

ROSANA MORAIS LAMEGO

Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar HLA-idêntico para leucemias agudas: *Análise dos dados do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG*

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, área de concentração Propedêutica Complementar, como requisito parcial à obtenção do grau de mestre em Medicina.

Orientadora: Dra. Nelma Cristina Diogo Clementino

Co-orientador: Dr. Henrique Neves da Silva Bittencourt

Belo Horizonte
Faculdade de Medicina da UFMG
2008

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitor

Prof. Ronaldo Tadêu Pena

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Jaime Arturo Ramirez

Diretor da Faculdade de Medicina

Prof. Francisco José Penna

Coordenador do Centro de Pós-Graduação

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Coordenador do Programa de Pós- Graduação

Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Patologia

Prof. Geovanni Dantas Cassali (COORDENADOR)

Prof. Anílton César Vasconcelos

Prof. Edilberto Nogueira Mendes

Prof^a Helenice Gobbi

Prof. Wagner Luiz Tafuri

Prof. Ênio Ferreira (REPRESENTANTE DISCENTE)



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9939



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO de **ROSANA MORAIS LAMEGO**, nº de registro 2006203929. Às oito horas do **dia dezoito de março de dois mil e oito**, reuniu-se na Faculdade de Medicina da UFMG, a Comissão Examinadora de dissertação indicada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Patologia, para julgar, em exame final, o trabalho intitulado: **“TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COM DOADOR FAMILIAR HLA-IDÊNTICO PARA LEUCEMIAS AGUDAS: ANÁLISE DOS DADOS DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG”**, requisito final para a obtenção do grau de Mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia - Área de Concentração em Propedêutica Complementar. Abrindo a sessão, a presidente da comissão, Profa. Nelma Cristina Diogo Clementino, após dar a conhecer aos presentes o teor das normas regulamentares do trabalho final passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público para julgamento e expedição do resultado final. Foram atribuídas as seguintes indicações:

Profa. Nelma Cristina Diogo Clementino/orientadora	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>
Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt/co-orientador	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>
Profa. Benigna Maria de Oliveira	Instituição: UFMG	Indicação: <u>APROVA</u>
Prof. Celso Arrais Rodrigues da Silva	Instituição: USP	Indicação: <u>APROVA</u>

Pelas indicações, a candidata foi considerada APROVADA.
O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela presidente da comissão. Nada mais havendo a tratar, a presidente encerrou a reunião e lavrou a presente ATA, que será assinada por todos os membros participantes da comissão examinadora. Belo Horizonte, 18 de março de 2008.

Profa. Nelma Cristina Diogo Clementino/orientadora Nelma Cristina Diogo Clementino

Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt/co-orientador Henrique Neves da Silva Bittencourt

Profa. Benigna Maria de Oliveira Benigna Maria de Oliveira

Prof. Celso Arrais Rodrigues da Silva Celso Arrais Rodrigues da Silva

Prof. Giovanni Dantas Cassali/Coordenador Giovanni Dantas Cassali

PROF GEOVANNI DANTAS CASSALI
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Patologia
Faculdade de Medicina/UFMG

Obs.: Este documento não terá validade sem a assinatura e carimbo do Coordenador.



FACULDADE DE MEDICINA
CENTRO DE PÓS-GRADUAÇÃO

Av. Prof. Alfredo Balena 190/sala 533
Belo Horizonte - MG - CEP 30.130-100
Fone: (031) 3409.9641 FAX: (31) 3409.9640



DECLARAÇÃO

A Comissão Examinadora abaixo assinada, composta pelos professores doutores: Nelma Cristina Diogo Clementino, Henrique Neves da Silva Bittencourt, Benigna Maria de Oliveira e Celso Arrais Rodrigues da Silva, aprovou a defesa da dissertação intitulada: **“TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS COM DOADOR FAMILIAR HLA-IDÊNTICO PARA LEUCEMIAS AGUDAS: ANÁLISE DOS DADOS DO SERVIÇO DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG”**, apresentada pela mestrandia **ROSANA MORAIS LAMEGO** para obtenção do título de mestre em Patologia, pelo Programa de Pós-Graduação em Patologia - Área de Concentração em Propedêutica Complementar da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, realizada em 18 de março de 2008.

Profa. Nelma Cristina Diogo Clementino
Orientadora

Prof. Henrique Neves da Silva Bittencourt
Co-orientador

Profa. Benigna Maria de Oliveira

Prof. Celso Arrais Rodrigues da Silva

Ao Gustavo, por tornar a minha vida melhor

Aos meus pais José e Mariângela,
pelo apoio incondicional

Aos meus irmãos Ana e Kiko,
pelo companheirismo

Aos meus avós, por serem tão admiráveis

Agradecimentos

À Prof^a. Nelma Cristina D. Clementino, pela presença e apoio nas horas certas.

Ao Prof. Henrique Bittencourt, por ter tornado esta dissertação possível com sua disponibilidade, paciência e ajuda constante durante os dois anos de mestrado.

À Dra. Ana Beatriz e à Dra. Mitiko Murao, por terem disponibilizado seus dados para o meu projeto.

Aos médicos dos outros serviços de hematologia, pela disposição e atenção em me auxiliarem na recuperação de alguns dados.

Ao Gustavo, pelo apoio, conselhos e carinho.

À Anamaria, pela ajuda com a normalização e pela disponibilidade e paciência nas correções de português.

À amiga Giane, pelos conselhos e pelo estímulo.

Aos colegas da hematologia, que me ajudaram com trocas de plantões que me permitiram concluir minha dissertação.

Aos acadêmicos Ângela e Marçal, pela ajuda na coleta dos dados.

Aos meus amigos e familiares que souberam entender a minha ausência e torceram por mim.

Toda pessoa que procura um médico está sofrendo.

O “paciente” é aquele que sofre.

O médico, que pode não estar sofrendo nada (se ele estiver sofrendo será um médico mais compassivo), sofre um sofrimento que não é seu, é de um outro.

E é só porque ele sofre com os sofrimentos dos outros que ele se impõe a disciplina de estudar, pesquisar e desenvolver habilidades: para que o outro sofra menos ou deixe de sofrer.

A medicina nasceu da compaixão.

(Rubem Alves)

RESUMO

Introdução: As leucemias agudas são doenças heterogêneas que apresentam alta morbimortalidade. O transplante alogênico de medula óssea é uma opção terapêutica muito eficaz. Existem poucos trabalhos na literatura brasileira em transplantes de células-tronco hematopoiéticas para leucemias agudas, o que justifica a realização de estudos para se conhecer as características e a evolução desses pacientes.

Objetivos: Avaliar os resultados do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar HLA-idêntico em pacientes portadores de leucemias agudas transplantados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e compará-los com os dados disponíveis na literatura.

Material e Métodos: Foi realizado um estudo de coorte retrospectivo incluindo todos os pacientes transplantados com diagnóstico de leucemia aguda – mielóide, linfóide ou bifenotípica – que receberam um enxerto não manipulado de medula óssea ou células-tronco periféricas de um doador familiar HLA-idêntico na unidade de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da UFMG entre julho de 1995 e dezembro de 2005. Os dados foram coletados retrospectivamente dos registros dos pacientes através de formulário específico.

Resultados: A mediana de idade dos 125 pacientes incluídos foi de 28,7 anos, sendo que 81 pacientes apresentavam leucemia mielóide aguda; 38, leucemia linfóide aguda; e seis, leucemia bifenotípica. Trinta e dois pacientes encontravam-se em primeira remissão completa, 23 em segunda remissão e 70 pacientes foram transplantados com doença avançada (refratários, recidivados ou além da segunda remissão). A incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos (D+60), recuperação de plaquetas (D+100) e doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (D+100) foi de 90,4%, 74,2% e 47,2%, respectivamente. Vinte e nove pacientes evoluíram com doença do enxerto versus hospedeiro crônica. A sobrevida global e a sobrevida livre de eventos em 10 anos foram de 22,9% e 22,1%, respectivamente. Em relação à situação clínica do paciente no momento do transplante, a sobrevida

global foi de 56,3% para pacientes em primeira remissão, 38% para os paciente segunda remissão, e 3,7% para os pacientes com doença avançada.

Conclusões: Os pacientes analisados apresentaram sobrevida menor do que a descrita na literatura, provavelmente devido ao grande número de pacientes transplantados com doença avançada. Considerando-se os pacientes transplantados em primeira e segunda remissão, a evolução foi semelhante a outros estudos realizados.

Abstract

Introduction: Acute leukemias are a heterogeneous diseases group with high morbimortality. Allogeneic bone marrow transplantation is a very efficacious therapeutic option for its treatment. The paucity of papers in the Brazilian literature about allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemias justifies the studies concerned to know the characteristics and the outcome of these patients.

Objetives: Appraising the results of hematopoietic stem-cell transplantation with a matched sibling in transplanted patients with acute leukemia in 'Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais' and compare them with the available literature data.

Material and Methods: A retrospective cohort study was performed with all transplanted patients with acute leukemia – myeloid, lymphocytic and biphenotypic – who received an non-manipulated allograft of bone marrow or peripheral blood from a matched sibling in the Bone Marrow Transplantation Unit in 'Hospital das Clínicas da UFMG' from July 1995 to December 2005. Data were retrospectively collected from the patients' registers by a specific form.

Results: The median age of the 125 included patients was 28.7 years. Eighty-one patients presented acute myeloid leukemia; 38 with acute lymphocytic leukemia; and six patients with biphenotypic leukemia. Thirty-two patients were in first complete remission, while 23 were in second remission and 70 were transplanted in an advanced disease stage (refractory, relapsed, or beyond second remission). The cumulative incidence of neutrophil recovery (D+60), platelet recovery (D+100) and acute graft-versus-host disease (D+100) were respectively 90.4%, 74.2% and 47.2%. Twenty-nine patients presented chronic graft-versus-host disease. The overall survival and event free-survival estimates at 10 years were 22.9% and 22.1%, respectively. Regarding patient clinical situation at transplantation, overall survival was 56.3% for patients in first remission, 38% for those in second remission and 3.7% for patients with advanced disease.

Conclusions: This study shows a worse outcome than reported in literature. It could be due to a higher proportion of transplanted patients with advanced disease. Nevertheless, evolution was similar to other studies taking into consideration patients transplanted in first or second remission.

Lista de Figuras

Figura 1: Incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos.....	85
Figura 2: Incidência cumulativa de recuperação de plaquetas.....	85
Figura 3: Incidência cumulativa de DECH aguda graus II-IV.....	86
Figura 4: Incidência cumulativa de DECH aguda graus III-IV.....	87
Figura 5: Incidência cumulativa de DECH crônica.....	88
Figura 6: Incidência cumulativa de mortalidade relacionada ao transplante em 1 ano.....	89
Figura 7: Incidência cumulativa de recidiva em 10 anos.....	90
Figura 8: Sobrevida livre de evento em 10 anos.....	91
Figura 9: Sobrevida global em 10 anos.....	92
Figura 10: Sobrevida global em 10 anos de acordo com a situação clínica do paciente no momento do transplante.....	92

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Classificação Franco-Americano-Britânica das leucemias linfóides agudas	23
Tabela 2 - Classificação Franco-Americano-Britânica das leucemias mielóides agudas	23
Tabela 3 - Classificação das leucemias agudas segundo a Organização Mundial de Saúde e sua frequência aproximada	25
Tabela 4 - Classificação das anormalidades cromossômicas de acordo com o prognóstico.....	27
Tabela 5 - Características dos pacientes jovens e idosos apresentando leucemia mielóide aguda	30
Tabela 6 - Classificação baseada no cariótipo de pacientes com leucemia linfóide aguda	35
Tabela 7 - Critérios para o estadiamento clínico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	43
Tabela 8 - Grau clínico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda	43
Tabela 9 - Categorias da DECH aguda e crônica	45
Tabela 10 - Resultados de seis estudos comparando sobrevida de pacientes com LMA em primeira remissão completa com e sem doador aparentado	55
Tabela 11 - Estudos realizados com pacientes portadores de LMA em primeira remissão, baseando-se na disponibilidade de doador. Análise dos dados dos pacientes com cariótipo favorável	57
Tabela 12 - Evolução de pacientes com LMA primariamente refratária submetidos à TACTH	62
Tabela 13 - Análise da sobrevida livre de eventos em crianças portadoras de LLA de alto risco comparando a presença ou ausência de doador	64
Tabela 14 - Análise da sobrevida em adultos portadores de leucemia linfóide aguda de alto risco tratados de acordo com a presença ou ausência de doador	68
Tabela 15 - Dados dos estudos brasileiros com pacientes portadores de leucemia aguda submetidos a transplante alogênico	73

Tabela 16 - Características dos 125 pacientes analisados, doenças de base e doadores	83
Tabela 17 - Dados relacionados ao transplante	84
Tabela 18 - Variáveis incluídas em análise multivariada	93
Tabela 19 - Análise multivariada – desfechos e respectivas variáveis com significância estatística.....	94

Lista de Abreviaturas

CGC	“Children’s Cancer Group”
BSBMT	“British Society of Blood and Marrow Transplantation”
BU-CY	Bussulfano associado a ciclofosfamida
CIBMTR	“Center of International Blood and Marrow Transplantation Research”
CMV	Citomegalovírus
COEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CSA	Ciclosporina A
CTP	Célula-tronco periférica
DECH	Doença do enxerto contra o hospedeiro
DRM	Doença residual mínima
EBMT	“European Bone Marrow Transplantation”
ECOG	“Eastern Cooperative Oncology Group”
EORTIC	“European Organization for Research and Treatment of Cancer”
FAB	Franco-Americano-Britânica
GIMEMA	“Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto”
GMALL STUDY GROUP	“German Multicenter Acute Lymphoid Study Group”
GOELAMS	“Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et Maladies du Sang”
HC-UFMG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
HLA	“Human Leukocyte Antigen” - Antígeno leucocitário humano
HOVON SAKK	Haemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland (Dutch haemato-oncology association) / Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (Swiss Group of Clinical Research)
LALA	“Leucémie Aigües Lymphoblastique de l’Adulte”
LLA	Leucemia linfóide aguda
LMA	Leucemia mielóide aguda
MTX	Metotrexato
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCR	Reação de cadeia em polimerase
PETHEMA	“Programa Español de Tratamientos en Hematologia”
RC	Remissão completa
SC	Superfície corporal
SFGM	“Société Français de Greffe de Moelle”
SG	Sobrevida global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de eventos
SNC	Sistema nervoso central
SOS	Síndrome obstrutiva sinusoidal
S-PLUS	Programa estatístico S-PLUS para Windows
SPSS	Programa estatístico SPSS para Windows
SWOG	“Southwest Oncology Group”
TACTH	Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas
TBI	“Total body irradiation”
TGI	Trato gastro-intestinal
TMO	Transplante de medula óssea
UK MRC	“United Kingdon Medical Research Council”
VOD	“Veno occlusive disease”

SUMÁRIO

1. Introdução	18
2. Revisão de Literatura	20
2.1. Leucemias agudas	20
2.1.1. Leucemia mielóide aguda	26
2.1.2. Leucemia linfóide aguda	33
2.2. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH).....	36
2.2.1. Conceitos	37
2.2.2. Fases do TACTH.....	39
2.2.3. Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)	41
2.2.4. Efeito enxerto versus leucemia	46
2.3. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e leucemias agudas.....	48
2.3.1. TACTH e Leucemia mielóide aguda.....	49
2.3.2. TACTH e Leucemia linfóide aguda.....	62
2.3.3. Estudos realizados no Brasil com pacientes portadores de leucemia aguda submetidos à TACTH	70
3. Objetivos	74
4. Metodologia.....	75
4.1. Desenho do Estudo	75
4.2. Elegibilidade	75
4.3. Variáveis do estudo	75
4.4. Desfechos	77
4.5. Tamanho da amostra e análise estatística	78
4.6. Aspectos éticos	79
5. Resultados	80
5.1. Dados demográficos.....	80
5.2. Desfechos	84
5.2.1. Recuperação de neutrófilos e plaquetas	84
5.2.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda.....	86
5.2.3. Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica	87
5.2.4. Mortalidade relacionada ao transplante	88

5.2.5.Recidiva	89
5.2.6.Sobrevida livre de eventos	90
5.2.7.Sobrevida global.....	91
6.Discussão.....	95
7.Conclusões.....	106
Referências	107
Anexo A – Formulários para coleta de dados dos pacientes	130
Anexo B – Parecer ETIC 0087/06	136
Anexo C – Processo N° 016/06	137

1. Introdução

As leucemias agudas são neoplasias do sistema hematopoiético que, apesar de caracterizadas por evolução rápida, são potencialmente curáveis. A quimioterapia, base do tratamento, muitas vezes é incapaz de controlar a doença.

O transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) é uma modalidade terapêutica importante para as leucemias agudas, apresentando como potenciais benefícios: a utilização de doses extremamente altas de quimioterapia (associada ou não a radioterapia); a substituição da medula óssea doente do receptor por outra livre de células neoplásicas; o reconhecimento de antígenos presentes nas células leucêmicas por linfócitos T do doador, levando também a um efeito imunológico sobre a doença. [1, 2]

Pacientes portadores de leucemia aguda com alta probabilidade de recidiva com quimioterapia convencional devem ser encaminhados precocemente para o transplante. Além disso, pacientes com doença primariamente refratária encontram no TACTH a sua única possibilidade de sobrevida. [3, 4]

Apesar de ser um tratamento muito eficaz para as leucemias agudas, o TACTH apresenta alta morbimortalidade. A mortalidade relacionada ao procedimento em cinco anos encontra-se entre 24% e 34%. [5, 6] Os pacientes podem, ainda, apresentar complicações a longo prazo, destacando-se a doença do enxerto contra o hospedeiro crônica, responsável muitas vezes por piora significativa na qualidade de vida. [7] Por isso, a decisão de se encaminhar um paciente para TACTH deve ser baseada nas características da doença, principalmente na análise do cariótipo da medula óssea ao diagnóstico, [8-11] para que se possa oferecer a melhor terapia para os pacientes com alto risco de recidiva, evitando, assim, a intensificação desnecessária do tratamento em pacientes com bom prognóstico.

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) é um serviço de referência para o tratamento de leucemias agudas e realização de transplante. O primeiro transplante realizado no HC-UFMG ocorreu em 09/07/95, sendo em 30/09/95 transplantado pela primeira vez um paciente com leucemia aguda. Inicialmente, todos os transplantes eram realizados com doador familiar, sendo o HLA idêntico na grande maioria dos casos. Apenas em 02/02/06 o

serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFMG começou a utilizar também doadores não aparentados.

As publicações nacionais sobre o TACTH em leucemias agudas são escassas. [12, 13] Nenhum estudo foi realizado especificamente com os pacientes portadores de leucemias agudas submetidos a TACTH no HC-UFMG. A escassez de dados na literatura nacional associada à necessidade de se conhecer o perfil e a evolução dos pacientes encaminhados para a realização do TACTH no HC-UFMG, motivou a realização deste estudo.

Considerando-se as precárias condições sócio-econômicas da maioria da população de nosso país, a carência de recursos para o Sistema de Saúde e a conseqüente insuficiência de leitos, surgiu o questionamento a respeito da evolução dos pacientes pós-transplante no Brasil e se essa evolução seria ou não comparável aos dados disponíveis na literatura internacional de países desenvolvidos.

Em face do relatado até então, o presente trabalho visa a avaliar os resultados do TACTH com doador familiar HLA-idêntico em pacientes portadores de leucemias agudas transplantados no HC-UFMG, e comparar os dados obtidos aos dados encontrados na literatura. Para tanto, tornou-se, pois, necessário analisar a sobrevida global dos pacientes portadores de leucemias agudas submetidos a TACTH com doador familiar HLA-idêntico, estimar a taxa de recidiva desses pacientes, avaliar os demais desfechos significativos do transplante (recuperação de neutrófilos/plaquetas, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda/crônica e mortalidade relacionada ao transplante) e identificar potenciais fatores prognósticos dos pacientes incluídos no estudo.

2. Revisão de Literatura

2.1. Leucemias agudas

As leucemias agudas constituem um conjunto heterogêneo de desordens clonais das células precursoras hematopoiéticas. A perda da habilidade normal de diferenciação ocasiona um acúmulo de células imaturas não-funcionantes denominadas blastos e a produção insuficiente de células maduras normais na medula óssea. Esta infiltração da medula freqüentemente é acompanhada por neutropenia, anemia e/ou plaquetopenia no sangue periférico, podendo levar a infecções e sangramentos, complicações potencialmente fatais se não for instituído tratamento adequado. Observam-se ainda, em alguns casos, infiltrações de outros órgãos. [14]

As leucemias agudas são doenças raras, mas apresentam efeitos devastadores nas estatísticas de sobrevida dos pacientes com neoplasias. Embora sua incidência seja responsável por menos de 3% das neoplasias malignas, essa doença constitui a principal causa de óbito por câncer em crianças e adultos com menos de 39 anos de idade. [15]

Apresentação clínica

Podemos classificar as leucemias em mielóide e linfóide de acordo com a linhagem hematopoiética acometida. É muito importante a diferenciação entre elas, visto que o tratamento e a evolução clínica serão distintos em cada tipo de leucemia. [16]

A leucemia linfóide aguda (LLA) é mais comum em crianças e, a leucemia mielóide aguda (LMA), em adultos. Embora heterogêneas, a apresentação clínica das leucemias agudas é semelhante. Alterações encontradas ao exame físico, como linfadenomegalia e hepatoesplenomegalia, podem estar presentes tanto na LMA quanto na LLA. Entretanto, linfadenomegalia pronunciada é mais comum na LLA. Massas sólidas de células leucêmicas localizadas fora da medula óssea (cloroma ou sarcoma granulocítico) podem ocorrer na LMA. Outros sinais e sintomas podem ser encontrados em igual proporção nos dois casos, como petéquias e equimoses, epistaxe, gengivorragia, palidez, astenia e febre. [17, 18]

Diagnóstico

Inicialmente, o diagnóstico das leucemias agudas era realizado apenas através da análise morfológica e de colorações especiais (citoquímica) do esfregaço de sangue periférico e da medula óssea. Posteriormente, surgiram novas técnicas (imunofenotipagem, citogenética e biologia molecular) que hoje são indispensáveis para a adequada classificação e posterior definição do melhor esquema terapêutico a ser utilizado. [19]

A análise do esfregaço de medula óssea permite a diferenciação das leucemias agudas, mesmo no caso de morfologistas experientes, em apenas 70 a 80% dos casos. [16] A citoquímica pode ser utilizada para demonstrar diferenciação mielóide nos blastos leucêmicos, sendo a mieloperoxidase e a esterase não específica as colorações mais úteis. A imunofenotipagem por citometria de fluxo permite a discriminação de diferentes populações de células baseando-se em seu tamanho, granulação e padrão de expressão de antígenos, utilizando anticorpos que reconhecem antígenos de superfície e citoplasmáticos presentes nas células hematopoiéticas normais e nas células leucêmicas. Usando um painel de anticorpos adequados, a sua interpretação permite a diferenciação com segurança da linhagem afetada (mielóide ou linfóide e, dentro da linhagem linfóide, marcadores B ou T). Ainda é possível identificarmos, em alguns casos, o estágio de maturação das células leucêmicas, sub-classificando as LLA em pró-B, comum, pré-B ou B madura, por exemplo. A imunofenotipagem também permite a classificação das leucemias agudas em bifenotípicas quando são expressos marcadores específicos de mais de uma linhagem simultaneamente. [19]

A citogenética da medula óssea é um exame que nos possibilita identificar anormalidades cariotípicas clonais presentes nos blastos leucêmicos, sendo muito importante hoje para o diagnóstico de tipos específicos de leucemias agudas e, principalmente, para a definição do prognóstico das leucemias.

Para conhecermos melhor as características biológicas das leucemias, podemos utilizar ainda técnicas de biologia molecular. Através delas, mutações adquiridas do genoma das células leucêmicas podem ser identificadas, inclusive em pacientes com cariótipo normal, permitindo melhor estratificação prognóstica e acompanhamento durante o tratamento. [19]

Etiologia

A maioria dos pacientes não apresenta uma etiologia clara que explique o aparecimento da leucemia aguda. Os fatores de risco mais frequentemente associados ao seu desenvolvimento são a exposição à radiação ionizante, ao benzeno e às quimioterapias citotóxicas. [14] A presença de doenças genéticas (como a síndrome de Down, a anemia de Fanconi e a neurofibromatose) e o uso de álcool ou de drogas ilícitas por parte da mãe durante a gestação também estão associadas a uma maior incidência de leucemias agudas em crianças. [20]

O número de pessoas expostas a causas ambientais excede o número daquelas que desenvolvem a doença. A evolução da leucemia aguda após exposição a algumas substâncias pode refletir variações genéticas em enzimas que metabolizam carcinogênicos. [14]

Classificação

Utilizando características morfológicas e citoquímicas, podemos classificar as leucemias agudas pelo critério FAB (Franco-Americano-Britânico), o qual exige a presença de blastos perfazendo mais de 30% das células nucleadas da medula óssea para o diagnóstico. [21, 22]

A LLA pode ser dividida em L1, L2 e L3, utilizando-se as características morfológicas dos blastos para diferenciá-las, conforme classificação descrita na tabela 1. [21] Os blastos L3 correspondem à forma leucêmica do linfoma de Burkitt. O tipo L1 é mais comum em crianças (79% das crianças) e, o tipo L2, em adultos (67% das LLA em adultos), não apresentando diferenciação de características clínicas ou tratamento entre os dois grupos.

A classificação FAB para LMA engloba os subtipos M0 a M7, e é apresentada na tabela 2. [21, 22]

Tabela 1 - Classificação Franco-Americano-Britânica das leucemias linfóides agudas

Classificação	L1	L2	L3
Tamanho celular	Predominam células pequenas ¹	Variável	Predominam células grandes
Padrão de cromatina	Homogêneo	Variável	Variável
Formato do núcleo	Regular	Irregular, freqüentemente clivado	Irregular, geralmente ovalado
Nucléolo	Ausente ou de difícil visualização	Proeminente, geralmente múltiplo	Proeminente, geralmente múltiplo
Relação núcleo citoplasma	Elevada ²	Variável	Baixa
Basofilia citoplasmática	Fraca	Variável	Intensa
Vacuolização	Variável	Variável	Proeminente

¹pequenas células: menos de duas vezes o tamanho de um linfócito maduro

²a relação núcleo/citoplasma é elevada quando o citoplasma ocupa menos de 20% da superfície celular

Tabela 2 - Classificação Franco-Americano-Britânica das leucemias mielóides agudas

M0 – LMA com diferenciação mínima	MPO+ por método imunológico ou ultra-estrutural; CD13+ ou CD33+ ou CD11b+
M1 – LMA sem maturação	MPO+ em mais de 3% de blastos; blastos mais de 90% das células nucleadas da MO
M2 – LMA com maturação	Blastos entre 30 e 90% das células nucleadas da MO; componente monocítico < 20%
M3 – Leucemia promielocítica aguda	Predomínio de promielócitos anormais
M4 – Leucemia mielomonocítica aguda	Blastos entre 30 e 90% das células nucleadas da MO; componente monocitário na MO entre 20 e 80%; >5000monócitos/mm ³ no SP
M5 – Leucemia monocítica aguda	Componente monocítico >80% das células não eritróides
M6 – Leucemia eritróide aguda	Eritroblastos >50% das células nucleadas da MO Blastos >20% das células não eritróides
M7 – Leucemia megacariocítica aguda	Megaloblastos >20% das células nucleadas da MO (por método imunológico ou ultra-estrutural)

MPO: mieloperoxidase; CD: "cluster of differentiation"; MO: medula óssea; SP: sangue periférico; LMA: leucemia mielóide aguda

Mais recentemente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) definiu novos critérios para classificação das leucemias agudas. [23] Por esses critérios, a porcentagem mínima de blastos na medula óssea necessária para o diagnóstico é 20%, considerando também como diagnóstico de leucemia aguda os pacientes anteriormente classificados como anemia refratária com excesso de blastos em transformação pela classificação FAB de síndrome mielodisplásica. Essa classificação também utiliza, no diagnóstico, achados citogenéticos, moleculares e imunofenotípicos, como demonstrado na tabela 3. [23]

Tabela 3 - Classificação das leucemias agudas segundo a Organização Mundial de Saúde e sua frequência aproximada

Categoria	Frequência
Leucemias mielóides agudas	
LMA associada a alterações citogenéticas recorrentes	
LMA com t(8;21)(q22;q22), (AML1/ETO)	5-12%
LMA com inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22), (CBF β /MYH11)	10-12%
Leucemia promielocítica aguda (LMA com t(15;17)(q22;q12), (PML/RAR α))	5-8%
LMA com alterações do 11q23	5-6%
LMA com displasia de múltiplas linhagens	
Com síndrome mielodisplásica prévia	Variável
Sem síndrome mielodisplásica prévia	Variável
LMA e síndrome mielodisplásica associada à quimioterapia	
Associada a agentes alquilantes	Variável
Relacionada a inibidores da topoisomerase II	Variável
LMA sem outra categorização	
LMA minimamente diferenciada	5%
LMA sem maturação	10%
LMA com maturação	30-45%
Leucemia promielocítica aguda sem rearranjo RAR α	...
Leucemia mielomonocítica aguda	15-25%
Leucemia monoblástica e monocítica aguda	3-6%
Leucemia eritróide aguda	5-6%
Leucemia megacariocítica aguda	3-5%
Leucemia basofílica aguda	Rara
Pan-mielose aguda com mielofibrose	Rara
Sarcoma mielóide	Rara
Leucemias linfóides agudas	
Leucemia/ linfoma linfoblástico de precursor B	...
Leucemia/ linfoma linfoblástico de precursor T	...
Leucemia/ linfoma de Burkitt	...
Leucemias agudas de linhagens ambíguas	
Leucemia aguda bifenotípica	1-2% ¹
Leucemia aguda indiferenciada	...

¹Porcentagem em relação a todas as leucemias agudas

2.1.1. Leucemia mielóide aguda

A LMA é a leucemia mielóide mais comum, com prevalência de 3,8 casos por 100.000 nos Estados Unidos, chegando a 17,9 casos por 100.000 em adultos com 65 anos ou mais. Em crianças com menos de 15 anos, é responsável por 20% a 25% das leucemias. A LMA é uma doença mais prevalente em pacientes idosos, com a mediana de idade à apresentação de 70 anos, sendo mais freqüente no sexo masculino. [14, 15]

Fatores Prognósticos

O fator prognóstico ao diagnóstico mais importante na LMA é o cariótipo dos blastos leucêmicos. Aproximadamente 55% dos adultos e 76% das crianças apresentam alterações citogenéticas ao diagnóstico [24], sendo a conduta terapêutica muitas vezes orientada por esses achados.

Várias classificações de risco foram propostas baseando-se nessas alterações citogenéticas. Normalmente, os pacientes com LMA são divididos em três grupos prognósticos: favorável, intermediário e desfavorável, podendo existir ainda um grupo de prognóstico indeterminado. Geralmente, o grupo de prognóstico favorável inclui $inv(16) / t(16;16) / del(16)$, $t(15;17)$ e $t(8;21)$; o grupo de prognóstico desfavorável é definido pela presença de cariótipo complexo, alterações do cromossomo 3q ou deleções dos cromossomos 5 e 7; o grupo de risco intermediário engloba pacientes com cariótipo normal e outras alterações cromossômicas. [24] A tabela 4 mostra as duas classificações mais utilizadas.[25, 26]

Tabela 4 - Classificação das anormalidades cromossômicas de acordo com o prognóstico

Prognóstico	SWOG	MRC
Favorável	inv(16) / t(16;16) / del(16) t(15;17) com qualquer alteração associada t(8;21) na ausência de del(9q) ou cariótipo complexo ¹	inv(16) t(15;17), t(8;21) com ou sem alterações associadas
Intermediário	+8, -Y, +6, del(12p), cariótipo normal	cariótipo normal, 11q23,+8, del(9q), del(7q), +21, +22 e outras alterações não incluídas nos outros dois grupos
Desfavorável	del(5q) / -5, del(7q) / -7, inv(3q), 11q, 20q, 21q, del(9q), t(6;9), t(9;22), cariótipo complexo ¹	del(5q)/-5, -7, 3q, cariótipo complexo ²
Desconhecido	Todas as outras alterações	Categoria não reconhecida

SWOG: "Southwest Oncology Group"; MRC: "Medical Research Council".

