

**SOBREVIDA DE PACIENTES SUBMETIDOS A TRANSPLANTE
ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA***SURVIVAL OF PATIENTS SUBMITTED TO ALLOGENEIC BONE MARROW TRANSPLANTATION**Lillian Gonçalves Campos¹, Alessandra Aparecida Paz², Lucia Mariano da Rocha Silla^{1,2}, Liane Esteves Daudt²***RESUMO**

Introdução: O transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico é um procedimento que oferece um potencial de cura para doenças hematológicas malignas e benignas. O benefício da técnica está especialmente relacionado ao aumento da sobrevida em pacientes com doadores HLA-compatíveis em cujos casos o tratamento quimioterápico mostrou-se insuficiente ou ineficaz.

Objetivos: Analisar a sobrevida de pacientes que receberam TCTH alogênico aparentado no Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea (SHCTMO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Métodos: Estudo de coorte prospectiva com análise de sobrevida de pacientes transplantados entre 1994 e 2003.

Resultados: Foram analisados 133 pacientes com idade média de 30,8±14,8 anos com um tempo médio de 26,8 meses entre o diagnóstico e o TCTH. Cinco anos após o transplante, 71 pacientes (53,4%) estavam vivos, 22 pacientes tinham leucemia mieloide aguda (LMA), 54, leucemia mieloide crônica (LMC), e seis padeciam de síndrome mielodisplásica (SMD), sendo que, em 5 anos, a sobrevida foi de 52, 50 e 33%, respectivamente. Dos 26 pacientes transplantados por anemia aplásica (AA), 66,7% tinham idade inferior a 20 anos, e 61,5% dos que tinham mais de 20 anos estavam vivos.

Conclusão: Embora, no nosso estudo, o tempo médio entre o diagnóstico e o transplante tenha sido superior a 2 anos, e embora nossa análise tenha sido apenas estratificada pelo tipo da doença, independentemente do regime de condicionamento ou da fase da doença no momento do TCTH, nossos resultados são superponíveis aos descritos na literatura mundial.

Unitermos: *sobrevida; transplante de células tronco hematopoiéticas; doença hematológica*

ABSTRACT

Background: Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) represents a curative alternative for malignant and benign hematological diseases. The benefits of the technique are especially related to an increase in the survival of patients with HLA-compatible hematopoietic stem cell donors when chemotherapy or clinical therapy has resulted ineffective.

Objectives: To analyze the survival of patients submitted to allogeneic HSCT at the Hematology and Bone Marrow Transplant Service of Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Methods: A prospective cohort of all patients submitted to transplantation between 1994 and 2003 was analyzed for overall survival.

Results: A total of 133 patients were submitted to transplantation in the study period, with a mean age of 30.8±14.8 years; mean time elapsed between diagnosis and transplant was 26.8 months. Five years after the procedure, 71 patients (53.4%) were alive, 22 patients had acute and 54 had chronic myeloid leukemia, and six patients presented myelodysplastic syndrome; the 5 year overall survival was 52, 50, and 33%, respectively. Of the 26 patients transplanted for aplastic anemia, 66.7% had 20 or less years of age, and 61.5% of the patients older than 20 years were alive.

Conclusion: Although the mean time elapsed between diagnosis and transplantation was over 2 years and although our results were stratified by type of disease only, the findings herein reported are similar to those found in the literature, independently of conditioning regimen or disease stage at the time of transplant.

Keywords: *Survival; hematopoietic stem cell transplantation; hematological disease*

Rev HCPA 2009;29(2):127-132

Após a identificação dos antígenos leucocitários humanos (HLA) por volta de 1960, tornou-se possível a realização do transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) alogênico (1). Assim, com toda a evolução da técnica, pacientes sem doadores aparentados também puderam ser tratados, já que a identificação de doadores HLA-compatíveis mesmo em indivíduos não aparentados permitiu o transplante (2).

O objetivo do transplante, usualmente, é a cura da maioria das doenças hematológicas malignas, como leucemias, linfomas, aplasias de medula e mielodisplasias, sendo opção de manejo principalmente para leucemias resistentes

ao tratamento quimioterápico e para anemia aplásica (AA). Muitos receptores de medula óssea sobrevivem às complicações agudas do procedimento e se mantêm vivos por anos (2). Atualmente, é o único tratamento reconhecidamente curativo para leucemia mieloide crônica (LMC) (3) e o mais efetivo para AA em pacientes jovens (4).

