 34.5%-46.9%), and 44.6% (95% CI, 37.6%-51.6%) at ten years. (Figure 3) The NRM increased from 13.6% for risk score 0 to 80% for score 6 ($p=0.001$). Risk score 0 was statistically different to scores 2, 3, 5 and 6 ($p= 0.044$; 0.034 ; 0.004 ; and 0.001 respectively), as score 1 to score 6 ($p= 0,029$). (Figure 4) Evaluating risk factors for NRM, advance disease stage (HR 3.8 (1.3-11.0)) and gender combination (HR 2.6 (1.1-6.4)) had significant difference for AML, and donor type (HR 4.1 (1.7-10.2)) for CML. The predictive power for all diseases was 0.59, ranging from 0.55 for ALL to 0.77 for AML.

Relapse rate

RR of the entire population was 30.7% at five years (95% CI 23.3%-38.1%), and 32.4% at ten years (95% CI 24.4%-40.4%). For relapse, advanced disease stage had significant impact for ALL (HR 9.6 (2.6-36.0)), AML (HR 7.3 (2.2-24.0)), and CML (HR 5.1

(1.1-24.2)), and gender combination for ALL (HR 3.5 (1.2-10.1)). The predictive power for all diseases was 0.630, ranging from 0.47 for CML to 0.76 for ALL. Deaths from relapse were 22.1% at five years (95% CI 15.5%-28.7%) and 28.5% at ten years (95% CI 20.5%-36.5%). (Figure 5)

CMV serologic status

CMV serologic status was positive in 238 (86.5%) patients and there was no significant difference on overall survival between seropositive and seronegative recipients, or between donor/recipient combinations of CMV serology. (Table 1)

Discussion

Hematopoietic Stem Cell Transplantation is a treatment modality able to cure many hematological disorders, but morbimortality rates remain high^{18,23,24}. Efforts has been made trying to integrate pretransplant clinical variables into a single score in order to predict outcomes in HSCT recipients²⁵⁻²⁷. The aim of our study was to validate the 2009 EBMT risk score¹⁷ in a single Brazilian center for all acquired hematological disorders.

Of the 278 patients, with a median age of 32 years, the majority (86.5%) had a positive serologic status for CMV, precluding statistical analysis, and were submitted to a matched-related, myeloablative allogeneic HSCT for an early stage disease. The median time interval from diagnosis to transplant was over 12 months, and the stem cell source more frequently used was bone marrow. OS, NRM, and death from relapse at five years were 48.7%, 40.7%, and 22.1%, respectively (Figures 1, 3 and 5). Although in a much smaller and different ethnic population of patients, precluding a strait forward comparison, our data differs from Gratwohl et al.¹⁷ in time interval to transplant since the majority of the European patients were transplanted less than 12 months after diagnosis. The extended

time to transplant observed in our population was probably due to a delay in referral to HSCT as previously shown in a Brazilian population¹⁹.

Overall, the EBMT risk score has proved to be a reasonable tool to predict OS at our center. As shown by the EBMT group, patients with lower risk scores had a better OS after HSCT, and advanced disease stage, longer time interval from diagnosis to transplant, and unrelated donor were powerful predictors of worse survival in our population.

As for the stronger predictive value for AML (AUC: 0.802), observed in our group of patients, we could argue that, besides size sample, ours were a positively selected group of AML patients since the majority of patients were transplanted in first remission in a longer time interval to transplant. It is reasonable to speculate that for such long disease free survival before transplant, patients were selected by attending a better remission with corresponding better prognosis²⁸. As can be noted (Table 2), time interval to transplant was not significant for this as well as for any group of our patients. Recently, a modified EBMT risk score was proposed and validated to ALL and AML patients^{20,21}, omitting time from diagnosis to transplantation since this parameter could be more susceptible to multiple sources of bias^{1,28}, including a strong correlation with disease stage²¹. In addition, it is of note that most ALL patients in first CR were either high risk (Ph+ ALL and other cytogenetic unfavorable leukemias) (data not shown); whereas our CML patients were transplanted after over 12 months in first chronic phase which has being shown, as itself, to be predictive of a worst outcome¹⁸. These findings could explain why the predicted risk value was weaker, although in accordance to the EBMT findings¹⁷, compared to our group of probably selected AML patients.

Finally, NRM and RR were also associated with risk scores categories, but with a poorer predictive power than overall survival. Confirming international literature²⁹, advanced disease stage was an independent risk factor associated with increased relapse rate in all malignancies (AML, ALL and CML) evaluated in our study. Lymphoproliferative

disorders, MDS, and MM had no sufficient number of patients to allow a reliable analysis. Although not considered as a risk factor at the EBMT score system, CMV serologic status, recognized as a negative risk factor for NRM and OS after HSCT³⁰ could not be evaluated in our sample of patients due to the very high incidence observed of CMV positivity.

Conclusion

Pretransplant risk assessment must be performed considering disease risk, available nontransplant strategies and the HSCT risk. Here we demonstrated that the EBMT score can be utilized as a tool for clinical decision-making for malignant and nonmalignant hematological disorders in a single center in Brazil.