¹definido como mais de três anormalidades cromossômicas não relacionadas

²definido como mais de cinco anormalidades cromossômicas não relacionadas

As principais diferenças entre as classificações SWOG ("Southwest Oncology Group") e MRC ("Medical Research Council") são: definição de cariótipo complexo como cinco ou mais anormalidades no MRC e como três ou mais no SWOG; t(8;21) sempre classificada no grupo favorável no MRC, independentemente da presença de outras alterações; alterações do 11q classificadas como prognóstico intermediário no MRC e desfavorável no SWOG; cariótipos classificados como prognóstico desconhecido no SWOG foram classificados no MRC como prognóstico intermediário. [25]

As alterações envolvendo a banda 11q23 são colocadas em categorias diferentes devido à multiplicidade das alterações encontradas, levando a padrões diferentes de fusão, e à presença de alterações citogenéticas adicionais. [24]

A citogenética está associada não apenas com a resposta à terapia de indução para LMA em adultos, mas também com a evolução pós-remissão. A classificação do MRC apresenta melhor modelo prognóstico para remissão

completa, e a classificação do SWOG melhor modelo prognóstico para sobrevida a partir da remissão completa. [25]

Alguns estudos já demonstraram que estratégias terapêuticas baseadas em cariótipos específicos podem melhorar a evolução da LMA. A primeira terapia com alvo molecular foi introduzida em 1988, com o uso do ácido transretinóico no tratamento de pacientes com leucemia promielocítica aguda. [27] A incorporação do ácido transretinóico mudou o manejo dessa leucemia, alterando significativamente sua evolução e seu prognóstico. [28] Estudos mais recentes têm demonstrado que a sobrevida de pacientes apresentando $t(8;21)$ ou $t(16;16)/inv(16)$ (consideradas alterações de prognóstico favorável) é nitidamente superior com o uso de citarabina em altas doses após quimioterapia de indução. A evolução também é alterada pelo número de ciclos realizados, sendo superior quando se efetua três ou quatro ciclos ao invés de um. [29] Esses achados não se confirmaram para pacientes com cariótipo de prognóstico desfavorável. [24]

Nos últimos anos, também têm sido estudados fatores prognósticos baseados em alterações moleculares. A identificação de marcadores moleculares específicos é particularmente importante nos pacientes com cariótipo normal. Esses pacientes, classificados na mesma categoria citogenética de risco, apresentam evoluções distintas. Através do estudo de alterações moleculares específicas, pode-se tentar estratificar os pacientes com cariótipo normal em subgrupos com prognósticos diversos, além de usar essa informação para definir a melhor conduta terapêutica e/ou a incorporação de novas medicações alvo-específicas. [30]

A duplicação interna em tandem na FLT3 (uma tirosina-quinase) é mostrada em muitos estudos como sendo a principal alteração molecular com significado prognóstico. Ela é encontrada em 28% a 34% dos pacientes com cariótipo normal e se correlaciona com menor duração da remissão completa, com conseqüente redução da sobrevida livre de eventos e da sobrevida global. Drogas que inibem a atividade da FLT3 estão sendo estudadas. [31, 32] As mutações no gene NPM1 parecem ser as mais comuns nos pacientes com cariótipo normal, sendo encontradas em 46% a 62% desses pacientes. Na ausência de mutação da FLT3, todos os estudos realizados até o momento associaram a presença da mutação do NPM1 com melhor evolução clínica. [14, 32] A duplicação parcial em tandem do gene MLL foi a primeira alteração que se relacionou com prognóstico da LMA. Ela pode ser detectada em 5% a 10% dos pacientes com cariótipo normal. Em

aproximadamente 40% dos casos, encontra-se essa alteração molecular associada à duplicação interna em tandem da FLT3. Os pacientes com mutação do gene MLL geralmente cursam com evolução ruim, apresentando menor sobrevida livre de eventos. Estudos mostram que esse grupo de pacientes pode se beneficiar do uso de inibidores da metiltransferase ou da histona deacetilase. [32, 33] Podemos ainda encontrar a hiperexpressão do gene BAALC, alteração que confere ao paciente pior sobrevida global e livre de eventos [34], e mutações do fator de transcrição CEBPA (essa última associada com melhor prognóstico). [30, 34] Outras mutações e expressões de diferentes genes estão sendo estudadas, bem como a presença de mais de uma mutação em um mesmo paciente. No futuro, esses achados provavelmente irão auxiliar na individualização da conduta terapêutica.

A idade também é um fator prognóstico importante para a LMA. Embora cada ano a mais após os 18 anos implique em piora do prognóstico, pacientes com LMA são considerados idosos acima de 55 a 60 anos, [14] apresentando redução significativa da taxa de remissão completa e sobrevida global. [15]

O pior prognóstico encontrado acima dos 55-60 anos está relacionado a diversos fatores: pior *performance status* quando comparado ao paciente jovem, levando a menor tolerância aos esquemas de quimioterapia e maior mortalidade relacionada ao tratamento; maior incidência de leucemias secundárias (após mielodisplasia, quimioterápicos ou radioterapia); maior incidência de LMA com displasia de múltiplas linhagens; maior frequência de expressão de genes mediadores de resistência a drogas; cariótipo desfavorável presente em uma maior proporção de pacientes. [33, 35] Em trabalho brasileiro realizado por Peloso *et al*, foram avaliados 15 pacientes com mais de 50 anos. Obteve-se metafase para análise em 12 pacientes, sendo que oito deles pertenciam ao grupo de prognóstico citogenético desfavorável. [36] Estudo com 211 pacientes foi realizado pelo SWOG, encontrando cariótipo de prognóstico desfavorável em 32% dos pacientes idosos. [37] A tabela 5 compara características encontradas nos pacientes com mais de 60 anos em relação àqueles com menos de 60 anos. [33]

Tabela 5 - Características dos pacientes jovens e idosos apresentando leucemia mielóide aguda

Características	Pacientes acima de 60 anos	Pacientes abaixo de 60
Incidência populacional	17,6/100.000 ¹	1,8/100.000 ¹
Cariótipo favorável		
t(8;21)	2%	9%
inv(16) ou t(16;16)	1-3%	10%
t(15;17)	4%	6-12%
Cariótipo desfavorável		
-7	8-9%	3%
+8	6-10%	4%
Complexo	18%	7%
Expressão do MDR1	71%	35%
LMA secundária	24-56%	8%
Mortalidade relacionada ao Tratamento		
Remissão completa	38-62%	65-72%
Sobrevida global	5-15%	30%

¹novos diagnósticos nos Estados Unidos ao ano

LMA - leucemia mielóide aguda; MDR – “multiple drug resistance” – resistência a múltiplas drogas

Mesmo na presença de alterações citogenéticas que conferem bom prognóstico, a evolução dos pacientes idosos é ruim, com estudos mostrando 20% de sobrevida em cinco anos para pacientes acima de 65 anos apresentando t(8;21) e inv(16). Além disso, esses pacientes com prognóstico favorável constituem apenas uma pequena proporção dos pacientes idosos com LMA recém diagnosticada. [14]

Outros fatores que influenciam negativamente o prognóstico dos pacientes com LMA são:

- contagem elevada de leucócitos ao diagnóstico [38, 39]
- leucemia secundária à síndrome mielodisplásica [40] , à quimioterapia ou à radioterapia [15]
- presença de doença extra-medular [41]
- expressão de alguns marcadores imunofenotípicos: CD34+, HLA-DR+ e CD56+ [42-44]

- resposta lenta ao tratamento: mais de um ciclo de quimioterapia para alcançar remissão completa [45], presença de mais de 10% de blastos na medula óssea no D16 de quimioterapia, presença de doença residual mínima [31]

Tratamento

O tratamento da LMA consiste em duas fases. A primeira, chamada fase de indução, tem como objetivo produzir remissão completa (RC), definida como a presença de menos de 5% de blastos na medula óssea, contagem de neutrófilos maior do que $1 \times 10^9/l$ e número de plaquetas maior que $100 \times 10^9/l$. [46] Remissão completa é essencial para a cura ou, no mínimo, aumento da sobrevida. A segunda fase da quimioterapia (terapia pós-remissão) tem como objetivo prolongar a RC. Uma vez que o paciente permanece em RC por mais de três anos, a probabilidade de recidiva cai para menos de 10%. [14]

A combinação de daunorrubicina (uma antraciclina) por três dias e citarabina em infusão contínua durante sete dias resulta em taxas de RC entre 65% e 75% em pacientes com 18 a 60 anos, constituindo-se, com pequenas variações, no tratamento padrão de indução realizado nos últimos 30 anos. [47]

Tentativas de melhorar as taxas de resposta utilizando outras antraciclinas, altas doses de citarabina, agentes citotóxicos adicionais, moduladores de resistência a múltiplas drogas e/ou fatores de crescimento não se mostraram nitidamente superiores à terapia de indução padrão, apesar dessas estratégias provavelmente aumentarem a sobrevida livre de recidiva de subgrupos específicos. [48-52] A maior desvantagem do aumento de dose durante a indução é a ampliação do risco de toxicidade e mortalidade, particularmente naqueles pacientes com bom prognóstico, que respondem bem a quimioterapia convencional. [14]

Após atingir a RC, os pacientes são submetidos a uma intensificação da dose da quimioterapia. Estudos demonstraram que, embora ciclos com altas doses de citarabina ($3g/m^2$ de 12/12h durante três dias) sejam melhores do que ciclos com doses intermediárias ($400mg/m^2$) ou dose padrão ($100mg/m^2$), o benefício encontra-se restrito a pacientes com prognóstico favorável e intermediário. [29, 53] Pacientes com t(8;21) e inv(16) apresentam sobrevida livre de doença em cinco anos de aproximadamente 70% quando submetidos a citarabina em altas doses como quimioterapia de consolidação. Três ou quatro ciclos após remissão demonstraram ser mais eficazes do que apenas um ciclo. [29]

O tratamento dos pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda, caracterizada pela presença da t(15;17), é diferente do realizado em pacientes com outros subtipos, baseando-se na combinação de uma antraciclina com o ácido transretinóico (tanto na indução como na consolidação). O papel da citarabina para esse grupo de pacientes ainda é controverso, sendo que um estudo recente mostrou possível benefício apenas para pacientes com leucócitos acima de $10 \times 10^9/l$ ao diagnóstico.[54] O esquema de tratamento dos pacientes com leucemia promielocítica geralmente inclui quimioterapia de manutenção com antimetabólicos e ácido transretinóico durante um a dois anos após o término da consolidação, mas seu uso não é consenso, não tendo sido demonstrado benefício em estudo realizado pelo grupo GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell'Adulto). [28] Com o esquema de tratamento padrão, a taxa de cura desses pacientes encontra-se em aproximadamente 80%. [28, 55]

Pacientes com prognóstico desfavorável apresentam evolução muito diferente do grupo de cariótipo favorável. Apenas 50% desses pacientes atingem RC com a quimioterapia de indução padrão, [14] e a chance de recidiva após alcançada RC é de aproximadamente 75%. [31] Para esse grupo de pacientes, esquemas mais eficazes de tratamento, outros que não apenas a quimioterapia, devem ser propostos. Nesse contexto encontra-se o transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH).

Pacientes com cariótipo de prognóstico intermediário constituem um grupo heterogêneo, com taxas de recidiva variadas. [24, 31] Esses pacientes devem receber a quimioterapia de indução convencional (citarabina em infusão contínua associada a uma antraciclina) e, como tratamento pós-remissão, pode ser oferecida quimioterapia intensiva, transplante autólogo após quimioterapia em altas doses ou TACTH. [14, 33] Esse grupo de pacientes deveria ser melhor estratificado a partir dos outros fatores prognósticos (como as alterações moleculares) atualmente em estudo, visando a indicar a terapia pós-remissão mais adequada (mais ou menos intensa de acordo com o risco do paciente).

2.1.2. Leucemia linfóide aguda

A leucemia linfóide aguda (LLA) é o câncer mais comum na infância, correspondendo a 30% de todas as neoplasias diagnosticadas em crianças com menos de 15 anos. [20] Em adultos sua incidência é menor, correspondendo a apenas 15% das leucemias. [56, 57] Seu pico de incidência é maior entre crianças de dois a cinco anos, [20] diminuindo entre adolescentes e adultos jovens, e voltando a crescer após os 60 anos de idade. [57]

Até o início dos anos 80, a LLA no adulto era uma doença raramente curável, com uma sobrevida a longo prazo menor que 10%. Atualmente, 40% dos adultos com LLA apresentam chance de cura. [56, 57]

Fatores Prognósticos

A idade é um fator prognóstico importante na LLA. A sobrevida global diminui progressivamente com o aumento da idade, encontrando-se entre 34% e 57% em pacientes com menos de 30 anos, e entre 15% e 17% para pacientes acima dos 50 anos. [56, 58]

A leucometria ao diagnóstico é outro fator prognóstico importante, sendo considerados de pior prognóstico valores acima de $30 \times 10^9/l$ [59, 60] para o imunofenótipo B, e acima de $100 \times 10^9/l$ para o imunofenótipo T. [60-62] Em estudo do grupo multicêntrico alemão (German Multicenter Acute Lymphoid Leukemia - GMALL Study Group), pacientes portadores de LLA com precursor B (LLA pré-B) e leucometria acima de $30 \times 10^9/l$ ao diagnóstico, apresentaram sobrevida global em 5 anos entre 19% e 29%, sendo o número de leucócitos considerado o principal definidor de evolução deste grupo. [62, 63]

A imunofenotipagem identifica subgrupos com diferentes apresentações clínicas, prognósticos, alterações citogenéticas e moleculares nos pacientes com LLA. A LLA pró-B, muitas vezes associada a $t(4;11)$, é considerada o subgrupo de pior prognóstico em muitos estudos. Essa apresentação de LLA parece ser particularmente responsiva ao TACTH e seus portadores são considerados candidatos a transplante em primeira remissão completa nos estudos realizados pelo

GMALL. [56] A LLA comum e pré-B apresentam prognósticos variados, de acordo com as alterações citogenéticas encontradas. A t(9;22), por exemplo, é encontrada quase exclusivamente na LLA B CD10+ (LLA comum e pré-B). Essa alteração cromossômica está freqüentemente associada à co-expressão de marcadores mielóides (CD13 e CD33) e a sobrevida a longo prazo é menor que 10% quando o tratamento utilizado consiste apenas em quimioterapia. [56] A t(9;22) é relativamente rara em crianças; sua incidência aumenta com a idade, sendo encontrada em aproximadamente 50% dos pacientes com LLA acima de 50 anos. [24, 64] A associação do mesilato de imatinibe ao esquema de quimioterapia aumenta a taxa de remissão completa (entre 90% e 95%), levando também à remissão molecular com negatização do BCR-ABL [transcrito derivado da t(9;22)] em até 50% dos pacientes.[65] Apesar do TACTH permanecer como única opção terapêutica de cura definitiva para os pacientes com t(9;22), o uso do mesilato de imatinibe prolonga a sobrevida livre de doença e aumenta a taxa de remissão molecular. Conseqüentemente, seu uso diminui a taxa de recidiva e aumenta a proporção de pacientes que são encaminhados para o transplante em remissão molecular, melhorando seus resultados. [64] A LLA madura associada à alteração no cromossomo 8q24 também cursa com evolução ruim. [19]

Muitos estudos demonstraram a melhor evolução da LLA de linhagem T em relação à linhagem B. A LLA T pode ser subdividida em precoce, tímica e madura. Os subtipos precoce e madura apresentam pior prognóstico, com sobrevida livre de doença (SLD) de 25% e 28%, respectivamente, enquanto a SLD para os pacientes adultos com LLA tímica é de 63%. Com os tratamentos atuais, mais de 80% dos pacientes adultos com LLA T alcançam RC, e a SLD encontra-se acima de 50%. [56]

A citogenética ao diagnóstico é um fator prognóstico independente para pacientes com LLA, como foi confirmado em estudo do “Medical Research Council / Eastern Cooperative Oncology Group” (MCR/ECOG) realizado com 1522 pacientes adultos, no qual análise multivariada confirmou a sua importância independentemente da idade, do sexo, da contagem de leucócitos e do imunofenótipo. Neste estudo os pacientes foram divididos em três subgrupos de acordo com a citogenética ao diagnóstico, conforme exposto na tabela 6. [10]

Tabela 6 - Classificação baseada no cariótipo de pacientes com leucemia linfóide aguda

Estratificação de risco	Cariótipo ao diagnóstico
Alto risco	t(9;22), t(4;11)(q21;q23), t(8;14)(q24.1;q32), cariótipo complexo (definido cinco ou mais alterações cromossômicas), hipodiploidia - entre 30 e 39 cromossomos e triploidia - 60 a 78 cromossomos
Risco intermediário	Outras alterações
Baixo risco	del(9p) e hiperdiploidia (51 a 65 cromossomos)

Tratamento

O tratamento da LLA consiste em uma fase de indução, geralmente utilizando corticóide, vincristina, uma antraciclina e L-asparaginase, seguida de consolidação e manutenção prolongada. [56] A indução pode ser intensificada devendo-se, entretanto, considerar o risco de se prolongar ainda mais a neutropenia (geralmente já presente nessa fase, sendo responsável por complicações infecciosas e óbito). Por esse motivo, uma alternativa para tornar o tratamento mais eficaz seria intensificar o uso de quimioterápicos não mielotóxicos, como o corticóide, a vincristina e a L-asparaginase. [56] Atualmente, a taxa de RC alcançada com a quimioterapia convencional encontra-se entre 74% e 93%, com sobrevida global em cinco anos entre 27% e 48% em adultos [56, 62] e de aproximadamente 85% em crianças entre um e nove anos. [58]