Os desfechos, no entanto, variam de acordo com o tipo da doença, a idade e a presença ou não de comorbidades (1). É importante destacar que os riscos sempre aumentam com a idade. Indivíduos com mais de 65 anos raramente são submetidos a transplante (5). A própria

1. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Contato: Lillian Campos. E-mail: cglillian@yahoo.com (Porto Alegre, RS, Brasil).

toxicidade da terapia mieloablativa no TCTH alogênico acaba provocando desfechos desfavoráveis e elevando a morbimortalidade do procedimento.

O TCTH é realizado no Brasil desde a década de 70 (6). O Serviço de Hematologia Clínica e Transplante de Medula Óssea (SHCTMO) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) realizou o primeiro TCTH em 1994, tornando-se centro de referência em transplante de medula óssea (TMO) no país e o maior do estado do Rio Grande do Sul.

Neste artigo, foi avaliada a sobrevida em 5 anos de uma coorte de pacientes submetidos a TCTH alogênico no SHCTMO do HCPA.

MÉTODOS

O presente artigo reflete os resultados de um estudo de coorte em que foram analisados os dados referentes à idade, sexo, diagnóstico, data do TCTH e óbito de todos os pacientes submetidos a TCTH alogênico entre 1994 e 2003 no SHCTMO do HCPA. Através de fichas de acompanhamento preenchidas em tempo real durante a internação e atendimento ambulatorial e mediante revisão de prontuário, os dados de evolução dos pacientes eram computados e periodicamente atualizados em sistema de banco de dados.

Foram calculados idade média, frequência de população feminina e masculina e tempo decorrido do diagnóstico ao transplante. Proce- deu-se a análise de sobrevida em 5 anos com obtenção de curvas de Kaplan-Meier. Além de curvas de sobrevida global, curvas categoriza- das pela doença de base e idade também foram obtidas por meio de *log-rank*, com cálculo de significâncias estatísticas. Esta decisão explica- se pelas diferenças de comportamento biológico inerente à doença observadas nos distúrbios hematológicos. Os dados foram analisados atra- vés do programa SPSS versão 13. Os gráficos e tabelas foram confeccionados no Microsoft Offi- ce Excel 2003.

RESULTADOS

Entre 16 de novembro de 1994 e 22 de dezembro de 2003, 133 pacientes foram submetidos a TCTH alogênico aparentado. A maior parte dos transplantes (40,6%) foi realizada para tratamento de LMC, 19,5% dos procedimentos foram realizados em pacientes com AA e, 16,5%, naqueles com LMA. Leucemia linfóide aguda (LLA), linfoma não Hodgkin (LNH) e sín- drome mielodisplásica (SMD) representaram 11,3, 5,3 e 4,5% dos transplantes, respectiva- mente. A maioria dos pacientes (57%) era do sexo masculino. A média de idade foi de 30,8±14,8 anos. Os indivíduos com LLA tinham em média 14,6 anos, enquanto aqueles com

LMC, 40 anos. O tempo médio do diagnóstico até a realização do transplante foi de 26,8 me- ses, sendo que 45% dos pacientes apresenta- ram doença do enxerto contra hospedeiro (DE- CH) aguda (Tabela 1).

A sobrevida global de todos os pacientes em um período de 5 anos foi de 54,1%. Na aná- lise por doença de base, aqueles com AA apre- sentaram a melhor sobrevida, 65,4% (Figura 1), e a estratificação por idade desses pacientes em menores ou maiores de 20 anos revelou desfe- chos semelhantes (66,7 e 64,7%, respectiva- mente; $p = 0,912$). A pior sobrevida foi observa- da nos pacientes com SMD, já que apenas 33,3% dos transplantados estavam vivos em 5 anos (Figura 1). Dos pacientes com LLA, 60% estavam vivos no mesmo período (Figura 1), sendo que a porcentagem de sobrevida foi de 70 e 40% ($p = 0,383$) para os menores e maio- res de 20 anos de idade, respectivamente (Figu- ra 2). Para portadores de LMA e LMC, a sobre- vida em 5 anos foi de 50% (Figura 1). Entre os pacientes transplantados por LNH, 57,1% so- breviveram no período estudado (Figura 1). Havia apenas um paciente com mieloma múlti- plo (MM) e um com leucemia linfóide crônica (LLC).