Table 1: Patients distribution

Category	AML	ALL	CML	MDS	MM	LD	SAA	Total
Sex								
Male	33 (55.9%)	30(62.5%)	45(59.2%)	6(37.5%)	1(100%)	12(44.4%)	29(56.9%)	156(56.1%)
Female	26 (44.1%)	18(37.5%)	31(40.8%)	10(62.5%)	0	15(55.6%)	22(43.1%)	122(43.9%)
Source								
BM	49(83.1%)	41(85.4%)	63(82.9%)	11(68.8%)	0	7(25.9%)	49(96.1%)	220(79.1%)
PBSC	10(16.9%)	3(6.3%)	13(17.1%)	4(25%)	1(100%)	20(74.1%)	1(2%)	52(18.7%)
CB	0	4(8.3%)	0	1(6.3%)	0	0	1(2%)	6(2.2%)
Regimen								
Mieloablative	58(98.3%)	48(100%)	76(100%)	12(75%)	0	0	46(90.2%)	241(86.7%)
RIC	1(1.7%)	0	0	4(25%)	1(100%)	27(100%)	5(9.8%)	37(13.3%)
Patient age								
Median	35	15	36,5	35	31	43	20	32
Range	1-55	1-47	7-57	2-55	31	18-56	5-51	1-57
Age								
<20	14(23.7%)	27(56.3%)	6(7.9%)	4(25%)	0	2(7.4%)	26(51%)	79(28.4%)
20-40	27(45.8%)	16(33.3%)	40(52.6%)	6(37.5%)	1(100%)	10(37%)	19(37.3%)	119(42.8%)
>40	18(30.5%)	5(10.4%)	30(39.5%)	6(37.5%)	0	15(55.6%)	6(11.8%)	80(28.8%)
Disease stage								
Early	28(47.5%)	18(37.5%)	60(78.9%)	16(100%)	0	2(7.4%)	51(100%)	175(62.9%)
Intermediate	17(28.8%)	23(47.9%)	12(15.8%)	0	1(100%)	7(25.9%)	-	60(21.6%)
Advanced	14(23.7%)	7(14.6%)	4(5.3%)	0	0	18(66.7%)	-	43(15.5%)
Time interval								
<12 months	24(40.7%)	13(27.1%)	13(17.1%)	5(31.3%)	0	1(3.7%)	36(70.6%)	92(33.1%)
>12 months	35(59.3%)	35(72.9%)	63(82.9%)	11(68.7%)	1(100%)	26(96.3%)	15(29.45)	186(66.9%)
HLA								
HLA IS	50(84.7%)	33(68.8%)	69(90.8%)	14(87.5%)	1(100%)	27(100%)	44(86.3%)	238(85.6%)
Unrelated	9(15.35)	15(31.3%)	7(9.2%)	2(12.5%)	0	0	7(13.7%)	40(14.4%)
Gender com								
Other	42(71.2%)	34(70.8%)	58(76.3%)	16(100%)	0	21(77.8%)	38(74.5%)	209(75.2%)
DF/RM	17(28.8%)	14(29.2%)	18(23.7%)	0	1(100%)	6(22.2%)	13(25.5%)	69(24.8%)
Score								
0	2(3.4%)	4(8.3%)	1(1.3%)	2(12.5%)	0	0	13(25.5%)	22(7.9%)
1	10(16.9%)	6(12.5%)	7(9.2%)	4(25%)	0	0	18(35.3%)	45(16.2%)
2	17(28.8%)	12(25%)	20(26.3%)	3(18.8%)	0	1(3.7%)	13(25.5%)	66(23.7%)
3	9(15.3%)	12(25%)	35(46.1%)	7(15.3%)	0	3(11.1%)	6(11.8%)	72(25.9%)
4	10(16.9%)	11(22.9%)	9(11.8%)	0	1(100%)	11(40.7%)	1(2.0%)	43(15.5%)
5	8(13.6%)	2(4.2%)	4(5.3%)	0	0	11(40.7%)	0	25(9.0%)
6	3(5.1%)	1(2.1%)	0	0	0	1(3.7%)	0	5(1.8%)
CMV								
Recipient pos	52(91.2%)	37(77.1%)	65(85.5%)	14(87.5%)	1(100%)	23(88.5%)	46(90.2%)	238(86.5%)
Recipient neg	5(8.8%)	11(22.9%)	11(14.5%)	2(12.5%)	0	3(11.5%)	5(9.8%)	37(13.5%)

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; MDS, myelodysplastic syndrome; MM, multiple myeloma; LD, lymphoproliferative disorders; SAA, severe aplastic anemia; BM, bone marrow; PBSC,peripheral blood stem cell; CB, cord blood; HLA IS, human leukocyte antigen identical sibling; Gender com, gender combination between donor and recipient; DF/RM, donor female/recipient male; CMV, cytomegalovirus; neg, negative; pos, positive