Durante a consolidação, diversos esquemas de quimioterápicos são empregados, como metotrexato e citarabina em altas doses, podendo também se fazer uso de antraciclina, além de podofilotoxinas (etoposídeo e teniposídeo). Alguns estudos já demonstraram que a realização de um segundo esquema de indução modificado nessa fase (reindução) leva a uma melhora da sobrevida. Ainda não está definido um esquema padrão, que seja considerado mais eficaz do que os outros. Em pacientes adultos uma melhor adesão ao tratamento, com menos atraso entre as quimioterapias, e sem redução das doses ou omissão de drogas devido à toxicidade, pode apresentar impacto na evolução da doença, com melhora da sobrevida. [56, 66]

Após um período variável de consolidação, inicia-se a manutenção. Essa fase consiste no uso de 6-mercaptopurina associada ao metotrexato. Pode também se associar vincristina e dexametasona. Ainda não está bem estabelecido qual seria a intensidade e duração ideal do esquema de manutenção para os diferentes subtipos de LLA. [66] Atualmente, com exceção da LLA madura (que não realiza manutenção), os esquemas utilizados pelos outros subtipos são idênticos. [66]

A resposta ao tratamento também é um fator prognóstico relevante para a LLA, podendo ser avaliada através da resposta ao corticóide durante a quimioterapia de indução, do tempo necessário para alcançar remissão completa, ou através da pesquisa de doença residual mínima (DRM). A importância da doença residual mínima consiste na identificação de pacientes que, apesar de alcançarem remissão morfológica completa, apresentam ainda células neoplásicas que podem ser detectadas apenas por métodos mais sensíveis (biologia molecular ou citometria de fluxo). [67] Idealmente, as técnicas utilizadas para a pesquisa de DRM devem ser capazes de identificar uma célula neoplásica em 10^4 a 10^6 células hematopoiéticas normais. A reação de cadeia em polimerase (PCR) quantitativa e o nested-PCR podem ser utilizados com esse objetivo. [68]

O acompanhamento da DRM é uma maneira mais eficaz de se avaliar a resposta terapêutica individual, podendo demonstrar resistência primária à quimioterapia. Após o início da fase de consolidação, por exemplo, a presença de DRM ($>10^4$) em qualquer momento implica em alto risco de recidiva da doença (66% a 88%). Através dessa monitorização, poderíamos definir grupos de alto risco – candidatos a tratamento mais agressivo – e de baixo risco, os quais poderiam ser submetidos à quimioterapia menos intensiva e/ou menos prolongada. [56, 67]

2.2. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH)

Durante os últimos 35 anos, o TACTH tem sido utilizado com frequência crescente para tratar várias doenças malignas e não malignas. Estudos realizados nos anos 50 em animais já demonstravam que a medula óssea é um órgão extremamente sensível aos efeitos da radiação, e que a reinfusão de medula óssea

poderia resgatar e salvar a vida de animais submetidos a doses letais de radiação. [69]

O primeiro transplante alogênico bem sucedido em humanos foi realizado em 1968 em uma criança com imunodeficiência combinada grave. A partir de então, com o avanço das técnicas de histocompatibilidade, se seguiu uma série de outros relatos de transplantes alogênicos bem sucedidos realizados em pacientes com anemia aplástica e, posteriormente, em pacientes com leucemia. Atualmente, mais de 15000 TACTH por ano são realizados em todo o mundo, com número crescente de indicações para sua realização. [1]

2.2.1. Conceitos

O transplante de células-tronco hematopoiéticas consiste na infusão de células precursoras hematopoiéticas indiferenciadas capazes de reconstituir a medula óssea eliminada após doses mieloablativas de quimioterapia e/ou radioterapia e, conseqüentemente, normalizar a produção dos elementos do sangue. O transplante pode ser realizado com fontes e tipos de células diferentes. Quando as células-tronco hematopoiéticas provêm do próprio paciente, ele é chamado transplante autólogo. Quando as células são provenientes de outra pessoa que não o próprio receptor, o transplante recebe o nome de alogênico. O transplante alogênico pode ser realizado com células obtidas de um doador familiar (TACTH aparentado) ou não (TACTH não-aparentado). [70] Quando o doador é um irmão gêmeo univitelino, o transplante é denominado singênico.

Em relação à fonte de células-tronco, pode-se utilizar a medula óssea, as células-tronco provenientes do sangue periférico ou o sangue de cordão umbilical. Durante mais de 20 anos, a medula foi a única fonte disponível de células-tronco hematopoiéticas, e até hoje se utiliza o termo transplante de medula óssea (TMO) como sinônimo de transplante de células-tronco hematopoiéticas. As células-tronco do sangue periférico (CTP) foram introduzidas no final dos anos 80, [71] e o sangue de cordão foi utilizado pela primeira vez em 1988. [72]

Cada uma dessas fontes possui características próprias. A medula óssea é coletada através de aspirações repetidas das cristas ilíacas posteriores, relacionando-se com recuperação hematopoiética mais lenta e com menor

incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) em relação à CTP. A célula-tronco hematopoiética periférica é obtida através de leucoaférese, utilizando-se fatores de crescimento para mobilizá-la. A recuperação hematopoiética com seu uso é mais rápida, estando, porém, associada com maior incidência de DECH em relação aos outros tipos de células. [73] O sangue de cordão umbilical possui as vantagens de ser facilmente obtido e a possibilidade de se utilizar unidades sem compatibilidade total entre doador e receptor, sendo aceitável a presença de até duas incompatibilidades na tipagem HLA. Suas desvantagens são a recuperação hematopoiética mais lenta entre as três fontes de células, a incidência mais elevada de falha de pega do enxerto e o pequeno número de células coletadas em cada unidade, o que implica em limitar sua utilização a pacientes de menor peso, usualmente crianças. [74] Recentemente, o uso de mais de uma unidade de sangue de cordão umbilical simultaneamente parece contornar o problema da baixa quantidade de células disponíveis em apenas uma unidade. [75]

Para a realização do transplante alogênico, deve-se procurar por um doador que apresente o antígeno leucocitário humano (HLA) mais semelhante ao do receptor. O HLA pode ser de classe I (HLA -A, -B e -C), presente na maioria das células nucleadas, ou de classe II (HLA -DR, -DQ e -DP), presente nas células apresentadoras de antígenos. Para doadores aparentados (irmãos), o exame de histocompatibilidade é realizado através da tipagem do HLA-A, -B, e -DRB1 (se possível, também do -DQB1). Os genes do HLA são codificados no cromossomo seis e são herdados como haplótipos. Dessa maneira, dois irmãos apresentam aproximadamente uma chance em quatro de serem HLA-idêntico. [76]

Na ausência de um doador compatível dentro da família, podem ser utilizadas células-tronco hematopoiéticas de doadores não-aparentados. O sangue de cordão umbilical apresenta maior disponibilidade, com mediana de tempo para identificação de potencial doador menor que um mês, enquanto a mediana de tempo para medula óssea ou CTP é de aproximadamente quatro meses segundo dados americanos. [77] A menor exigência de compatibilidade HLA do cordão umbilical em relação às outras fontes de células torna sua busca mais fácil. Além disso, 30% dos doadores registrados como potencialmente compatíveis não se encontram disponíveis quando recrutados. Isso ocorre devido à dificuldade de localização do doador por mudança de nome ou endereço, perda de motivação para doação, desqualificação devido à idade ou motivos médicos e óbito. [77]

2.2.2.Fases do TACTH

O TACTH pode ser dividido em cinco etapas: condicionamento, infusão de células tronco-hematopoiéticas, fase de pancitopenia, recuperação hematopoiética e imuno-reconstituição.

A primeira etapa do TACTH consiste no condicionamento – um período de quimioterapia em altas doses (associada ou não a radioterapia) com duração variável. O condicionamento tem como objetivo eliminar as células leucêmicas, criar espaço para as novas células-tronco e evitar sua rejeição. [70] Os regimes de condicionamento mais utilizados incluem irradiação corporal total (“total body irradiation”- TBI) ou bussulfano associados à ciclofosfamida. [1] Outras drogas como melfalano, citarabina, etoposideo, fludarabina podem ser utilizadas em associação ou substituição aos agentes já mencionados.

Nos últimos 10 anos, esquemas de condicionamento menos intensivos têm sido utilizados procurando diminuir o grau de lesão tecidual, a secreção de citocinas inflamatórias e, conseqüentemente, a mortalidade relacionada ao transplante. Esse esquema é conhecido como condicionamento não-mieloablativo ou de intensidade reduzida, tendo como características uma mielossupressão reversível (geralmente dentro de 28 dias) sem o suporte de células-tronco hematopoiéticas, quimerismo misto em proporção considerável dos pacientes em um momento inicial, e baixas taxas de toxicidade não-hematológica. Geralmente utiliza um análogo de purina (mais freqüentemente fludarabina) associado a doses reduzidas de irradiação corporal total, bussulfano ou melfalano. [78] O objetivo do condicionamento de intensidade reduzida não é destruir as células neoplásicas do paciente com altas doses de quimioterapia, como no esquema habitual, mas suprimir o sistema imune do paciente para permitir a “pega” do enxerto e gradualmente criar um efeito enxerto versus leucemia (será discutido a seguir). [70] Pelos motivos já expostos, esse tipo de condicionamento permite a realização do transplante em pacientes que, devido à idade avançada ou à presença de co-morbidades, teriam uma mortalidade relacionada ao procedimento inaceitável com o esquema de condicionamento convencional, conhecido como mieloablativo. [78]

A segunda etapa consiste na infusão das células-tronco hematopoiéticas através de um cateter venoso central. A seguir, ocorre uma aplasia intensa da medula óssea ocasionada pelo condicionamento, com neutropenia importante e necessidade freqüente de transfusões de hemoderivados decorrente de trombocitopenia e anemia. Nessa fase, o paciente encontra-se susceptível a infecções bacterianas, fúngicas e virais. Além da imunossupressão, a quebra de barreira da mucosa oral e gastrintestinal, devido à mucosite, e a quebra da barreira cutânea, decorrente do uso de cateteres venosos centrais, aumentam os riscos de complicações infecciosas. A curto prazo, a mucosite é o efeito adverso mais comum relacionado às medicações utilizadas no condicionamento e ao metotrexato (usado freqüentemente como profilaxia para a doença do enxerto contra o hospedeiro). [1] Ela pode apresentar-se com graus variados, sendo necessário o uso de analgesia contínua e nutrição enteral ou parenteral em alguns casos. Outra complicação que pode ocorrer nessa fase (principalmente nos primeiros 20 a 30 dias pós TACTH) é a síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), chamada também de doença veno-oclusiva hepática (VOD). Sua causa primária é a terapia citorrredutora utilizada no condicionamento, sendo caracterizada por hepatomegalia dolorosa, retenção de líquido com ganho de peso e icterícia. Na maioria dos casos, as manifestações clínicas desaparecem após alguns dias, mas 20% a 25% dos pacientes com SOS podem evoluir para o óbito. [1, 79]

A quarta etapa consiste na recuperação hematopoiética (“pega” do enxerto), que ocorre usualmente duas a quatro semanas após a infusão das células tronco-hematopoiéticas. Nessa fase, espera-se a melhora da mucosite e resolução progressiva dos processos infecciosos. As principais complicações que podem surgir a partir desse período são a doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) e a infecção pelo citomegalovírus (CMV).

A infecção pelo CMV se deve principalmente a sua reativação e o diagnóstico precoce, através de PCR ou detecção do antígeno PP65, tem ajudado a diminuir as complicações relacionadas à evolução para doença pelo CMV. Foi demonstrado que, na maioria dos casos, a infecção precede a doença. Considerando-se que o prognóstico da doença pelo CMV é ruim mesmo com tratamento adequado, torna-se importante o tratamento específico na fase de infecção, quando o paciente ainda se encontra sem manifestações clínicas (o chamado tratamento preemptivo). A

profilaxia para CMV também pode ser empregada nas situações com alto risco de desenvolvimento da doença. [80]

A última etapa do transplante consiste na recuperação do sistema imune, com restauração da função das células B e T e desenvolvimento gradual de tolerância. Esse processo pode levar 12 meses ou mais, sendo mais lento na presença da DECH crônica, tanto pela doença em si como pelo uso de imunossuppressores para o seu tratamento. [70, 81]

2.2.3. Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH)

A complicação mais importante do TACTH é a DECH. As células T do doador podem reconhecer os tecidos do receptor como estranhos, iniciando reações imunes que resultam em lesão de órgãos do receptor em graus variáveis. A esse processo foi dado o nome de reação do enxerto contra o hospedeiro. Em 1966, Billingham definiu que para o desenvolvimento da DECH são necessários três requisitos: presença de enxerto contendo células T imunologicamente competentes; hospedeiro imunocomprometido, incapaz de rejeitar as células do doador; expressão de antígenos no receptor que não estão presentes no doador. [82] A gravidade da DECH vai depender principalmente do grau de incompatibilidade tecidual entre doador e receptor, sendo relacionada, sobretudo, aos antígenos de histocompatibilidade maior, presentes nas moléculas do HLA. [1]

Os antígenos leucocitários humanos (HLA) são proteínas produzidas a partir de genes presentes no complexo de histocompatibilidade maior (MHC), encontrado no braço curto do cromossomo 6. As proteínas do HLA são essenciais para a ativação das células T. [82] Existem ainda os chamados antígenos de histocompatibilidade menor, constituídos de peptídeos altamente imunogênicos ligados ao HLA, que também são reconhecidos pelas células T do doador após o transplante. Esses peptídeos são codificados por genes presentes em cromossomos autossômicos e no cromossomo Y. É principalmente a incompatibilidade nestes antígenos menores que leva ao desenvolvimento da DECH em pacientes com doador aparentado HLA-idêntico, além de ser responsável pela maior incidência da DECH em receptores do sexo masculino com doadoras do sexo feminino. [2]

Para prevenir a doença do enxerto contra o hospedeiro, o paciente deve utilizar imunossupressores por um período prolongado (meses), iniciando o seu uso antes da infusão das células-tronco. O esquema de imunossupressão mais utilizado consiste na associação da ciclosporina com o metotrexato. [83]

A DECH pode ocorrer nas formas aguda e crônica. Essa designação era inicialmente utilizada baseando-se apenas no tempo decorrido entre o transplante e o início das manifestações clínicas, sendo chamada de DECH aguda quando ocorria nos primeiros 100 dias e crônica quando as manifestações clínicas se iniciavam após esse período. Atualmente, se reconhece que as duas formas apresentam etiologias, órgãos alvos, respostas ao tratamento e seqüelas diversas. [84] A classificação atual baseia-se mais nas manifestações clínicas do que no tempo para sua ocorrência.