DISCUSSÃO

As taxas de sobrevida e características encontradas nos pacientes submetidos a TCTH no SHCTMO do HCPA são semelhantes às descritas na literatura (2,7). A sobrevida global de pacientes submetidos a TCTH alogênico, em geral, apresenta certa variação (20-71%) (8) de acordo com as características da população de transplantados estudada, das técnicas empre- gadas e dos protocolos aplicados no procedi- mento. Este estudo englobou numa mesma análise diferentes grupos etários, doentes com mielodisplasia, leucemias agudas e crônicas, linfomas e AA, com ou sem complicações como DECH aguda.

A sobrevida em 5 anos após o TCTH alo- gênico relacionado para LLA varia entre 22-60% (9-11). Esta grande variação está provavelmente relacionada com a diferença na seleção de pa- cientes por fatores como idade, fenótipo da do- ença, contagem de leucócitos e tipo de profilaxia para DECH (12). O registro internacional de transplantes mostra sobrevida de 44% em 5 anos para pacientes submetidos ao transplante em primeira remissão da doença (13). Outros estudos mostram resultados de 40 a 70% de sobrevida (14-16). Atualmente, a sobrevida glo- bal de pacientes pediátricos com LLA é de 75 a 80%, enquanto pacientes adultos apresentam sobrevida de 40 a 50% (17). A sobrevida pós- TCTH por LLA não mostrou valores estatistica- mente significativos ao dividirem-se dois grupos etários. Talvez o número pequeno de pacientes

com LLA de nossa amostra tenha resultado insuficiente para detectar a diferença. Nos casos de LMA, a sobrevida média de 5 anos para pacientes em segunda remissão completa relatada na literatura é de 43% (18).

A indicação de TCTH mais frequente em nosso centro até 2003 foi para os pacientes com LMC. Embora o TCTH ainda seja a única terapia curativa para esta doença (19), a sobrevida em remissão completa, inclusive do ponto de vista molecular, de mais de 80% dos pacientes que usam mesilato de imatinib de forma contínua tem colaborado para diminuir significativamente a indicação do TCTH no tratamento dessa patologia. Em trabalho recente publicado incluindo pacientes de vários centros brasileiros, inclusive do nosso (20), mostramos que, embora curativo, a elevada morbimortalidade do TCTH resulta em apenas 52% de sobrevida em 5 anos para pacientes transplantados em primeira fase crônica nos principais centros do Brasil. No presente estudo, mesmo incluindo pacientes em diferentes fases de LMC, observamos uma sobrevida de 50% em 5 anos.

O TCTH alogênico é o único tratamento curativo para SMD (21,22). A sobrevida global para SMD varia entre 26 e 47% (23,24). Esses pacientes apresentam maior mortalidade, já que comumente são infectados por fungos e bactérias, possuem sobrecarga de ferro, além de sensibilização por transfusões de repetição prévias ao TCTH (25). A sobrevida em 5 anos observada em nossos pacientes transplantados, em média 31 meses após o diagnóstico, foi de

34%, mesmo incluindo todos os casos independentemente do tipo de SMD, ou estágio da doença, ou número de transfusões prévias.

As taxas de sucesso para crianças e adultos levados a TCTH por AA variam de 60 a 80% (26,27). A idade e o tempo entre o diagnóstico e o tratamento são fatores de risco bem determinados. O paciente mais jovem tem menos comorbidades, e os transplantados precocemente no curso de sua doença são os que recebem um número menor de transfusões de hemoderivados (28). Em nosso grupo de pacientes não parece haver diferença relacionada com a idade, sendo que 65,4% dos pacientes estavam vivos após 5 anos. A maioria dos nossos pacientes é encaminhada ao nosso serviço por outros centros que retêm esses pacientes por demasiado tempo. O avanço da doença e os tratamentos de suporte prévios provavelmente expliquem a ausência de diferença significativa na sobrevida dos pacientes mais jovens.

Em resumo, em uma análise preliminar, observando apenas a sobrevida global em 5 anos, os resultados do TCTH realizados no SHCTMO do HCPA se comparam positivamente com os dados reportados na literatura internacional. É possível antecipar que, em um estudo mais pormenorizado, estratificando os pacientes por idade, fase da doença, grupos de risco e tempo entre o diagnóstico e o TCTH, será possível obter dados mais detalhados e consistentes sobre os determinantes envolvidos em um desfecho menos ou mais favorável.