Figure 1: Overall survival

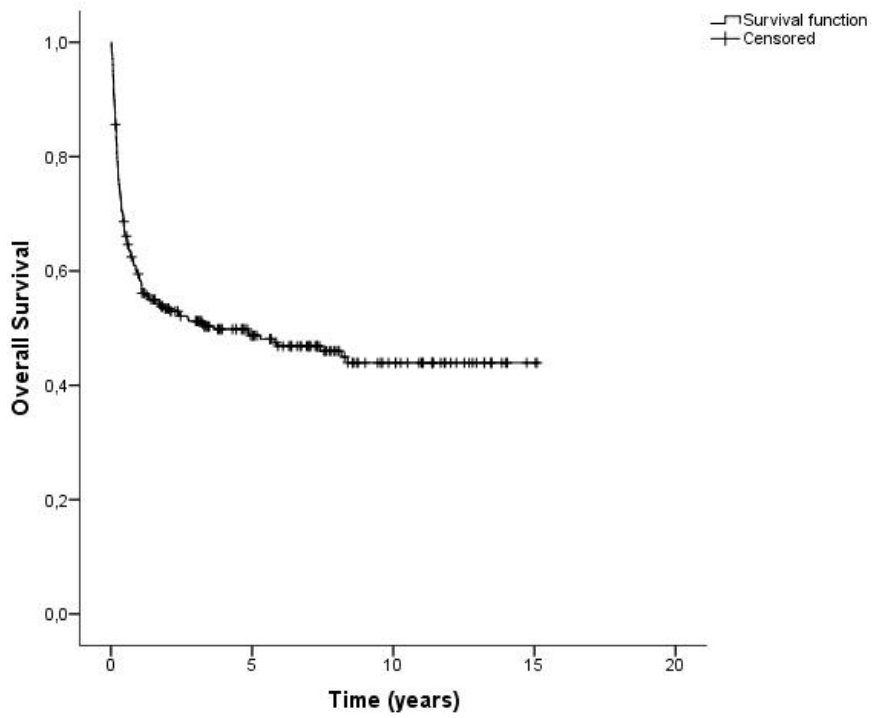


Figure 2: Overall survival on risk score

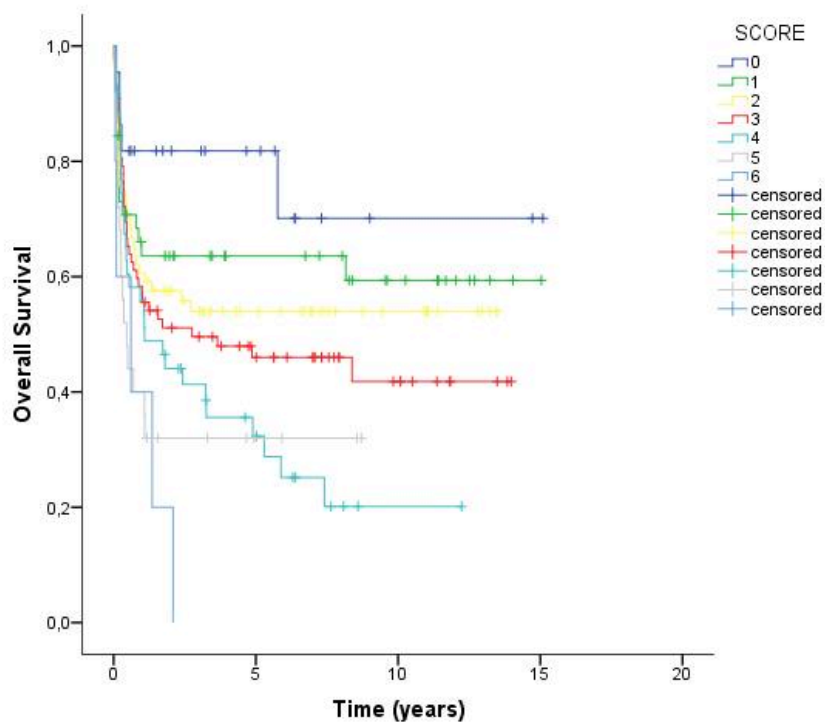


Table 2: Impact of pretransplant risk factors on overall survival

Risk Factors	AML	ALL	CML	AA	Total
Age class					
<20	1	1	1	1	1
20-40	3.4 (1.0-11.7)	1.3 (0.6-2.8)	0.9 (0.3-3.0)	1.7 (0.7-4.5)	1.4 (0.9-2.2)
>40	3.8 (1.1-13.7)	1.4 (0.5-3.9)	1.1 (0.3-3.9)	1.1 (0.2-5.3)	1.4 (0.9-2.2)
Disease stage					
Early	1	1	1	1	1
Intermediate	2.1 (0.8-5.4)	1.4 (0.6-3.0)	1.9 (0.9-4.0)	-	1.5 (1.0-2.2)
Advanced	5.1 (2.1-12.8)	2.4 (0.9-6.3)	2.1 (0.6-6.8)	-	2.0 (1.3-3.1)
Time interval					
<12 months	1	1	1	1	1
>12 months	1.8 (0.8-3.8)	0.8 (0.4-1.8)	1.7 (0.7-4.3)	1.4 (0.5-3.5)	1.5 (1.1-2.2)
Donor type					
HLA	1	1	1	1	1
Other	3.0 (1.3-7.1)	1.6 (0.8-3.3)	3.6 (1.5-8.6)	1.7 (0.6-5.2)	2.4 (1.6-3.6)
Gender combination					
Other	1	1	1	1	1
DF/RM	2.4 (1.2-5.1)	1.9 (0.9-4.0)	0.7 (0.3-1.4)	0.8 (0.3-2.3)	1.1 (0.8-1.7)
ROC Curve					
AUC	0.802	0.743	0.631	0.590	0.667

AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; CML, chronic myeloid leukemia; HLA IS, human leukocyte antigen identical sibling; DF/RM, donor female/recipient male; ROC AUC, receiver operating characteristics area under the curve.