DECH aguda

O principal fator de risco para o desenvolvimento da DECH aguda é a presença de incompatibilidades no HLA, sendo observada maior incidência de DECH em transplantes realizados com doadores não aparentados (devido à maior possibilidade de incompatibilidade em loci não avaliados). Idade mais avançada do receptor ou doador, [85, 86] diferença de sexo (doador do sexo feminino e receptor do sexo masculino), [86, 87] número de gestações (no caso de doador feminino), [85, 87] sorologia positiva para citomegalovírus, [88] número de células CD34 positivas infundidas, [89, 90] regime de condicionamento utilizado [91] e esquema de imunossupressão [90, 92] também têm sido descritos como fatores de risco em alguns estudos, apesar dos achados não serem unânimes. A utilização de células-tronco periféricas está bem estabelecida como fator de risco para o desenvolvimento da DECH crônica [73, 93-95], sendo apontada também como fator de risco para a DECH aguda em alguns estudos.[95] Essa incidência aumentada de DECH com o uso de CTP está provavelmente relacionada com o maior número de linfócitos infundidos (um logaritmo a mais do que quando a medula óssea é utilizada como fonte de células). [96]

A DECH aguda geralmente cursa com o acometimento da pele, trato gastrointestinal (TGI) superior e inferior, fígado e, ocasionalmente, olhos e mucosa oral. Pode ser classificada em graus I a IV, de acordo com sua extensão e órgãos acometidos. A pele é o órgão mais comumente envolvido, cursando com o

aparecimento de um eritema máculo-papular, algumas vezes pruriginoso ou doloroso. A distribuição do eritema é característica, afetando as regiões palmo-plantares inicialmente, e progredindo para a face, orelhas, pescoço, região torácica proximal. Nas formas mais avançadas (grau III), a pele envolvida apresenta aparência eritrodérmica, e ocasionalmente ocorre descolamento da epiderme, com formação de bolhas (grau IV). [97]

A principal manifestação do TGI é a diarreia, podendo estar associada a náuseas, vômitos e hiporexia. As formas mais graves de DECH do TGI manifestam-se como dor abdominal intensa, presença de hemorragia digestiva e íleo (grau IV). [97] Quando a DECH envolve o fígado, observa-se aumento da bilirrubina, fosfatase alcalina e, em menor grau, transaminases. As tabelas 7 e 8 mostram os critérios para o estadiamento por órgãos envolvidos e a definição dos graus de DECH aguda. [98]

Tabela 7 - Critérios para o estadiamento clínico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Estádio	Pele	Fígado	Intestino
+	Eritema máculo-papular <25% da SC	Bilirrubina entre 2 e 3mg/dl	Diarreia entre 500 e 1000ml ao dia ou náuseas persistentes
++	Eritema máculo-papular entre 25 e 50% da SC	Bilirrubina entre 3 e 6mg/dl	Diarreia entre 1000 e 1500ml ao dia
+++	Eritema generalizado	Bilirrubina entre 6 e 15mg/gl	Diarreia com mais de 1500ml ao dia
++++	Descamação com formação de bolhas	Bilirrubina >15mg/dl	Dor abdominal intensa com ou sem íleo

SC- superfície corporal

Tabela 8 - Grau clínico da doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Grau funcional	Estadio			
	Pele	Fígado	TGI	Prejuízo funcional
0 (nenhum)	0	0	0	0
I (leve)	+ a ++	0	0	0
II (moderado)	+ a +++	+	+	+
III (grave)	++ a +++	++ a +++	++ a ++++	++
IV(risco de vida)	++ a ++++	++ a ++++	++ a ++++	+++

TGI- trato gastro-intestinal

A biópsia do órgão acometido é importante para o diagnóstico e manejo da DECH, apesar de ser pouco sensível e específica. Quando positiva, confirma o diagnóstico mesmo na presença de manifestações clínicas pouco características e orienta o tratamento. [97]

A DECH aguda graus II a IV ocorre em até 30% dos pacientes que se submetem a TACTH com doador aparentado HLA-idêntico. [97] A morbidade e mortalidade estão diretamente relacionadas com o grau da DECH, com 80% de mortalidade associada aos graus III e IV. [70] Além das manifestações clínicas da DECH, o uso de imunossupressores, necessários para o seu tratamento, aumenta muito o risco de complicações infecciosas.

O tratamento inicial da DECH aguda consiste na associação de corticóide ao esquema de imunossupressão já em uso para profilaxia. Habitualmente, é utilizada metilprednisolona na dose de 2mg/kg/dia. Aproximadamente 50% dos pacientes responderão a esse esquema inicial. [83] Não existe um consenso a respeito do melhor tratamento de segunda linha, podendo-se utilizar timoglobulina, anticorpos monoclonais ou outros imunossupressores. A evolução dos pacientes que não respondem ao tratamento geralmente é ruim. [97, 99]

DECH crônica

A DECH crônica acomete entre 30% e 60% dos pacientes submetidos ao TACTH que se encontram vivos após três meses. [73, 100-102] Além dos fatores já citados, a presença da DECH aguda prévia é um importante fator de risco para o seu desenvolvimento. Para o diagnóstico da DECH crônica são necessários três critérios: diferenciá-la da DECH aguda; presença de pelo menos um sinal clínico diagnóstico ou uma manifestação clínica muito sugestiva de DECH crônica confirmada por biópsia ou outros exames relevantes; exclusão de outros possíveis diagnósticos. [103]

A DECH crônica pode acometer a pele, unhas, cabelo, mucosa oral, olhos, genitália, TGI, fígado, pulmões, sistema músculo esquelético e sistema hematopoiético, com manifestações clínicas semelhantes às encontradas em doenças auto-imunes. Manifestações clínicas consideradas diagnósticas são encontradas principalmente na pele e nas mucosas. Temos como exemplo a poiquilodermia, as lesões semelhantes a líquen plano, a morfeia e as lesões esclerosantes. Outras lesões, como despigmentação da pele, distrofia ungueal,

atrofia ou úlceras em mucosa oral, assim como bronquiolite obliterante diagnosticada através de métodos de imagem requerem uma biópsia sugestiva de DECH crônica para o diagnóstico. [103]

Novos critérios surgiram nos últimos anos para ajudar na classificação e diferenciação da DECH aguda e crônica. O “National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease” reconhece duas categorias principais de DECH (aguda e crônica), com duas subcategorias em cada uma delas, conforme mostrado na tabela 9. [103]

Tabela 9 - Categorias da DECH aguda e crônica

Categorias	Tempo para início dos sintomas após TACTH	Presença de sintomas de aDECH	Presença de sintomas de crDECH
aDECH			
Clássica	≤100 dias	Sim	Não
Persistente, recorrente ou início tardio da DECH	>100 dias	Sim	Não
crDECH			
Clássica	Sem limite de tempo	Não	Sim
Síndrome de sobreposição	Sem limite de tempo	Sim	Sim

aDECH- doença do enxerto contra o hospedeiro aguda; crDECH- doença do enxerto contra o hospedeiro crônica; TACTH:transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas

Na presença de sintomas como eritema máculo-papular, náuseas, vômitos, anorexia, diarreia profusa, íleo e hepatite colestática nos primeiros 100 dias após o transplante, chamamos a DECH aguda de clássica. No caso desses mesmos sintomas persistirem, retornarem (principalmente com a suspensão da imunossupressão) ou aparecerem pela primeira vez após os 100 primeiros dias, o diagnóstico continua sendo de DECH aguda. A DECH crônica clássica é caracterizada pela presença de manifestações clínicas típicas, independente do seu momento de início. Foi criada, ainda, a categoria síndrome de sobreposição, que apresenta características clínicas das duas formas, aguda e crônica. [103]

A classificação clássica comumente utilizada para DECH crônica foi realizada a partir do acompanhamento de 20 pacientes, sendo publicada em 1980. [104] Os pacientes que apresentavam envolvimento localizado da pele com ou sem disfunção hepática, foram classificados como apresentando a forma limitada da

doença. Pacientes com envolvimento generalizado da pele ou com acometimento localizado em associação com envolvimento de olhos, mucosa oral, disfunção hepática com histologia anormal ou envolvimento de qualquer outro órgão alvo foi considerado como apresentando a forma extensa da doença, apresentando indicação de tratamento. Apesar de ser facilmente reproduzível, essa classificação apresenta limitações evidentes, fornecendo poucas informações a respeito do prognóstico e apresentando pouca utilidade clínica. [100]

Mais recentemente, o “National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease” propôs uma nova classificação, na qual uma pontuação de 0 a 3 é dada para cada uma das manifestações clínicas de acordo com sua intensidade. Considerando-se o número de órgãos atingidos e a gravidade das manifestações, a DECH crônica é classificada como leve, moderada ou grave. [103]

Em um estudo com 151 pacientes publicado em 2001, Akpek *et al* identificaram três variáveis associadas com a evolução desfavorável da DECH crônica: o envolvimento extenso da pele com acometimento de mais de 50% da superfície corporal, a contagem de plaquetas menor que $100 \times 10^9/l$ e o tipo progressivo de apresentação (desenvolvimento a partir da DECH aguda sem intervalo de tempo) relacionaram-se com redução da sobrevida em análise multivariada. [105]

O tratamento da DECH crônica mais empregado consiste na associação de prednisona e ciclosporina. Tacrolimus e micofenolato mofetil podem ser utilizados como terapias de resgate. O tratamento prolongado com imunossupressores expõe o paciente a várias complicações, como processo infecciosos, osteoporose, necrose avascular, miopatias, insuficiência renal, diabetes melitos, hipertensão arterial sistêmica, dentre outros. [100]

2.2.4. Efeito enxerto versus leucemia

Estudos realizados no início da década de 80 já demonstravam benefício de um efeito anti-leucêmico associado à DECH, com menor índice de recidiva de neoplasias pós TACTH naqueles pacientes que sobreviviam à DECH aguda. [106]

Estudos posteriores confirmaram esses achados, demonstrando a importância das células T em eliminar células neoplásicas, além de um aumento da incidência de recidiva quando o enxerto utilizado no transplante era depletado de células T com o objetivo de reduzir a incidência da DECH. [106] Esse efeito, conhecido como enxerto versus leucemia, é responsável pela menor incidência de recidiva das neoplasias hematológicas com a realização de transplante alogênico em relação ao autólogo, mesmo quando se utiliza esquemas de condicionamento idênticos. [107]

Desde que foi observado pela primeira vez, o efeito enxerto versus leucemia tem orientado várias propostas de tratamento. O desenvolvimento de transplantes não-mieloablativos se baseou na suposição de que o efeito enxerto versus leucemia apresenta pelo menos o mesmo potencial curativo do condicionamento. [107] Ainda contando com a importância desse efeito imunológico na cura das doenças malignas, foi proposto, na década de 90, o tratamento utilizando infusão de linfócitos do doador para pacientes portadores de leucemia mielóide crônica recidivada após o transplante. Observou-se que, mesmo na ausência de quimioterapia, os pacientes voltavam a apresentar remissão da doença, não sendo encontradas células neoplásicas mesmo com o emprego de técnicas laboratoriais muito sensíveis, como o nested-PCR. [108] O racional do efeito enxerto versus leucemia também orienta outras condutas relacionadas ao transplante, como o uso de células tronco-periféricas (ao invés de medula óssea) para pacientes com doenças hematológicas malignas mais avançadas ou a interrupção precoce da imunossupressão após recidiva. Essas condutas aumentam a probabilidade de desenvolvimento da DECH e, conseqüentemente, do efeito enxerto versus leucemia. [109]

A maioria dos estudos mostra uma nítida associação entre a doença do enxerto contra o hospedeiro e o efeito enxerto versus leucemia, embora possa existir um efeito enxerto versus leucemia mesmo na ausência de DECH clínica. O mecanismo imunológico responsável pelos dois eventos é o mesmo, ocorrendo através do reconhecimento de antígenos estranhos pelos linfócitos T e células NK do doador, levando a uma reação imune. [106] Estudos atuais procuram estratégias que levem ao desenvolvimento do efeito enxerto versus leucemia sem o inconveniente aparecimento da DECH. Espera-se que, no futuro, a infusão de linfócitos T selecionados que reconheçam antígenos neoplásicos específicos ou antígenos de histocompatibilidade menor expressos predominantemente em células hematopoiéticas possa solucionar esse problema. [106]

2.3. Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas e leucemias agudas

O TACTH é uma opção terapêutica muito importante para as leucemias agudas. Como já discutido acima, uma grande parte dos pacientes consegue atingir remissão completa com os esquemas atuais de quimioterapia (aproximadamente 85%), mas uma proporção relativamente pequena se mantém em remissão ao longo do tempo. [33, 57] Por outro lado, o TACTH está associado com uma mortalidade não desprezível relacionada ao procedimento, além de morbidade considerável devida, principalmente, ao desenvolvimento da DECH. [7] Nesse contexto, devem ser analisadas as vantagens e desvantagens em se realizar o TACTH para grupos individuais de pacientes, levando-se em consideração de um lado os fatores prognósticos ao diagnóstico e a evolução da doença, e de outro os seus potenciais riscos.

O transplante alogênico mieloablativo para o tratamento de doenças hematológicas malignas apresenta dois grandes benefícios: o uso de quimioterápicos em doses extremamente altas, impossíveis de serem utilizadas na ausência da infusão de células-tronco hematopoiéticas, e o efeito enxerto versus leucemia. Esse último é extremamente eficaz em reduzir as taxas de recidiva medular, [108] apesar de não se mostrar tão potente em evitar a recidiva extramedular.[110] Os benefícios do transplante alogênico em relação ao autólogo se devem ao efeito enxerto versus leucemia e à não infusão de células leucêmicas no enxerto.

Os estudos realizados para tentar definir quando e para quais pacientes estaria indicada a realização do TACTH não podem ser randomizados por aspectos éticos e pela indisponibilidade de doador para todos os pacientes. Por esse motivo, os melhores estudos, ou seja, aqueles que apresentam menos vieses, se baseiam na chamada “randomização genética” (presença ou não de doador familiar na alocação dos grupos). Nesse tipo de estudo, o paciente é encaminhado para o transplante alogênico na presença de um doador, sendo submetido à quimioterapia ou transplante autólogo na sua ausência. [111]

2.3.1. TACTH e Leucemia mielóide aguda

O transplante de células-tronco hematopoiéticas encontra uma das suas principais indicações no tratamento pós-indução da LMA. Devido principalmente ao efeito enxerto versus leucemia, o TACTH torna-se muito atrativo para os pacientes com LMA, considerando-se que a taxa de cura em pacientes submetidos apenas a tratamento quimioterápico encontra-se abaixo de 40%. [33] A decisão de se realizar um TACTH ou de se utilizar outras opções, como a realização do transplante autólogo e a continuidade da quimioterapia, deve sempre considerar a existência ou não de um doador e também se o risco da mortalidade relacionada ao transplante alogênico é inferior ou superior aos benefícios oferecidos pelos outros tratamentos.

TACTH para pacientes com LMA em primeira RC

Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de definir qual o melhor tratamento após RC, quais pacientes devem ser transplantados e em que momento. A maioria deles compara os três tratamentos: TACTH, transplante autólogo e quimioterapia intensiva (geralmente baseada em citarabina em altas doses).

O primeiro estudo randomizado geneticamente foi realizado por Zittoun *et al*, sendo publicado em 1995. [112] Foram incluídos 941 pacientes abaixo dos 45 anos, dos quais 623 pacientes alcançaram RC com quimioterapia de indução. Após um ciclo de consolidação com citarabina em doses intermediárias e amsacrina, os pacientes que apresentavam doador aparentado HLA-idêntico foram encaminhados para TACTH, sendo o restante dos pacientes randomizados para transplante autólogo ou quimioterapia. A sobrevida livre de doença (SLD) em quatro anos foi de $55\pm 4\%$ para o grupo do TACTH, $48\pm 5\%$ para os pacientes submetidos a transplante autólogo e $30\pm 4\%$ para o grupo tratado com quimioterapia. Não houve diferença entre os pacientes submetidos a transplante autólogo ou alogênico, mas os dois grupos mostraram-se superiores em relação ao uso de quimioterapia. A sobrevida global (SG) estimada em quatro anos também não se mostrou diferente entre os três grupos ($46\pm 5\%$ para os pacientes submetidos à quimioterapia versus $59\pm 4\%$ no grupo submetido a transplante alogênico versus $56\pm 5\%$ para os pacientes que

receberam transplante autólogo). Os autores concluíram que os pacientes transplantados em primeira remissão apresentam melhor sobrevida livre de doença do que aqueles submetidos à quimioterapia, mas também consideraram como adequada a realização do transplante logo após recidiva ou em segunda remissão completa. [112]

O segundo estudo publicado foi realizado por Harousseau *et al*, partindo do acompanhamento de 367 pacientes entre 15 e 50 anos com diagnóstico de LMA após quimioterapia de indução. Após obtenção da remissão, todos os pacientes receberam uma quimioterapia de consolidação com citarabina em dose convencional e amsacrina. Setenta e três pacientes com menos de 40 anos apresentando doador aparentado HLA-idêntico foram encaminhados para TACTH; os outros pacientes receberam transplante autólogo ou quimioterapia. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de doença e na sobrevida global em quatro anos através de análise dos dados considerando-se presença ou ausência de doador (SLD em quatro anos de $44\pm 5,5\%$ e $38\pm 4\%$, respectivamente, com $p=0,62$; SG de 53% para os dois grupos). Também não foi encontrada diferença na sobrevida entre pacientes que receberam quimioterapia ou transplante autólogo em análise baseada na “intenção de tratar” (SLD em quatro anos de $40\pm 5,5\%$ e $44\pm 5,5\%$, respectivamente; $p=0,41$). Esse estudo teve como foco principal a comparação entre transplante autólogo e quimioterapia intensiva e, em sua conclusão, considerou que os dois tratamentos fornecem chances semelhantes de sobrevida após RC, porém com menor toxicidade da quimioterapia em relação ao transplante autólogo. [113]

Em 1998 foi publicado estudo realizado por Cassileth *et al*, incluindo 808 pacientes com menos de 55 anos submetidos à quimioterapia de indução. Os 518 pacientes que atingiram RC receberam um ciclo de consolidação semelhante ao realizado na indução. Foram randomizados para tratamento com TACTH (se doador aparentado HLA-idêntico), transplante autólogo ou quimioterapia 346 pacientes no total. Análises realizadas baseando-se na “intenção de tratar” mostraram SG em quatro anos de 52% para os pacientes tratados com quimioterapia, 43% no grupo do transplante autólogo e 46% para os pacientes submetidos à TACTH. A sobrevida global após RC foi marginalmente melhor para pacientes tratados com quimioterapia em relação ao transplante autólogo ($p=0,05$) ou em relação ao TACTH ($p=0,04$). A SLD para esses mesmos grupos foi de $35\pm 9\%$, $35\pm 9\%$ e $43\pm 10\%$, respectivamente.