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes submetidos a transplante alogênico de medula óssea no Serviço de Hematologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre 1994 e 2003

	LLA	LMA	SMD	LMC	LLC	LNH	MM	AA	Outro	Total
n	15 (11,3%)	22 (16,5%)	6 (4,5%)	54 (40,6%)	1 (0,8%)	7 (5,3%)	1 (0,8%)	26 (19,5%)	1 (0,8%)	133 (100%)
Sexo										
Masculino	8 (53,3%)	14 (63,6%)	2 (33,3%)	32 (59,3%)	1 (100%)	4 (57,1%)	1 (100%)	14 (53,8%)	0	76 (57,1%)
Idade média										
	14,6	32,1	40	36,2	41	42,8	31	22,3	18	30,8±14,8
Tempo médio do diagnóstico até TCTH (meses)										
	29,7	22,1	30,68	27,47	11,83	31,63	26,13	19,27	209,9	26,8
DECH agudo										
	4 (26,7%)	8 (36,4%)	4 (66,7%)	28 (51,9%)	1 (100%)	4 (57,1%)	1 (100%)	11 (42,3%)	0	61 (45%)

AA = anemia aplásica; DECH = doença do enxerto contra hospedeiro; LLA = leucemia linfóide aguda; LLC = leucemia linfóide crônica; LMA = leucemia mieloide aguda; LMC = leucemia mieloide crônica; LNH = linfoma não Hodgkin; MM = mieloma múltiplo; SMD = síndrome mielodisplásica; TCTH = transplante de células tronco hematopoiéticas.

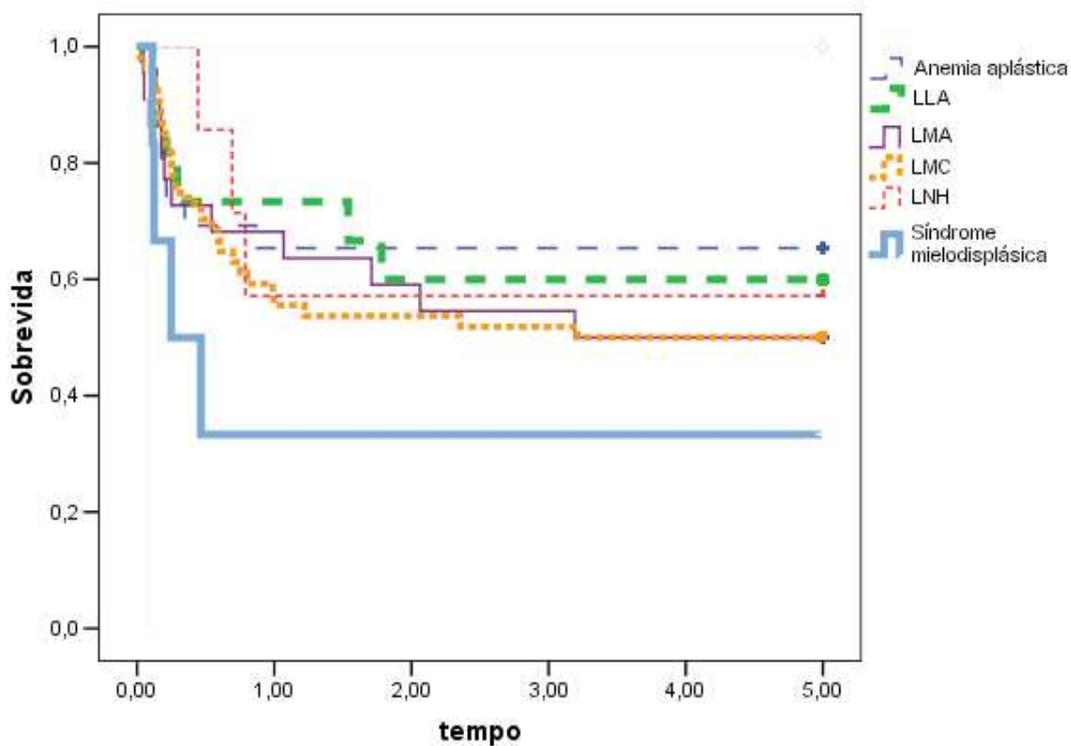


Figura 1 - Curva de sobrevivência em 5 anos de pacientes com diagnóstico de leucemia linfóide aguda (LLA, 60%), leucemia mieloide aguda (LMA, 50%), síndrome mielodisplásica (33,3%), leucemia mieloide crônica (LMC, 50%), linfoma não Hodgkin (LNH, 57,1%) e anemia aplásica (65,4%)