Figure 3: Non-relapse mortality

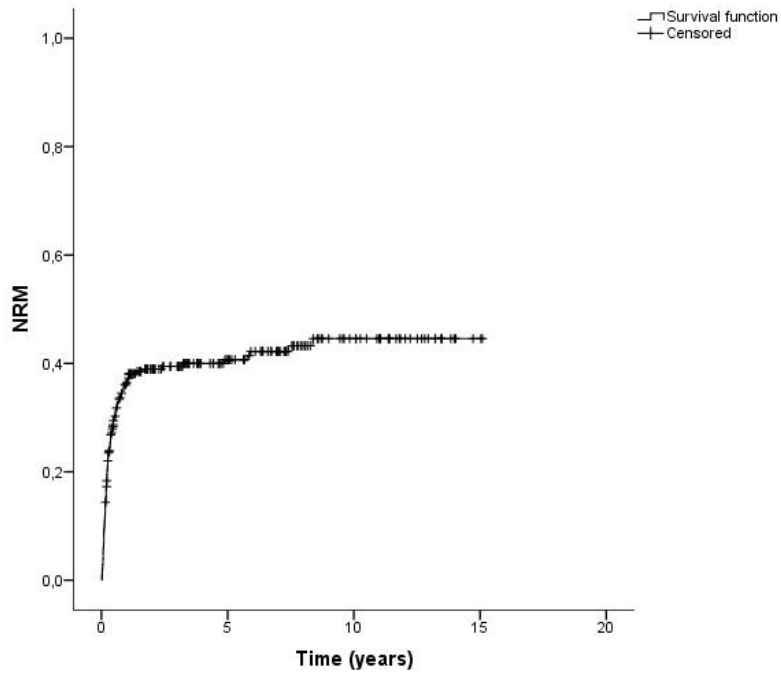


Figure 4: Non-relapse mortality on risk score

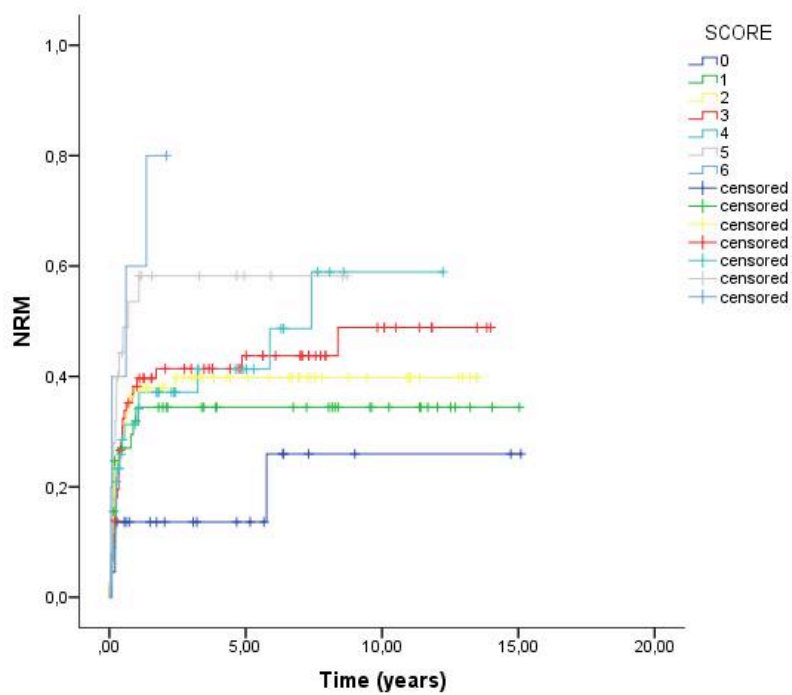
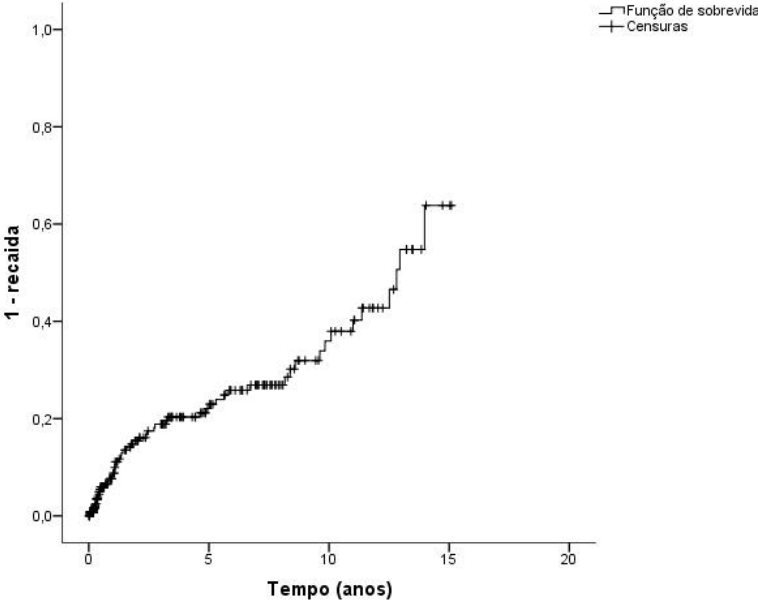


Figure 5: Deaths from relapse



References

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006 Apr. 27;354(17):1813–1826.
2. Gyurkocza B, Rezvani A, Storb RF. Allogeneic hematopoietic cell transplantation: the state of the art. *Expert Rev. Hematol.* 2010 Jun.;3(3):285–299.
3. LORENZ E, UPHOFF D, REID TR, SHELTON E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J. Natl. Cancer Inst.* 1951 Aug.;12(1):197–201.
4. Solh M, Arat M, Cao Q, Majhail NS, Weisdorf D. Late-onset noninfectious pulmonary complications in adult allogeneic hematopoietic cell transplant recipients. *Transplantation.* 2011 Apr. 15;91(7):798–803.
5. Hamadani M, Craig M, Awan FT, Devine SM. How we approach patient evaluation for hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2010 Aug.;45(8):1259–1268.
6. Hurley CK. HLA diversity: detection and impact on unrelated hematopoietic stem cell donor characterization and selection. *Int. J. Hematol.* 2002 Aug.;76 Suppl 2:152–154.
7. Shaw BE, Veys P, Pagliuca A, Addada J, Cook G, Craddock CF, et al. Recommendations for a standard UK approach to incorporating umbilical cord blood into clinical transplantation practice: conditioning protocols and donor selection algorithms. *Bone Marrow Transplantation.* 2009 Jul.;44(1):7–12.
8. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, et al. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor

- hematopoietic cell transplants. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008 Sep.;14(9 Suppl):45–53.
9. Aversa F, Velardi A, Tabilio A, Reisner Y, Martelli MF. Haploidentical stem cell transplantation in leukemia. *Blood Reviews.* 2001 Sep.;15(3):111–119.
 10. Bregni M, Herr W, Blaise D, Solid Tumor Working Party of EBMT. Allogeneic stem cell transplantation for renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011 Jun.;11(6):901–911.
 11. King RJ, Confer DL, Greinix HT, Halter J, Horowitz M, Schmidt AH, et al. Unrelated hematopoietic stem cell donors as research subjects. *Bone Marrow Transplantation.* 2011 Jan.;46(1):10–13.
 12. Roziakova L, Mladovicova B. Endocrine late effects after hematopoietic stem cell transplantation. *Oncol. Res.* 2010;18(11-12):607–615.
 13. Pidala J, Kim J, Anasetti C, Nishihori T, Betts B, Field T, et al. The global severity of chronic graft-versus-host disease, determined by National Institutes of Health consensus criteria, is associated with overall survival and non-relapse mortality. *Haematologica.* 2011 Nov.;96(11):1678–1684.
 14. Burnett AK, Knapper S. Chapter 3. In: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Clinical Practice*, 1e. Churchill Livingstone; 2008. p. 25–33.
 15. Varaldo R, Frassoni F. *The EBMT handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation.* 5th ed. ESH; 2008.
 16. Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations

from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010 Jan. 21;115(3):453–474.

17. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de Witte T, et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer*. 2009 Oct. 15;115(20):4715–4726.
18. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet*. 1998 Oct. 3;352(9134):1087–1092.
19. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V, et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica*. 2005 Feb.;90(2):232–237.
20. Hemmati PG, Terwey TH, le Coutre P, Vuong LG, Massenkeil G, Dörken B, et al. A modified EBMT risk score predicts the outcome of patients with acute myeloid leukemia receiving allogeneic stem cell transplants. *Eur. J. Haematol*. 2011 Apr.;86(4):305–316.
21. Terwey TH, Hemmati PG, Martus P, Dietz E, Vuong LG, Massenkeil G, et al. A modified EBMT risk score and the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index for pre-transplant risk assessment in adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*. 2010 May;95(5):810–818.
22. Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, et al. EBMT Risk Score Predicts Outcome of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients Who Have Failed a Previous Transplantation Procedure. *Biol. Blood Marrow Transplant*. 2011 Jun. 30;

23. Pasquini MC, Wang Z, Horowitz MM, Gale RP. 2010 report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR): current uses and outcomes of hematopoietic cell transplants for blood and bone marrow disorders. *Clin Transpl.* 2010;:87–105.
24. Cooper LJM. New approaches to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric cancers. *Curr Oncol Rep.* 2009 Nov.;11(6):423–430.
25. Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Ann. Intern. Med.* 2006 Mar. 21;144(6):407–414.
26. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood.* 2005 Oct. 15;106(8):2912–2919.
27. Xhaard A, Porcher R, Chien JW, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, et al. Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality. *Leukemia.* 2008 Nov.;22(11):2062–2069.
28. Gratwohl A. The EBMT risk score. *Bone Marrow Transplantation.* 2011 Jun. 6;
29. Allogeneic bone marrow transplantation for leukaemia in Europe. Report from the Working Party on Leukaemia, European Group for Bone Marrow Transplantation. *Lancet.* 1988 Jun. 18;1(8599):1379–1382.
30. Boeckh M, Ljungman P. How we treat cytomegalovirus in hematopoietic cell transplant recipients. *Blood.* 2009 Jun. 4;113(23):5711–5719.

Considerações finais

O Transplante de Células-tronco Hematopoéticas é um procedimento largamente utilizado, podendo proporcionar aumento de sobrevida e/ou cura de vários pacientes com doenças hematológicas benignas e malignas. Este procedimento, apesar de todos os avanços nas últimas décadas, ainda está associado a uma significativa morbimortalidade. A realização deste estudo, além de proporcionar uma avaliação detalhada da população transplantada no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, mostrou que os principais desfechos - OS, NRM e RR, podem ser previstos pelos escores de risco definidos pelo EBMT. A validação do escore do EBMT para doenças malignas e anemia aplásica severa disponibiliza ao nosso centro um valioso instrumento para auxílio na orientação pré-transplante e na decisão médica de submeter o paciente ao TCTH Alogênico.

Anexos

Anexo A

Termo de Consentimento Informado

PROGRAMA DE TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOÉTICAS DO HCPA

TERMO DE INFORMAÇÃO E CONSENTIMENTO PARA HOSPITALIZAÇÃO

Prezado Senhor/Senhora

Você ou o seu dependente é portador de uma doença de medula óssea (hematológica) grave. Considerando a evolução, mortalidade e morbidade de sua doença, atualmente, o Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoética ou, como mais conhecido, o Transplante de Medula Óssea é a melhor possibilidade terapêutica para sua condição podendo, dependendo da natureza e estágio de sua doença, não só prolongar o seu bem estar como também levar a sua cura.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é credenciado pelo Ministério da Saúde para realização deste procedimento através do Sistema Único de Saúde (SUS), sem nenhum custo para você ou sua família.

Você ou seu dependente, apenas estará apto a ser submetido ao transplante após rigorosa avaliação psicosocial, odontológica, nutricional, clínica e laboratorial realizada no ambulatório especialmente organizado para este fim. As instalações da sua residência ou a de seu dependente serão visitadas e possíveis reformas ou melhoramentos serão sugeridos pela equipe multiprofissional. Se, após esta avaliação, você ou seu dependente for considerado apto, seu nome entrará na lista de espera para o transplante.

Durante a realização do transplante você permanecerá internado na Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas localizada no 5º andar, ala Sul deste Hospital. Esta Unidade é especialmente preparada para você ou seu dependente tendo o seu ar filtrado e temperatura ambiente controlada. Nela trabalha uma equipe altamente treinada para o procedimento. Durante sua internação, devido as condições especiais desta Unidade, as visitas serão restritas à familiares próximos. O período mínimo de internação é de quatro semanas após a infusão das células tronco ou medula, podendo se estender de acordo com as freqüentes complicações que você ou seu dependente, podem apresentar no período imediato pós-TCTH.