Os autores concluíram que, como a quimioterapia utilizando citarabina em altas doses após tratamento de indução confere SLD semelhante e SG ligeiramente superior em relação aos pacientes transplantados, não há benefício na realização do transplante. [114]

Esses estudos iniciais mostraram que a sobrevida dos pacientes com LMA em primeira RC submetidos a TACTH era globalmente semelhante à sobrevida dos pacientes submetidos à quimioterapia ou a transplante autólogo, não sendo capazes de definir claramente a vantagem de nenhum tratamento sobre o outro. Em nenhum deles houve a preocupação de tratar os pacientes conforme algum fator prognóstico. Estudos posteriores foram realizados levando em consideração os fatores prognósticos para grupos específicos de pacientes, objetivando identificar quais pacientes com LMA entre aqueles que haviam alcançado RC se beneficiariam de conduta mais agressiva, como a realização do TACTH. O fator prognóstico mais estudado foi a citogenética ao diagnóstico.

Estão resumidos abaixo estudos prospectivos em pacientes portadores de LMA em primeira remissão publicados mais recentemente.

EORTC-GIMEMA (European Organization for Research and Treatment of Cancer – Gruppo Italiano di Malattie Ematologiche dell' adulto)

Foram estudados 734 pacientes entre 15 e 45 anos, submetidos a apenas um ciclo de consolidação após atingir RC e randomizados a seguir. Os pacientes com doador aparentado HLA-idêntico foram encaminhados para TACTH, enquanto os pacientes sem doador submeteram-se a transplante autólogo. Análise baseada na “intenção de tratar” mostrou SLD em quatro anos de 52,2% para os pacientes com doador versus 42,2% para pacientes sem doador ($p=0,044$ – HR:0,80; IC95%:0,64-0,995). Porém, a sobrevida global a partir da RC não apresentou diferença significativa entre os dois grupos (58,3% para o grupo com doador versus 50,8% para os pacientes sem doador, $p=0,18$). Nesse estudo, apenas pacientes com citogenética desfavorável apresentaram benefício em submeter-se ao TACTH quando a análise foi ajustada para a estratificação de riscos pelo cariótipo (SLD de 43,4% versus 18,4% para pacientes com e sem doador respectivamente, $p=0,0078$). Os pacientes que mais se beneficiaram com o TACTH foram aqueles abaixo de 35 anos. [115]

SWOG/ECOG (Southwest Oncology Group/ Eastern Cooperative Oncology Group)

Neste estudo, 412 pacientes entre 16 e 55 anos foram incluídos, sendo oferecidos três tipos de tratamento pós-remissão: quimioterapia intensiva, transplante autólogo e TACTH (para pacientes que apresentavam doador aparentado HLA-idêntico). Todos os pacientes haviam recebido um ciclo de consolidação semelhante ao empregado na indução antes da randomização. A sobrevida global em cinco anos não variou significativamente entre os três grupos de tratamento (52% para os pacientes que se submeteram a TACTH, 42% no grupo que realizou transplante autólogo e 39% para os pacientes que receberam quimioterapia; $p=0,50$). Apenas pacientes com cariótipo de prognóstico desfavorável beneficiaram-se do TACTH em relação aos outros tratamentos oferecidos (sobrevida global em cinco anos de 44% para os pacientes submetidos ao TACTH versus 13% e 15% para os pacientes submetidos a transplante autólogo e quimioterapia, respectivamente; $p=0,043$). Os pacientes estudados com prognóstico intermediário eram heterogêneos, com 88% deles apresentando cariótipo normal. Para esse grupo, a sobrevida global em cinco anos foi de 52%, 36% e 55% para os pacientes submetidos ao TACTH, transplante autólogo e quimioterapia, respectivamente ($p=0,076$). [25]

UK MRC AML10 (United Kingdom Medical Research Council Acute Myeloid Leukemia)

Foram avaliados 1287 pacientes (crianças e adultos até 55 anos) que, após receberem quatro ciclos de quimioterapia, foram randomizados para submeter-se ao TACTH (se doador HLA-idêntico disponível), realizar transplante autólogo ou encerrar o tratamento. Em análise baseando-se na presença ou ausência de doador, o grupo com doador apresentou melhor SLD (50% versus 42%; $p=0,01$), mas a sobrevida global não foi diferente para os dois grupos (55% versus 50%, $p=0,1$). Quando os pacientes foram subdivididos em grupos prognósticos de acordo com o cariótipo, apenas o grupo com prognóstico intermediário apresentou benefício evidente com a realização do TACTH. A sobrevida global em sete anos para os pacientes com prognóstico intermediário submetidos a TACTC foi de 56% versus 45% para aqueles que receberam outros tratamentos. ($p=0,02$) [116]

HOVON-SAKK (Dutch-Belgium Hemato-Oncology Cooperative Group and Swiss Group for Clinical Cancer Research)

Este grupo publicou uma compilação de três estudos consecutivos. Foram estudados 925 pacientes entre 15 e 55 anos, que foram submetidos a dois ciclos de indução, comparando pacientes com doador versus pacientes sem doador. Pacientes com doador aparentado HLA-idêntico foram encaminhados para TACTH; na ausência de doador, um dos estudos previa um terceiro ciclo de quimioterapia seguido de randomização para receber transplante autólogo ou nenhuma terapia adicional. Os outros dois estudos randomizaram para transplante autólogo ou para um ciclo de quimioterapia adicional após a indução. A incidência cumulativa de recidiva em quatro anos foi de 32% para os pacientes com doador e de 59% para os pacientes sem doador ($p < 0,001$). Apesar de maior mortalidade relacionada ao tratamento nos pacientes com doador (21% versus 4%; $p < 0,001$), a SLD em quatro anos foi significativamente mais alta nesse grupo (48% versus 37% no grupo sem doador, $p < 0,001$). As análises por fatores de risco apontaram para maior SLD em pacientes com cariótipo de prognóstico intermediário ($P = 0,01$) e desfavorável ($P = 0,003$), principalmente antes dos 40 anos ($p < 0,001$). [117]

CCG (Children's Cancer Group)

Foram estudadas 652 crianças e adolescentes (menores de 21 anos) após atingirem remissão com esquema de indução utilizando quatro ciclos com drogas em doses idênticas. Os pacientes foram randomizados pós-indução para três tratamentos: transplante autólogo (177 pacientes), quimioterapia (incluindo citarabina em altas doses - 179 pacientes) e TACTH (181 pacientes, que apresentavam doador aparentado HLA-idêntico ou com uma diferença no HLA). A sobrevida global em oito anos através de análise pela "intenção de tratar" foi: $60\% \pm 9\%$ para os pacientes submetidos à TACTH, $53\% \pm 8\%$ para pacientes que realizaram transplante autólogo, e $48\% \pm 8\%$ para o grupo tratado com quimioterapia. A sobrevida foi significativamente maior no grupo submetido à TACTH em relação aos pacientes que realizaram transplante autólogo ($p = 0,002$) e quimioterapia ($p = 0,05$). Não foi encontrada diferença entre os tratamentos com transplante autólogo e quimioterapia ($p = 0,21$). Os autores concluíram que o TACTH é o tratamento de escolha para as crianças e adolescentes com LMA em remissão que

possuem doador aparentado compatível. Para todos os outros pacientes, não foi demonstrado benefício na realização do transplante autólogo em relação à quimioterapia. [118]

CCG-2961

Este estudo incluiu 1010 pacientes com menos de 21 anos, que receberam quimioterapia de indução com cinco drogas: idarrubicina/ daunorrubicina, citarabina, dexametasona, tioguanina e etoposídeo. Os pacientes que alcançaram remissão parcial ou completa foram randomizados para tratamento com novo ciclo semelhante à indução ou quimioterapia com fludarabina, citarabina e idarrubicina. A seguir, os pacientes foram novamente randomizados para se submeter a TACTH (se doador aparentado HLA-idêntico ou com uma diferença no HLA – n=170) ou citarabina em altas doses (n= 463). Após esse terceiro ciclo, os pacientes sem doadores foram randomizados pela terceira vez para receber interleucina-2 ou para acompanhamento sem quimioterapia. A sobrevida livre de doença em cinco anos para pacientes com e sem doador foi de 60±8% e 50±5%, respectivamente (p=0,021), mas a sobrevida global foi semelhante para os dois grupos (67±8% versus 62±5%, p=0,425). A disponibilidade de doador não se traduziu em benefício para os pacientes com inv (16) ou t(8;21). Apenas 29 pacientes apresentavam cariótipo desfavorável, não sendo analisados separadamente. Pacientes com mais de 16 anos apresentaram pior SG e pior sobrevida livre de eventos (p=0<0,001 e p=0,004, respectivamente). Nenhum dos novos agentes utilizados na quimioterapia apresentou impacto na evolução dos pacientes. O estudo conclui que o TACTH não se encontra indicado para pacientes com cariótipo favorável, e que novos agentes com alvos moleculares específicos são necessários para melhorar a sobrevida das crianças e adolescentes com LMA. [119]

A tabela abaixo apresenta um resumo dos resultados dos seis estudos citados. [25, 115-119]

Tabela 10 - Resultados de seis estudos comparando sobrevida de pacientes com LMA em primeira remissão completa com e sem doador aparentado

Estudo/nºpacientes	Desfecho	Presença de doador	Ausência de doador	Valor p
EORTC-GIMEMA	SLD 4 anos	52,2%	42,2%	0,04
N=734	SG 4 anos	58,3%	50,8%	0,18
SWOG/ECOG	SG 5 anos	52%	42% (TMO autólogo)	0,50
N=412			39% (QT)	
MRC AML10	SLD 7 anos	50%	42%	0,001
N=1287	SG 7 anos	56%	50%	0,1
HOVON-SAKK	SLD 4 anos	48%	37%	<0,001
N=925	SG 4 anos	54%	46%	0,09
CCG	SG 8 anos	60%	48% (TMO autólogo)	0,002
N=537			53% (QT)	0,05
CCG-2961	SLD 5 anos	60%	50%	0,02
N=633	SG 5 anos	67%	62%	0,42

TMO – transplante de medula óssea; QT – quimioterapia; SLD – sobrevida livre de doença; SG – sobrevida global

Ainda merece ser citada metanálise que estudou o transplante autólogo como terapia de consolidação para adultos com LMA. Foram incluídos seis estudos com 1044 pacientes que foram randomizados para receber transplante autólogo versus quimioterapia não-mieloablativa (cinco estudos), ou transplante autólogo versus encerrar o tratamento (um estudo). Pacientes que receberam transplante autólogo apresentaram melhor sobrevida livre de doença quando comparados aos pacientes dos outros grupos (razão de SLD=1,24; IC95%:1,06-1,44; p=0,006), mas sobrevida global semelhante (razão de SLD=1,01; IC95%:0,89-1,15; p=0,86). Baseando-se nesses achados, os autores não indicam transplante autólogo para pacientes adultos apresentando LMA em primeira RC. [120]

A maioria dos estudos realizados até o momento reconhece o papel da citogenética em prever evolução após realização do TACTH para pacientes transplantados em primeira RC. Ferrant *et al* e Grimwade *et al* em estudos publicados em 1997 e 1998, respectivamente, destacaram o cariótipo da medula óssea como principal fator para definir a evolução desses pacientes. [8, 26] Entretanto, estudo realizado por Chalandon *et al* não encontrou correlação entre os grupos de risco definidos pela citogenética ao diagnóstico e a sobrevida global, a sobrevida livre de eventos e a mortalidade relacionada ao transplante alogênico.

Este estudo conclui que o cariótipo é melhor em prever evolução de pacientes submetidos à quimioterapia convencional do que de pacientes transplantados. [9]

Alguns estudos foram realizados apenas na população com cariótipo de bom prognóstico. Schlenk *et al* estudaram o papel do TACTH para pacientes apresentando t(8;21) em primeira remissão. Foram comparadas as evoluções de 118 pacientes submetidos a transplante alogênico com doador aparentado HLA-identico à evolução de 132 pacientes com características semelhantes, porém tratados com quimioterapia, não sendo demonstrado nenhum benefício na realização do TACTH. Apesar de menor taxa de recidiva após o transplante ($p=0,005$), a mortalidade relacionada ao procedimento foi significativamente maior (32% versus 6% para pacientes tratados apenas com quimioterapia), fazendo com que o risco relativo de óbito dos pacientes com t(8;21) sem alterações cromossômicas adicionais fosse maior no grupo transplantado (RR 3,05; IC 95%:1,51-6,15; $p=0,002$). O subgrupo de pacientes com t(8;21) e perda do cromossomo sexual apresentou o mesmo risco relativo de óbito independente do tratamento utilizado (RR 0,9; IC 95%:0,47-1,70; $p=0,74$). O número de leucócitos e a porcentagem de blastos em medula óssea ao diagnóstico foram fatores preditivos com significância estatística na evolução para os dois grupos de pacientes (transplantados e submetidos à quimioterapia), sendo o pior prognóstico relacionado com leucócitos acima de $25 \times 10^9/l$ e medula infiltrada por mais de 60% de blastos. [121]

Outro estudo realizado pelo mesmo autor incluiu pacientes com t(8;21) e inv(16). Para os pacientes com t(8;21) foi realizado tratamento pós-indução com transplante autólogo ou quimioterapia. O grupo com inv(16), além dessas duas opções de tratamento, era também encaminhado para TACTH se doador aparentado compatível disponível. Análise realizada a partir da “intenção de tratar”, não mostrou diferença significativa entre os tratamentos em nenhum dos dois grupos. Nesse estudo, a perda do cromossomo sexual Y em pacientes do sexo masculino com t(8;21) ocasionou pior sobrevida global. [122] Porém, não há consenso sobre o impacto que as alterações adicionais a t(8;21) causam na evolução da LMA, com alguns estudos não demonstrando diferença significativa entre pacientes com t(8;21) apresentando ou não perda do cromossomo sexual (alteração citogenética adicional mais freqüentemente encontrada nesses pacientes) ou outras alterações. [26, 38]

Estudos anteriores, realizados com pacientes apresentando LMA em primeira RC que foram estratificados e analisados por subgrupos de risco de acordo com o cariótipo, também não demonstraram nenhum benefício na realização do TACTH em pacientes com cariótipo considerado de prognóstico favorável. [25, 38, 115-117]

A tabela 11 apresenta os resultados de alguns estudos realizados com pacientes em primeira RC apresentando cariótipo de bom prognóstico. [38, 115-117, 121]

Tabela 11 - Estudos realizados com pacientes portadores de LMA em primeira remissão, baseando-se na disponibilidade de doador. Análise dos dados dos pacientes com cariótipo favorável

Estudo	Desfecho analisado	Presença de doador	Ausência de doador	Valor p
EORTC/GIMEMA	SLD em 4 anos	62,1%	65,7%	0,54
UK MRC AML 10	SLD em 7 anos	53%	66%	0,08
HOVON-SAKK	SLD em 4 anos	72%	64%	0,40
French AML Intergroup	SLD em 5 anos	56%	52%	0,55
German AML Intergroup / CIBMTR	SLD em 5 anos	55%	64%	0,20

SLD- sobrevida livre de doença; CIBMTR: Center of International Blood and Marrow Transplantation Research

O grupo apresentando prognóstico intermediário é muito heterogêneo, predominando o cariótipo normal.[24] Dados de estudos recentes sugerem que, dividindo os pacientes com cariótipo normal em subgrupos através da análise de características moleculares, poderemos definir melhor o papel do TACTH. Schlenk *et al* analisaram pacientes com cariótipo normal encaminhando-os para TACTH, na presença de doador aparentado, ou para prosseguir em tratamento quimioterápico. O TACTH apresentou melhora da sobrevida em relação à quimioterapia para todos os pacientes, com exceção daqueles com mutação do gene NPM1, na ausência da duplicação em tandem do FLT3. [123]

Tendo como base os estudos apresentados, pode-se dizer que as orientações atuais sobre o tratamento da LMA após a obtenção de remissão baseiam-se em fatores prognósticos, principalmente nos achados citogenéticos ao diagnóstico. Para pacientes que alcançaram primeira remissão completa, os estudos realizados até o momento demonstram que, na presença de cariótipo de prognóstico

desfavorável ou intermediário, a realização de TACTH com doador aparentado é benéfica. Nos pacientes apresentando cariótipo de bom prognóstico, o TACTH não deve ser indicado em primeira remissão. O transplante autólogo não está indicado para pacientes com LMA em primeira RC. [4]

Os estudos, de uma maneira geral, mostram uma evolução mais favorável pós-TACTH em pacientes jovens, com menos de 35-40 anos. [5, 115-117] Para pacientes com mais de 55-60 anos, habitualmente não é oferecido o TACTH com condicionamento convencional (mieloablativo) devido à alta mortalidade relacionada ao procedimento. Para pacientes de mais idade ou sem condições clínicas de submeterem-se ao transplante convencional, uma alternativa é a realização do TACTH não-mieloablativo. Existem poucos estudos comparando resultado de quimioterapia versus transplante não-mieloablativo. Mohty *et al* analisaram a evolução de 95 pacientes entre 26 e 65 anos submetidos a esse tipo de transplante (na presença de doador aparentado HLA-idêntico) ou a quimioterapia. Os pacientes incluídos no estudo apresentavam pelo menos uma característica de prognóstico ruim: cariótipo de risco desfavorável, leucometria elevada ao diagnóstico, leucemia secundária ou falha em atingir RC após um ciclo de quimioterapia de indução. Análise realizada baseando-se na “intenção de tratar” mostrou sobrevida livre de eventos de 54% versus 30% para os pacientes com e sem doador respectivamente ($p=0,01$). O estudo conclui que, na presença de doador aparentado compatível, pacientes com LMA sem condições clínicas de realizar o TACTH com condicionamento tradicional devem ser encaminhados para transplante não-mieloablativo. [124]

O papel do TACTH utilizando doador não aparentado para pacientes em primeira remissão completa ainda não se encontra bem estabelecido. Os pacientes com cariótipo desfavorável sem doador aparentado parecem se beneficiar desse procedimento, considerando-se a evolução muito ruim quando submetidos apenas à quimioterapia (sobrevida menor que 20% a longo prazo).[23, 115, 117] Pacientes com outras características de mau prognóstico talvez também apresentem indicação de transplante com doador não aparentado em primeira remissão.