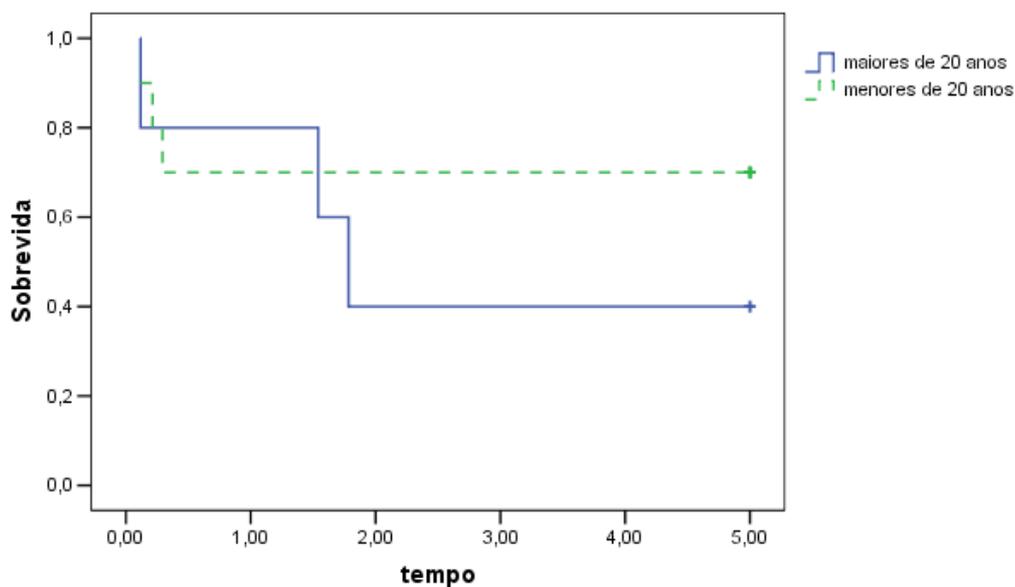


Figura 2 - Curva de sobrevivência em 5 anos de acordo com a idade de pacientes com diagnóstico de leucemia linfocítica aguda (menores de 20 anos: sobrevivência de 70%; maiores de 20 anos: sobrevivência de 40%; $p = 0,383$)

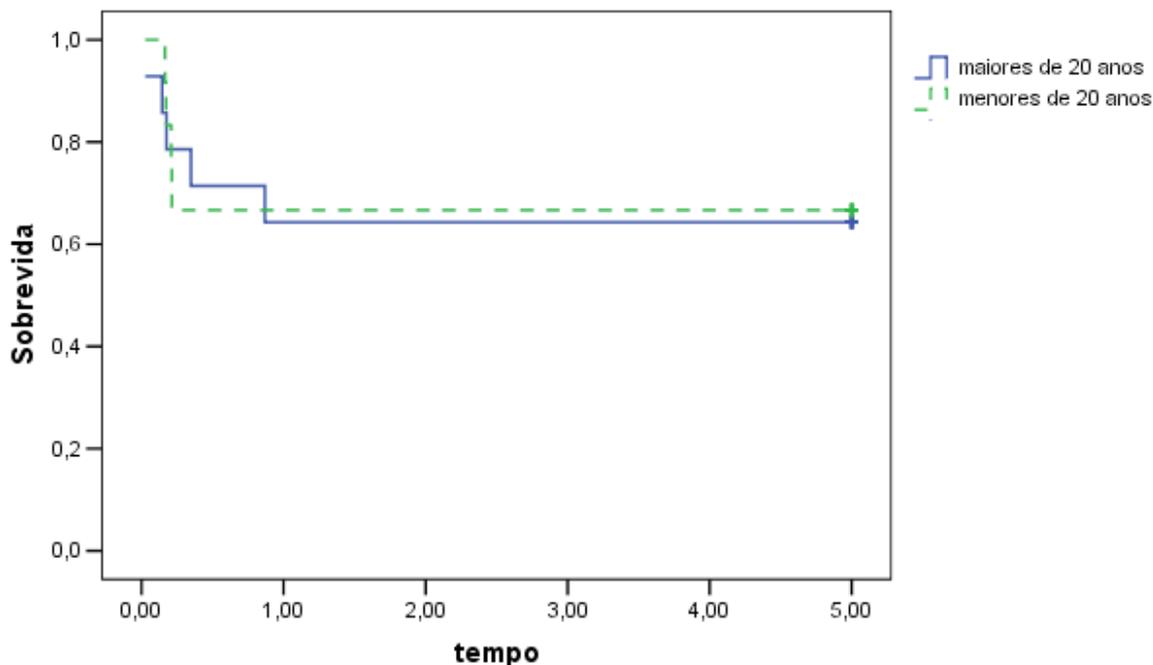


Figura 3 - Curva de sobrevivência em 5 anos de acordo com a idade de pacientes com diagnóstico de anemia aplásica (menores de 20 anos: sobrevivência de 66,7%; maiores de 20 anos: sobrevivência de 64,3%; $p = 0,912$)