Para que seja possível a realização do procedimento é necessário que o paciente tenha um bom acesso venoso. Portanto, será necessário a colocação de cateter venoso central, semi-implantável em grande veia localizada no seu pescoço. Esta colocação, é um procedimento cirúrgico e será feito pela equipe cirúrgica deste hospital e não é isenta

de riscos. Os riscos são aqueles inerentes a qualquer punção venosa profunda e incluem: Sangramento, pneumotórax (perfuração do pulmão) e infecção. Estas complicações, no entanto, não são frequentes e estão previstas pela equipe que está treinada para tratá-las. O período de permanência do cateter é de várias semanas, podendo se necessária sua troca, conforme avaliação da equipe médica. Através deste cateter serão infundidas a medula óssea, medicações endovenosas e transfusões (plaquetas, hemácias), além da coleta de sangue para realização de exames.

Para a realização do transplante, a sua medula óssea deverá ser destruída para ser substituída pela medula óssea de seu doador. Para isso são utilizadas medicações quimioterápicas em altas doses, e em alguns casos, radioterapia. Esse processo de destruição da medula óssea é chamado de Condicionamento. As complicações mais frequentes nesta fase são: Náuseas, vômitos, alopecia (queda dos cabelos), mucosite (feridas na boca), diarreia, febre, complicações neurológicas e a possibilidade de infertilidade duradoura, ocasionalmente irreversível.

Após o condicionamento você entrará na fase de aplasia, onde não será capaz de produzir os componentes sanguíneos. Nesta fase você será incapaz de se defender dos microrganismos, por isto necessita estar na Unidade Especial para transplantes. Você pode apresentar infecções graves, com risco de vida. A equipe assistencial está preparada e tem experiência em tratar tais complicações. Também durante esta fase serão necessárias transfusões frequentes (hemácias e plaquetas), devido a anemia e ao risco de hemorragias. Alguns pacientes raramente podem apresentar falha de pega da medula, com necessidade de novo transplante. Esta complicação é pouco frequente e ocorre mais nos transplantes não aparentados (com doador proveniente dos registros Nacional e Internacional de doadores de medula óssea).

Em caso de complicação grave você poderá ser transferido para o Centro de Terapia Intensiva (CTI) deste hospital, onde nossa equipe estará presente e tratando de você ou de seu dependente, até que as condições clínicas permitam a volta para a unidade de transplante.

Após a recuperação da medula você ou seu dependente poderá apresentar Doença do Enxerto contra Hospedeiro, que consiste na reação das células do doador contra o seu organismo. Algumas vezes isto é necessário para um melhor controle ou para a cura da doença pela qual você foi submetido ao transplante. Por outro lado, embora menos frequentemente, esta complicação poderá tornar-se grave. Para evitar a doença do enxerto contra o hospedeiro grave, você estará recebendo medicações imunossupressoras. Essas medicações têm como efeito uma redução na sua imunidade (células de defesa), o que o deixará mais suscetível a infecções. Para evitar estas infecções umas séries de medidas serão adotadas. Sua colaboração e de sua família é essencial para o sucesso do procedimento respeitando as orientações e fazendo uso correto das medicações prescritas.

Você permanecerá internado até a recuperação da medula e enquanto necessitar de cuidados clínicos mais intensos. Conforme sua evolução, após a recuperação da medula, mas ainda com necessidade de medicações endovenosas, você ou seu dependente poderá ser transferido para o Hospital Dia. Esta unidade funciona como uma unidade de internação, onde o paciente recebe as medicações endovenosas e realiza exames ou procedimentos médicos, podendo retornar para sua casa, ou para o local onde estiver hospedado.

Devido as complicações acima citadas, o risco de morte desde o momento do transplante até aproximadamente 180 dias após o procedimento, é de 25 a 30%. Em transplantes onde o doador não é familiar este risco aumenta para cerca de 40%. Você só esta sendo encaminhado ao transplante porque o risco de morte decorrente da sua doença é bem maior que o risco de morte do transplante. Para reduzir este risco uma série de medidas, exames e medicações serão utilizadas. Sua adesão a estas medidas é essencial para a redução destes riscos.

Como rotina deste programa de transplante, para que possamos sempre evoluir com um melhor entendimento das complicações relacionadas a este procedimento, os pacientes submetidos ao transplante que evoluírem ao óbito, serão submetidos a necropsia.

Após a alta podem ocorrer complicações tardias obrigando a reinternação. Geralmente são decorrentes de infecções e da doença do enxerto contra hospedeiro crônica (cerca de 25 a 30% dos pacientes apresentam esta doença). Para controlar esta complicação você poderá ter que utilizar por um período maior os imunossupressores (corticoides, ciclosporina ou tacrolimus), permanecendo vulnerável a infecções e, portanto tomando todos os cuidados que lhe forem prescritos. As medicações necessárias nesta fase podem apresentar efeitos colaterais como hipertensão arterial (aumento da pressão arterial), diabetes (aumento da glicose no sangue), problemas nos rins e aumento de peso. Todos estes efeitos serão controlados com medicamentos e desaparecerão quando os imunossupressores forem suspensos ou sua dose poder ser diminuída.

Durante todo o período de acompanhamento após o transplante você ou seu dependente receberão instruções da equipe, realizarão exames periódicos e receberão prescrições de medicamentos, quando necessários, para reduzir o risco de infecções e de complicações tardias.

O transplante de medula óssea é realizado por um grupo multidisciplinar formado por médicos, odontólogos, enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais especificamente treinados para este fim. Esses profissionais o acompanharão a partir deste momento, durante todo o período de transplante e após a sua alta. Todos estes profissionais são remunerados pelo hospital. Você não deverá em momento algum fazer pagamento de honorários a nenhum destes profissionais enquanto estiver sendo atendido neste hospital. Os custos integrais do transplante serão pagos pelo SUS, assim como os medicamentos necessários no período após a alta. É desnecessário e não serão utilizados recursos adicionais que, por ventura, a família ou o paciente disponha ou que sejam obtidos através de campanhas populares.