Dados do CIBMTR (“Center of International Blood and Marrow Transplantation Research”) relataram sobrevida em três anos de $41\% \pm 2$ em 1066 adultos que receberam células-tronco hematopoiéticas de doadores não aparentados. [125] Sierra *et al* realizaram um estudo com 161 pacientes

apresentando LMA “de novo” que receberam medula óssea depletada de células T de um doador não aparentado. Apenas 16 pacientes foram transplantados em primeira remissão, todos apresentando características de prognóstico desfavorável: demora em alcançar remissão (n=6), LMA M7 (n=2), citopenia persistente com alterações displásicas em medula óssea (n=2) e cariótipo de mau prognóstico (n=6). Oito dos 16 pacientes transplantados em primeira remissão permaneciam vivos com uma mediana de acompanhamento de dois anos. Esse estudo confirma o papel do TACTH utilizando doador não aparentado como opção de tratamento para pacientes com LMA de alto risco sem doador familiar. [126] Outro estudo foi realizado com 122 pacientes portadores de LMA em vários estágios submetidos a transplante alogênico não-mieloablativo com doador aparentado ou não-aparentado (64 pacientes). Não foi encontrada diferença na sobrevida entre os dois grupos de pacientes. [127]

TACTH para pacientes com LMA avançada

Para pacientes com LMA avançada (recidivados, refratários ou a partir de segunda remissão), existem poucos estudos disponíveis comparando quimioterapia ao TACTH. Com exceção de alguns pacientes com citogenética favorável, dificilmente pacientes com LMA serão curados com quimioterapia de resgate após recidiva. [4] Por esse motivo, o TACTH deve ser indicado para a maioria dos pacientes que não foi transplantado em primeira remissão e evoluiu com recidiva.

Ainda não está definido se esses pacientes se beneficiam na realização do TACTH logo após a recidiva ou se deve ser tentada uma reindução com quimioterapia antes do transplante. Um trabalho publicado em 1983 estudou 62 pacientes transplantados após primeira recidiva de LMA. Em 17 pacientes não foi realizada reindução antes do transplante, 25 pacientes foram transplantados em segunda remissão e 20 pacientes foram refratários à quimioterapia de reindução, sendo transplantados em recidiva. Entre os pacientes transplantados em primeira recidiva sem quimioterapia prévia, a sobrevida global em cinco anos foi de 29%. O segundo grupo, transplantado em segunda RC, apresentou sobrevida de 22% em cinco anos, enquanto para os pacientes refratários a sobrevida foi de apenas 10%. Este estudo apresentou um resultado muito pior do que o descrito atualmente na literatura para pacientes em segunda RC, mas encontrou resultados semelhantes

para aqueles em primeira recidiva não tratada e primeira recidiva refratária. Os autores concluíram que os pacientes transplantados em primeira recidiva sem tentativa de reindução apresentaram evolução pelo menos semelhante aos transplantados em segunda RC. [128]

Um estudo realizado em 1992 por Clift *et al* com 126 pacientes apresentando LMA em primeira recidiva no momento do TACTH encontrou 23% de sobrevida livre de doença em cinco anos. [129] Se compararmos esses dados com resultados atuais obtidos em pacientes transplantados com doador aparentado HLA- idêntico em segunda remissão (aproximadamente 35% de sobrevida em cinco anos), [5, 130] aparentemente seria benéfico tentar reinduzir os pacientes em recidiva antes de transplantá-los. Porém, é importante considerar que apenas uma parcela dos pacientes recidivados atingirá segunda remissão com tratamento quimioterápico (aproximadamente 40%), [4, 129] o que leva a um viés da análise comparando-se diretamente esses dois grupos.

Nemecek *et al* realizaram um trabalho apenas com pacientes abaixo de 18 anos apresentando LMA avançada submetidos a TACTH com doador aparentado ou não. Crianças em segunda RC ou primeira recidiva não tratada apresentaram sobrevida livre de doença em cinco anos superior à encontrada para adultos na maioria dos estudos (58% e 36%, respectivamente). Porém, a evolução dos pacientes com doença refratária foi comparável à descrita para adultos, sendo relatado 9% de SLD em cinco anos. [131]

Pacientes que não atingem remissão completa com quimioterapia de resgate após recidiva apresentam prognóstico ruim. Estudo realizado pelo grupo “Société Française de Greffe de Moelle” (SFGM) mostrou sobrevida global em cinco anos de $11\pm 6\%$ para esses pacientes. [130] Outros trabalhos mostram resultados semelhantes. [128, 132]

Na ausência de doador aparentado, considerando-se a evolução ruim dos pacientes com doença avançada apenas com quimioterapia isolada, o transplante autólogo ou o TACTH utilizando doadores não aparentados tornam-se opções a serem estudadas. São poucos os trabalhos realizados com o objetivo de estabelecer o papel do transplante autólogo ou do transplante com doadores não-aparentados para pacientes em primeira recidiva. Para pacientes que obtiveram segunda remissão, parece haver uma sobrevida razoável quando submetidos a transplante autólogo. Estudo realizado pela “British Society of Blood and Marrow

Transplantation” (BSBMT), analisando dados de 152 pacientes entre 16 e 69 anos apresentando LMA em segunda RC e submetidos a transplante autólogo, mostrou sobrevida global em 10 anos de 32%. A diferença de evolução foi nitidamente relacionada com o cariótipo de medula óssea ao diagnóstico (58% de SG em cinco anos para o grupo de prognóstico favorável, 29% para o grupo intermediário e 0% para os pacientes com cariótipo de prognóstico ruim; $p=0,02$). Além disso, a duração da primeira RC também influenciou significativamente a sobrevida, com aqueles pacientes que apresentaram RC maior que oito meses evoluindo melhor. [133] Uma alternativa baseada no bom senso (na ausência de estudos que definam a melhor conduta) seria a utilização do TACTH não-aparentado para doadores jovens apresentando primeira RC de menor duração, reservando o transplante autólogo para os pacientes de mais idade apresentando primeira RC prolongada. [4]

Os fatores prognósticos relacionados à evolução pós-transplante devem ser considerados nesses pacientes, evitando-se transplantar aqueles sem nenhuma chance de cura. Estudo realizado por Wong *et al* mostrou que o *status performance* mais avançado e a presença de blastos circulando em sangue periférico são fatores preditivos importantes após a recidiva. [134] Outro estudo criou um índice prognóstico baseado na análise de 667 pacientes com LMA apresentando primeira recidiva. O índice incluiu duração da primeira RC, citogenética ao diagnóstico, idade do paciente no momento da recidiva e realização de transplante de células-tronco hematopoiéticas antes da recidiva. Pacientes com características de bom prognóstico apresentaram SG de 46% em cinco anos, enquanto pacientes que se encaixavam no grupo de prognóstico ruim apresentaram apenas 4% de SG no mesmo período de tempo. [135]

Os pacientes com LMA primariamente refratária (geralmente definida como falha em alcançar RC após pelo menos dois ciclos de quimioterapia) apresentam o TACTH como única opção de cura. Mesmo quando submetidos ao TACTH, a sobrevida desses pacientes é ruim (variando entre 10% e 20% em cinco anos na maioria dos estudos [130, 136-139], como demonstrado na tabela 12).

Tabela 12 - Evolução de pacientes com LMA primariamente refratária submetidos à TACTH

Estudo (autor)	Número de pacientes	Mediana de idade (anos)	Sobrevida
Michellet <i>et al</i>	69	28	9±6% (SLD 5 anos)
Biggs <i>et al</i>	88	28	21%(14-31%) (SLD 3 anos)
Fung <i>et al</i>	68	37	31%(20-42%) (SLD 3 anos)
Esteve <i>et al</i>	346	40	18±2% (SLD 2 anos)
Grigg <i>et al</i>	43	34	10 a 20% (SG 5 anos)

SLD – sobrevida livre de doença; SG – sobrevida global

Devido ao tempo necessário para se identificar um doador não aparentado, existem muito poucos dados disponíveis em pacientes com doença primariamente refratária. A possibilidade desses pacientes serem curados com o TACTH, enfatiza a importância de se realizar o HLA de todos os pacientes com LMA logo que é feito o diagnóstico. Uma possibilidade para esses pacientes, abordada por Singhal *et al*, é a realização de TACTH com doador aparentado apresentando algum grau de incompatibilidade. Estudo realizado com 43 pacientes apresentando leucemia aguda primariamente refratária comparou pacientes com doador aparentado HLA-idêntico com um segundo grupo apresentando doadores aparentados com algum grau de incompatibilidade. Os resultados foram semelhantes nos dois grupos, com 90% e 100% dos pacientes, respectivamente, alcançando RC. A sobrevida a longo prazo foi de quatro em 24 pacientes com HLA-idêntico e de três em 19 pacientes com incompatibilidade. [140]

2.3.2. TACTH e Leucemia linfóide aguda

Os estudos que analisam a evolução de pacientes portadores de LLA submetidos a TACTH muitas vezes abordam crianças e adultos separadamente, já que a possibilidade de cura é muito diferente nesses dois grupos. Enquanto as crianças alcançam aproximadamente 80% de cura, apenas 35% a 40% dos adultos obtêm o mesmo resultado. [60]

A indicação mais aceita para a realização do TACTH para pacientes com LLA em primeira remissão, tanto para crianças como em adultos, é a presença da t(9;22).[59, 141, 142] Esses pacientes apresentam menores taxas de remissão

completa (53% a 68%) [59, 141], além de altas taxas de recidiva e sobrevida menor que 15% após cinco anos de diagnóstico quando submetidos apenas a tratamento quimioterápico convencional. [143, 144] Ainda não existem estudos comparando o mesilato de imatinibe com o transplante para que se defina exatamente o papel dessa medicação, principalmente na ausência de doador aparentado. [145] A recomendação atual é que pacientes com t(9;22) sejam submetidos a TACTH com doador aparentado ou não. [59, 141, 144, 146]

TACTH para crianças com LLA

Ainda não existe consenso sobre quais outros pacientes pediátricos deveriam ser transplantados em primeira remissão. Os estudos realizados geralmente incluem crianças consideradas de alto risco. Apesar dessa definição não ser uniforme, os fatores geralmente analisados são citogenética de prognóstico ruim ao diagnóstico, leucocitose importante e falha terapêutica com quimioterapia de indução. [61, 147, 148]

Um dos primeiros estudos comparando TACTH com quimioterapia para tratamento de crianças com LLA em primeira remissão foi realizado por Uderzo *et al*, sendo publicado em 1997. Esse trabalho não foi randomizado, e comparou 30 pacientes com menos de 16 anos portadores de LLA de alto risco submetidos a TACTH com 130 crianças com características semelhantes. A sobrevida livre de eventos em quatro anos foi de 58,5% nas crianças submetidas à TACTH e 47,7% para aquelas que receberam quimioterapia, sem diferença estatisticamente relevante entre os dois grupos. [147] O mesmo grupo publicou outro trabalho randomizado posteriormente, baseando-se na presença versus ausência de doador. Neste estudo, foi encontrada melhor sobrevida livre de doença em cinco anos para crianças em primeira remissão completa apresentando risco definido como muito elevado quando submetidas ao TACTH com doador aparentado (56,7% versus 40,6% para o grupo submetido à quimioterapia). Apesar dos autores concluírem que essas crianças se beneficiaram do TACTH, a sobrevida global do grupo submetido ao transplante em relação ao grupo que realizou quimioterapia não mostrou diferença estatisticamente relevante (56,4% e 50,1%, respectivamente; $p=0,12$). [61]

Wheeler *et al* estudaram 473 crianças em primeira remissão consideradas de muito alto risco, não demonstrando benefício com a realização do TACTH em relação à quimioterapia padrão. Foi encontrada a porcentagem de 50,4% de

sobrevida livre de eventos em 10 anos para pacientes sem doador versus 39,7% para pacientes com doador. [148] O grupo espanhol PETHEMA (Programa Español de Tratamientos en Hematología) também não encontrou benefícios na realização do TACTH para esse grupo de crianças. [149] A tabela abaixo resume esses quatro estudos. [61, 147-149]

Tabela 13 - Análise da sobrevida livre de eventos em crianças portadoras de LLA de alto risco comparando a presença ou ausência de doador

Autores	Desfecho	Presença de doador	Ausência de doador	Valor p
Uderzo et al	SLD 4 anos	58,8%	47,7%	NS
Balduzzi et al	SLD 5 anos	56,7%	40,6%	0,02
Wheeler et al	SLE 10 anos	39,7%	50,4%	NS
Ribera et al	SLD 5 anos	45%	45%	0,96

SLE – sobrevida livre de eventos; SLD – sobrevida livre de doença; NS – não significativo

Em relação à doença avançada (além da primeira remissão), algumas questões devem ser consideradas: tempo entre o diagnóstico e a recidiva (sendo considerada recidiva tardia aquela que ocorre mais de 30 meses após do diagnóstico), sítio da recidiva, imunofenótipo e características biológicas da leucemia, bem como idade do paciente ao diagnóstico. [150] Estudo realizado com 432 crianças após primeira recidiva (MRC UK ALL X) mostrou benefício apenas discreto na realização do TACTH em relação quimioterapia. Os principais fatores que influenciaram a evolução após a recidiva foram a duração da primeira remissão e o sítio da recidiva, com pior prognóstico relacionado à recidiva em medula óssea precoce (ou seja, durante tratamento quimioterápico ou logo após sua interrupção). Crianças mais velhas e apresentando imunofenótipo T também apresentaram pior sobrevida. Esse estudo não foi realizado através de randomização genética, sendo a escolha do tratamento, após atingir a remissão, determinada pela presença de doador e pela decisão do médico assistente e/ou da família do paciente. [151]

Outro estudo realizado pelo MRC (UKALL R1), desta vez utilizando a presença ou não de doador como critério de randomização, não mostrou nenhuma diferença entre a realização de TACTH ou quimioterapia para crianças após primeira recidiva. A sobrevida livre de eventos (SLE) em cinco anos foi de 46% para o grupo transplantado com doador aparentado versus 43% para o grupo submetido à

quimioterapia. O estudo concluiu que o TACTH pode ser benéfico para algumas crianças, mas que esse benefício é menor do que o demonstrado em análises anteriores, e que crianças apresentando primeira remissão prolongada provavelmente se beneficiam mais da quimioterapia do que do transplante. [152] Estudo realizado por Bleakley *et al* discorda dessa posição, baseando-se na melhor evolução obtida com o TACTH para 56 crianças portadoras de LLA recidivada. Este estudo também foi realizado através de “randomização genética” e mostrou sobrevida global em oito anos nitidamente superior para os pacientes transplantados (60%) em relação aos que receberam quimioterapia (13,5%; $p=0,0029$). Apesar de não ser demonstrada diferença significativa entre os tratamentos para aqueles pacientes que recidivaram após três anos da primeira remissão, os autores ressaltaram que o número de pacientes incluído nesse grupo foi pequeno, sendo observada uma tendência a maior SLE para os pacientes submetidos ao transplante (57% versus 0% para os pacientes que realizaram quimioterapia; $p=0,15$). Os autores concluíram que o TACTH deve ser realizado em todas as crianças após primeira recidiva com doador aparentado disponível. [153]