REFERÊNCIAS

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1813-26.
2. Socié G, Stone JV, Wingard JR, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic bone marrow transplantation. Late Effects Working Committee of the International Bone Marrow Transplant Registry. *N Engl J Med*. 1999;341(1):14-21.
3. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
4. Passweg JR, Socié G, Hinterberger W, et al. Bone marrow transplantation for severe aplastic anemia: has outcome improved? *Blood*. 1997;90(2):858-64.
5. Shapira MY, Tsigotis P, Resnick B, Or R, Abdul-Hai A, Slavin S. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the elderly. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;64(1):49-63.
6. Ferreira E, Dulley FL, Morsoletto F, Neto JZ, Pasquini R. Bone marrow transplantation in Brazil. *Hum Immunol*. 1985;14(3):324-32.
7. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002;100(7):2374-86.
8. Symons HJ, Fuchs EJ. Hematopoietic SCT from partially HLA-mismatched (HLA-haploidentical) related donors. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42(6):365-77.
9. Doney K, Fisher LD, Appelbaum FR, et al. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation. Multivariate analysis of factors affecting acute graft-versus-host disease, relapse, and relapse-free survival. *Bone Marrow Transplant*. 1991;7(6):453-9.
10. Gratwohl A, Hermans I, Zwaan F. Bone marrow transplantation for ALL in Europe. In: Gale RP, Hoelzer D, editors. *Acute lymphoblastic leukemia*. New York: Liss; 1990. p. 271-8.
11. Blume KG, Schmidt GM, Chao NJ, Forman SJ. Bone marrow transplantation from histocompatible sibling donors for patients with acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Blood Transfus*. 1990;33:636-7.
12. Barrett AJ, Horowitz MM, Gale RP, et al. Marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia: factors affecting relapse and survival. *Blood*. 1989;74(2):862-71.
13. Christiansen NP. Allogeneic bone marrow transplantation for the treatment of adult acute leukemias. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1993;7(1):177-200.
14. Chao NJ, Forman SJ, Schmidt GM, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. *Blood*. 1991;78(8):1923-7.
15. Vemant JP, Marit G, Maraninchi D, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol*. 1988;6(2):227-31.

16. Mrsić M, Nemet D, Labar B, et al. Chemotherapy versus allogeneic bone marrow transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc.* 1993;25(1 Pt 2):1268-70.
17. Onciu M. Acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(4):655-74.
18. Appelbaum FR, Rowe JM, Radich J, Dick JE. Acute myeloid leukemia. In: Schechter GP, Broudy VC, Williams ME, editors. *Hematology 2001*. Washington, DC: American Society of Hematology; 2001:62-86.
19. Apperley JF. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:226-32.
20. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2006;91(4):513-21.
21. Anderson JE. Bone marrow transplantation for myelodysplasia. *Blood Rev.* 2000;14(2):63-77.
22. Deeg HJ, Appelbaum FR. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome. *Leuk Res.* 2000;24(8):653-63.
23. Cheson BD. The myelodysplastic syndromes: current approaches to therapy. *Ann Intern Med.* 1990;112(12):932-41.
24. Deeg HJ, Appelbaum FR. Hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Curr Opin Oncol.* 2000;12(2):116-20.
25. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol.* 2000;110(3):620-30.
26. Storb R, Leisenring W, Anasetti C, et al. Long-term follow-up of allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia conditioned by cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin. *Blood.* 1997;89(10):3890-1.
27. Ades L, Mary JY, Robin M, et al. Long-term outcome after bone marrow transplantation for severe aplastic anemia. *Blood.* 2004;103(7):2490-7.
28. Locasciulli A, Oneto R, Bacigalupo A, et al. Outcome of patients with acquired aplastic anemia given first line bone marrow transplantation or immunosuppressive treatment in the last decade: a report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica.* 2007;92(1):11-8.

Recebido: 01/02/2009

Aceito: 17/06/2009