As informações clínicas e resultado de exames realizados durante o período do transplante e após a sua alta poderão ser utilizados posteriormente para realização de trabalhos científicos. As informações coletadas serão tratadas de maneira confidencial e será garantido seu anonimato.

Eu _____ declaro que fui informado pelo Dr(a) _____ sobre meu diagnóstico ou de meu dependente _____, da necessidade de um transplante alogênico de medula óssea, sobre o procedimento e seus riscos.

Compreendi e aceito ser hospitalizado na unidade de transplante alogênico deste hospital, aceitando os riscos de complicações secundárias a este tratamento, as quais me foram relatadas.

Aceito também que os dados clínicos e laboratoriais observados durante e após o meu transplante sejam utilizados para trabalhos científicos sendo garantido meu anonimato e a confidencialidade dos dados.

Porto Alegre _____ de _____ de 20____.

Paciente: _____.

Responsável: _____.

Médico Assistente: _____.

Testemunhas: _____ e _____.

Anexo B

Ficha de coleta de dados

FICHA DE COLETA DE DADOS

REGISTRO: _____ NOME: _____

DATA NASC: _____ IDADE: _____ SEXO: _____ DIAGNÓSTICO: _____

DATA: _____ TIP SANG: _____ STATUS DA DOENÇA PRÉ-TCTH: _____

CMV: _____ HBV: _____ HCV: _____ EBV: _____ TOXO: _____ HIV: _____ HERPES: _____

HTLV: _____ FERRITINA: _____ COMORBIDADES: _____

TTO PRÉ-TCTH: _____ TMO PRÉVIO ALO: _____ AUTÓLOGO: _____

DOADOR

DOADOR: _____ SEXO: _____ TIP SANG: _____ IDADE: _____

CMV: _____ HBV: _____ HCV: _____ EBV: _____ TOXO: _____ HTLV: _____ HIV: _____

HERPES: _____

HLA: _____ FONTE CTH: _____

TCTH

DATA TCTH: _____ CD34/KG: _____ CÉLS NUC/KG: _____ PESO: _____

COND: _____ TBI: _____ PEGA: _____ DATA: _____ NEUT: _____

PLAQ: _____

FILGRASTIMA: _____ DATA: _____ QUIMERISMO: _____

COMPLICAÇÕES: _____ DATA: _____ NPT: _____ INICIO: _____

FIM: _____

MUCOSITE: _____ GRAU: _____ TCHAD: _____ TPLQ: _____

DECH

PROF DECH: _____ AGUDO: _____ GRAU PELE: _____ GRAU

FIGADO: _____ GRAU TGI: _____

DATA: _____ GRAU(score total): _____ RESP. CORTICÓIDE: _____

TTO: _____ RESPOSTA: _____

CRÔNICO: _____ EXTENSÃO: _____ DATA: _____ TTO: _____ RESP: _____

INFECCÕES

QUAL? _____ TTO: _____

EXAMES

LINFÓCITOS – INFUSÃO: _____ D+21: _____ D+30: _____

RECAÍDA

SIM/NÃO: _____ DATA: _____

DLI: _____ QUANTAS? _____ CD3/KG: _____ DATA: _____

CD3/KG: _____ DATA: _____

RESPOSTA A DLI: _____ PROFILÁTICA/TERAPÊUTICA? _____

ÓBITO

SIM/NÃO: _____ DATA: _____ CAUSA MORTIS: _____ REL TCTH: _____

DATA DA ÚLTIMA AVALIAÇÃO: _____

RESPOSTAS

- 1) SIM
- 2) NÃO
- 3) DESCONHECIDO

DIAGNÓSTICO:

- 1) LLA
- 2) LMA
- 3) LA SECUNDÁRIA
- 4) SMD
- 5) LMC
- 6) LLC
- 7) LNH
- 8) LH
- 9) MM
- 10) TUMOR SÓLIDO
- 11) AA
- 12) HEMOGLOBINOPATIA
- 13) OUTROS

HLA

- 1) COMPATÍVEL RELACIONADO
- 2) GEMEO MONOZIGÓTICO
- 3) COMPATÍVEL NÃO RELACIONADO
- 4) MISMATCH RELACIONADO
- 5) MISMATCH NÃO RELACIONADO

CONDICIONAMENTO

- 1) CICLOFOSFAMIDA
- 2) MELFALAN
- 3) BUSSULFAN
- 4) ARA-C
- 5) ETOPOSIDE

6) ATG

PROFILAXIA / TRATAMENTO DECH

- 1) NENHUMA
- 2) CICLOSPORINA
- 3) METOTREXATO
- 4) TACROLIMUS
- 5) SIROLIMUS
- 6) CORTICÓIDE
- 7) RITUXIMAB
- 8) BASILIXIMAB
- 9) INFLIXIMAB

INFECCÕES

- 1) CMV
- 2) HERPES
- 3) CANDIDA
- 4) ASPERGILUS
- 5) STREPTO
- 6) STAFILO
- 7) PSEUDOMONAS
- 8) E. COLI

COMPLICAÇÕES

- 1) PNEUMONITE INTERSTICIAL
- 2) VOD
- 3) CISTITE HEMORRÁGICA
- 4) SARA
- 5) MUCOSITE
- 6) OUTRAS

CRITÉRIO	PONTUAÇÃO
IDADE NO TCTH <20 ANOS - 0 20-40 ANOS - 1 >40 ANOS - 2	
ESTÁGIO DA DOENÇA PRECOCE - 0 INTERMEDIÁRIO - 1 TARDIO - 2	
INTERVALO DIAG/TCTH <12 MESES - 0 >12 MESES - 1	
TIPO DE DOADOR MRD - 0 MUD - 1	
COMBINAÇÃO D/R OUTROS - 0 D:M/R:H - 1	
SOROLOGIA CMV (+/-) DOADOR RECEPTOR	
ESCORE DE KARNOFSKY	

Anexo C

Tabela 1: Indicações de Transplante de Células-tronco Hematopoéticas Alogênico regulamentadas pelo Ministério da Saúde

TCTH Alogênico não-aparentado: idade do receptor igual ou <60 anos
MEDULA ÓSSEA
LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
LMC em fase crônica ou acelerada (de transformação)
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Imunodeficiência celular primária
Osteopetrose
Mielofibrose primária em fase evolutiva
SANGUE PERIFÉRICO
LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
LMC em fase tardia após 1 ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Imunodeficiência celular primária
Osteopetrose
Mielofibrose primária em fase evolutiva
CORDÃO UMBILICAL
LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Imunodeficiência celular primária
Osteopetrose
Mielofibrose primária em fase evolutiva

Fonte: Ministério da Saúde - Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009

TCTH Alogênico aparentado com mieloablação: idade do receptor igual ou <65 anos

MEDULA ÓSSEA

LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA com falha na primeira indução
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
LMC em fase crônica ou acelerada (de transformação)
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Imunodeficiência celular primária
Talassemia major (pacientes <15 anos, com hepatomegalia até 2cm, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro)
Mielofibrose primária em fase evolutiva

SANGUE PERIFÉRICO

LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
LMC em fase tardia após 1 ano do diagnóstico ou em fase acelerada (de transformação)
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Talassemia major (pacientes <15 anos, com hepatomegalia até 2cm, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro)
Mielofibrose primária em fase evolutiva

Fonte: Ministério da Saúde - Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009

TCTH Alogênico aparentado sem mieloablação: idade do receptor igual ou <70 anos

MEDULA ÓSSEA E SANGUE PERIFÉRICO

As mesmas indicações do transplante alogênico aparentado com mieloablação, em pacientes com comorbidades
LLC
Mieloma múltiplo
Linfoma não-Hodgkin indolente
Linfoma de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos doentes que não se beneficiaram de esquema quimioterápico atual

Fonte: Ministério da Saúde - Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009

TCTH Alogênico aparentado de sangue de cordão umbilical: idade do receptor igual ou <65 anos

LMA em primeira remissão, exceto leucemia promielocítica (M3), t(8;21) ou inv(16)
LMA em segunda ou terceira remissão
LLA/linfoma linfoblástico em segunda ou remissões posteriores
LLA Ph positivo entre a primeira e a segunda remissão
Anemia aplástica grave adquirida ou constitucional
SMD de risco intermediário ou alto, incluindo-se a LMMC nas formas adulto e juvenil
Imunodeficiência celular primária
Talassemia major (pacientes <15 anos, com hepatomegalia até 2cm, sem fibrose hepática e tratados adequadamente com quelante de ferro
Mielofibrose primária em fase evolutiva
Linfoma não-Hodgkin indolente
Linfoma de Hodgkin quimiossensível, como terapia de salvamento, excluídos doentes que não se beneficiaram de esquema quimioterápico atual

Fonte: Ministério da Saúde - Portaria nº 2.600, de 21 de Outubro de 2009

Tabela 2: Escore de Risco do EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation)

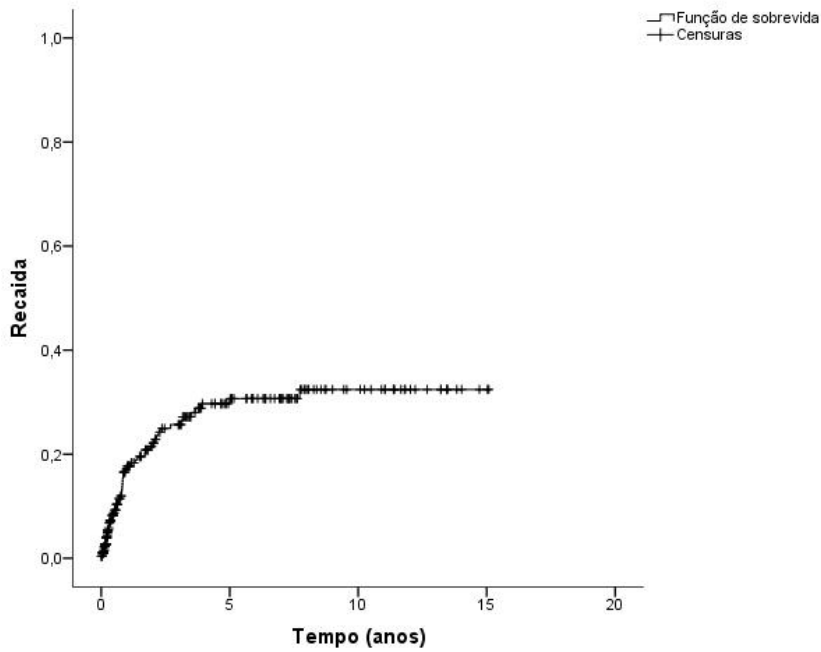
Fatores de Risco	Pontuação
IDADE DO RECEPTOR	
<20 anos	0
20-40 anos	1
>40 anos	2
ESTÁGIO DA DOENÇA	
Precoce	0
Intermediário	1
Avançado	2
TEMPO ENTRE DIAGNÓSTICO E TRANSPLANTE	
<12 meses	0
>12 meses	1
TIPO DE DOADOR	
Aparentado HLA compatível	0
Não-aparentado, outros	1
COMBINAÇÃO DE GÊNERO DOADOR/RECEPTOR	
Todas as outras combinações	0
Doadora mulher/Receptor homem	1

Fonte: Gratwohl A. The EBMT risk score. Bone Marrow Transplantation. 2011 Jun. 6

Anexo D

Gráficos que não constam no artigo

Incidência cumulativa de recaída



Incidência de recaída de acordo com a pontuação do escore de risco