Outro estudo, analisando retrospectivamente a evolução de 76 crianças com LLA recidivada, mostrou benefício claro do TACTH para o grupo com primeira remissão durando menos que 30 meses e uma tendência a melhor evolução para o grupo apresentando recidiva tardia (SLE de $57,1 \pm 18,7\%$ para os pacientes submetidos ao TACTH e de $38,6 \pm 17,1\%$ para aqueles que receberam quimioterapia, com $p=0,07$). [154]

Alguns estudos foram realizados com o objetivo de se definir melhor a indicação do TACTH para crianças apresentando recidiva medular tardia. Sandowitz *et al* encontraram três fatores relacionados à melhor sobrevida para esse subgrupo de pacientes: idade menor que 10 anos ao diagnóstico, leucometria menor que $5 \times 10^9/l$ na recidiva e duração da primeira remissão maior que 54 meses. [155] A ausência de blastos circulantes em sangue periférico também parece ser um fator importante de bom prognóstico para crianças apresentando recidiva medular tardia. Em estudo realizado por Buhner *et al*, a sobrevida livre de eventos nesse grupo de crianças foi de 64% quando submetidas apenas a tratamento quimioterápico, sugerindo não estar indicada a realização do TACTH nesses casos. [156] Outra possibilidade para esse subgrupo de pacientes é acompanhá-los através da monitorização de doença residual mínima (DRM), reservando o transplante para

DRM persistentemente elevada após o final da quimioterapia de indução (acima de 10^{-4}). [157]

TACTH para adultos com LLA

Como as taxas de cura da LLA em adultos são muito inferiores às apresentadas por crianças, esses pacientes precisam ser tratados mais agressivamente. Além do mais, um dos principais fatores implicados no prognóstico pós-transplante é a situação clínica da leucemia no momento do procedimento. Pacientes com leucemia aguda transplantados em primeira remissão apresentam sobrevida livre de doença entre 50% e 65%. [137, 158] Por outro lado, estudo multicêntrico australiano que estudou pacientes adultos com LMA e LLA mostrou sobrevida menor que 10% para pacientes refratários ou além de segunda remissão. Todos os pacientes em primeira recidiva refratária no momento do transplante evoluíram para o óbito. [137]

Devido ao pior prognóstico dos pacientes transplantados com doença avançada associado à menor probabilidade de nova remissão após recidiva, pacientes adultos com chance elevada de recidiva deveriam ser submetidos ao TACTH em primeira remissão. E quais seriam esses pacientes? Estudo realizado pelo GOELAMS (“Groupe Ouest-Est des Leucémies Aigües et Maladies du Sang”) incluindo 198 pacientes adultos portadores de LLA considerados de prognóstico ruim (pelo menos um dos seguintes critérios: idade acima de 35 anos, LLA não T, leucócitos ao diagnóstico acima de $30 \times 10^9/l$, presença de cariótipos considerados de mau prognóstico – t(9;22), t(4;11) ou t(1;9), falha em alcançar remissão completa após quimioterapia de indução) mostrou que pacientes tratados com TACTH apresentaram melhor sobrevida global e melhor sobrevida livre de doença em relação aos pacientes submetidos a transplante autólogo (sobrevida global em seis anos de 75% versus 40% para pacientes submetidos a transplante autólogo; $p=0,0027$). [159]

O estudo francês LALA-87, incluindo 116 pacientes tratados com TACTH e 141 pacientes tratados com quimioterapia ou transplante autólogo (grupo controle), mostrou nítida melhora da evolução para os pacientes de alto risco submetidos a transplante alogênico. A sobrevida livre de doença em cinco anos foi de 39% versus 14% para o grupo controle ($p=0,01$) e a sobrevida global foi de 44% e 20%, respectivamente, para os pacientes submetidos ao TACTH e o grupo controle

($p=0,03$). Em contraste, pacientes com risco padrão não se beneficiaram com o TACTH. [160] Um trabalho mais recente do mesmo grupo (LALA 94) analisou 922 pacientes com LLA. Destes, 259 foram classificados como alto risco de acordo com a citogenética, leucometria ao diagnóstico, características imunofenotípicas e resposta à quimioterapia; também foram incluídos 48 pacientes com infiltração do sistema nervoso central (SNC). Os pacientes considerados de alto risco foram encaminhados para TACTH, quando possuíam doador aparentado, ou para submeter-se a quimioterapia ou transplante autólogo, na indisponibilidade de doador (randomização genética). Análise comparativa mostrou maior sobrevida livre de doença em cinco anos no grupo submetido a TACTH (45% versus 23% para pacientes que receberam quimioterapia ou transplante autólogo). Os pacientes com $t(9;22)$ fizeram parte de um outro grupo de análise. Um total de 140 pacientes foi randomizado para TACTH ou transplante autólogo (na ausência de doador). Foi encontrada sobrevida livre de doença em três anos de 34% e 15%, respectivamente, para pacientes submetidos a TACTH e transplante autólogo ($p=0,001$). [59]

Por outro lado, estudo incluindo vários centros europeus e americanos (MRC UKALL XII/ECOG E2993) [60] constatou que a realização do TACTH para adultos portadores de LLA em primeira remissão com risco padrão confere aumento considerável na sobrevida global desses pacientes (62% versus 52% nos pacientes tratados com quimioterapia; $p=0,02$). Os pacientes considerados de alto risco (um dos seguintes: idade acima de 35 anos, leucócitos ao diagnóstico acima de $30 \times 10^9/l$ para LLA B e $100 \times 10^9/l$ para LLA T, presença de $t(9;22)$) não se beneficiaram do TACTH. Os autores concluíram que, devido à idade avançada dos pacientes de alto risco, o TACTH apresentou uma taxa de mortalidade inaceitavelmente alta nesse grupo, não apresentando impacto na sobrevida, apesar de reduzir drasticamente a recidiva (37% versus 63% para os pacientes sem doador, no período de cinco anos; $p<0,00005$). Outro grande estudo realizado pelo grupo espanhol PETHEMA também não mostrou benefício na realização do TACTH em relação à quimioterapia ou ao transplante autólogo para pacientes portadores de LLA de alto risco em primeira remissão. A comparação realizada entre pacientes com e sem doador mostrou sobrevida global em cinco anos de 44% versus 35% e sobrevida livre de doença de 39% versus 33% respectivamente. [161] A tabela 14 apresenta alguns resultados dos estudos descritos acima. [59, 60, 160, 161]

Tabela 14 - Análise da sobrevida em adultos portadores de leucemia linfóide aguda de alto risco tratados de acordo com a presença ou ausência de doador

Estudo	N	Sobrevida em 5 anos		Valor p
		Presença de doador	Ausência de doador	
LALA-87	257	39%	14%	0,01
LALA-94	259	45%	23%	<0,001
MRC UKALLXII /ECOG E2993	1031	41%	35%	0,20
PETHEMA	182	33%	39%	0,47

Nos estudos LALA-87, LALA-94 e PETHEMA a análise na tabela representa a sobrevida livre de doença, enquanto no estudo MRC UKALLXII /ECOG E2993 refere-se à sobrevida global.

Orsi *et al* realizaram uma metanálise a partir de quatro grandes estudos com pacientes apresentando LLA em primeira remissão. Esses estudos basearam-se na “intenção de tratar”. Pacientes com doador aparentado foram encaminhados para o TACTH, enquanto o outro grupo de pacientes foi randomizado para quimioterapia ou transplante autólogo. Os resultados mostraram melhor sobrevida livre de eventos para os pacientes submetidos ao TACTH, sendo também demonstrado ser esse procedimento custo efetivo. [162]

O transplante autólogo, até o momento, não está indicado para pacientes com LLA em primeira remissão. Estudos realizados não demonstraram superioridade dessa modalidade terapêutica em relação ao tratamento com quimioterapia convencional. [59, 60, 161]

Em relação aos pacientes adultos portadores de LLA recidivada ou refratária, o TACTH é o único tratamento com potencial curativo. Os trabalhos realizados com esses pacientes são poucos e apresentam um viés importante: pacientes recidivados que chegam a transplantar geralmente são aqueles com melhor prognóstico, com mais chance de terem atingido uma segunda remissão e em condições clínicas para submeter-se ao procedimento. Mesmo assim, a sobrevida desses pacientes é muito ruim. Trabalho publicado recentemente mostrou 7% de sobrevida global em cinco anos em pacientes adulto com LLA após recidiva, com 23% de sobrevida global para os pacientes tratados com TACTH com doador aparentado versus 4% para os pacientes submetidos à quimioterapia ($p < 0,001$). Os fatores prognósticos que apresentaram significância estatística nesse estudo foram

idade e duração da primeira remissão. O tratamento realizado antes da recidiva não influenciou a sobrevida. [158]

Outro estudo, realizado com 383 pacientes apresentando leucemia aguda além da primeira remissão, demonstrou que a LMA recidivada apresenta melhor evolução após TACTH em relação à LLA, sendo a duração da primeira remissão, a idade e a situação clínica da leucemia no momento do transplante os outros fatores prognósticos relevantes. Pacientes com LLA apresentando falha de indução ou transplantados refratários e além da segunda remissão apresentaram menos de 10% de sobrevida global em cinco anos. Pacientes com LLA transplantados em segunda remissão ou em primeira recidiva não tratada apresentaram entre 10 e 20% de sobrevida global em cinco anos. [137]

Estudo do grupo GIMEMA (“Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell’Adulto”) publicado em 2004 incluiu 50 pacientes com LLA além da primeira remissão submetidos a várias modalidades de transplante (autólogo, alogênico aparentado ou não, alogênico haploidêntico e utilizando sangue de cordão umbilical). A sobrevida global desses pacientes não apresentou diferença estatística em relação ao grupo submetido apenas a tratamento quimioterápico. Esse estudo mostrou resultados semelhantes entre os pacientes transplantados com doador aparentado e não aparentado com HLA-idêntico, sendo a mortalidade relacionada ao procedimento no segundo grupo contrabalançada pela menor frequência de recidivas. O estudo concluiu que as taxas de recidiva após realização do transplante para pacientes com LLA além de primeira remissão permanecem inaceitavelmente altas, sendo necessárias modificações no esquema de condicionamento visando à redução da mortalidade relacionada ao procedimento, além da utilização de novas estratégias para otimizar o efeito enxerto versus leucemia. [163]

Outro trabalho realizado com pacientes apresentando leucemia além da primeira remissão (66 portadores de LLA e 86 pacientes com LMA) mostrou sobrevida global de 14% em 20 anos. Esse estudo não apresentou dados separados para os pacientes com LLA. Os fatores prognósticos relevantes em análise multivariada foram a porcentagem de blastos na medula óssea ao transplante (com melhor evolução quando os blastos representavam menos de 30% das células na medula) e a presença de doador aparentado HLA-idêntico ou não. [164]

Pelos resultados apresentados acima, podemos concluir que os pacientes adultos portadores de LLA em primeira remissão considerados de alto risco

beneficiam-se do TACTH convencional. É importante salientar a alta mortalidade relacionada ao procedimento em pacientes mais velhos, podendo ser mais adequada à realização do TACTH utilizando condicionamento não-mieloablativo. Faltam, no entanto, estudos para definir melhor o papel deste tipo de transplante na LLA. Quanto aos pacientes adultos com risco padrão, a controversa é maior. Esse grupo também parece se beneficiar do TACTH em primeira remissão, principalmente os pacientes com menos de 35 anos. Em relação aos pacientes adultos que se encontram além da primeira remissão, os resultados apontam para uma sobrevida muito ruim mesmo após o transplante. O ideal seria utilizar os critérios prognósticos levantados para definir quais deles realmente apresentam benefício com o procedimento, evitando transplantar pacientes sem possibilidade de cura.

As crianças, com exceção daquelas apresentando t(9;22), não parecem se beneficiar do TACTH em primeira remissão. Após recidiva, deve-se levar em consideração a duração da primeira remissão e o local da recidiva para definir qual é a melhor proposta terapêutica.

2.3.3. Estudos realizados no Brasil com pacientes portadores de leucemia aguda submetidos à TACTH

Existem dois estudos publicados recentemente a respeito da evolução dos pacientes com leucemias agudas transplantados em centro brasileiros. Estes artigos apresentam dados de 16 instituições brasileiras analisados retrospectivamente. No primeiro artigo, publicado em 2006 [13], foram avaliados 731 pacientes portadores de LMA, sendo 205 submetidos a transplante autólogo e o restante a transplante alogênico. Os resultados encontrados foram comparados com dados internacionais. A idade mediana foi de 27 e 25,6 anos para os pacientes submetidos a transplante autólogo e alogênico, respectivamente. A origem das células-tronco utilizadas no transplante alogênico foi medula óssea em 73% dos pacientes, CTP em 23% e sangue de cordão umbilical em 4%. Para o transplante autólogo, utilizou-se medula óssea em 22% dos casos, CTP em 63% e ambas as fontes em 15% dos pacientes.

A mediana de sobrevida global foi maior no grupo do transplante autólogo (1035 versus 466 dias para os pacientes que realizaram TACTH, com $p=0,022$).

O sexo e a idade do paciente, a fonte de células utilizada, a classificação FAB e a citogenética ao diagnóstico não influenciaram a sobrevida dos pacientes submetidos ao TACTH. Apresentaram impacto negativo na sobrevida o uso de irradiação corporal total no regime de condicionamento ($p=0,0001$), leucemia secundária em relação à primária ($p=0,005$) e doença avançada no momento do transplante. A DECH aguda graus III e IV comprometeu 10% dos pacientes submetidos ao TACTH, enquanto a DECH crônica formas extensa e limitada foram descritas em 19% e 16% dos pacientes, respectivamente. A mediana para recuperação hematopoiética foi de 17 dias. O óbito ocorreu em 57% dos casos, sendo a infecção responsável por 38% desses óbitos.

No grupo que recebeu transplante autólogo, os pacientes com LMA primária ou em primeira RC apresentaram sobrevida maior. Além dessas variáveis, o subtipo FAB também influenciou a sobrevida, com os pacientes portadores de leucemia promielocítica aguda evoluindo melhor. O sexo do paciente, a citogenética, a fonte e o número de células infundidas e o regime de condicionamento não mostraram impacto na sobrevida. A principal causa de óbito foi recidiva (60% dos casos), sendo que 43,4% dos pacientes evoluíram para óbito. A conclusão desse primeiro estudo é que os centros de transplante no Brasil apresentam resultados comparáveis aos dados da literatura. [13]

Utilizando dados dos mesmos centros, o segundo artigo foi publicado em 2007 incluindo também pacientes com leucemia linfóide aguda. [12] Foram analisados dados de 405 transplantes realizados em 391 pacientes portadores de LLA, sendo 379 alogênicos e 26 autólogos. A mediana de idade desses pacientes foi de 16 anos, sendo a maioria dos pacientes transplantados além de primeira remissão (45% em segunda RC, 8% em recidiva não tratada e 23% acima de segunda RC). A fonte de células mais utilizada foi a medula óssea (56%). Apenas 26 pacientes foram submetidos a transplante autólogo, não sendo realizada a análise de sobrevida desse grupo. A sobrevida dos pacientes submetidos ao TACTH foi de 25% em curva de Kaplan-Meier projetada em 15 anos. Os fatores que influenciaram favoravelmente a sobrevida foram: transplante em primeira RC ($p<0,01$) e utilização de sangue de cordão umbilical ($p=0,05$). O uso de medula óssea ou CTP não influenciou a evolução. Para os pacientes que utilizaram CTP, foi feita análise

separada mostrando incidência de DECH aguda de 45% e de DECH crônica forma extensa de 50%. Pacientes com mais de 36 anos e DECH aguda apresentaram evolução desfavorável, enquanto pacientes com DECH crônica forma extensa apresentaram uma tendência para melhor SLD ($p=0,06$) e SG ($p=0,07$). A incidência acumulada de recidiva foi de 60%, sendo menor nos pacientes com DECH crônica. Análise multivariada confirmou impacto negativo da DECH aguda na sobrevida dos pacientes. [12]

Existem ainda outros trabalhos publicados em anais de congressos nos últimos dois anos que merecem ser citados. Um deles, realizado em Jaú, analisou os dados de 116 pacientes com LMA transplantados entre 1996 e 2006. O regime de condicionamento com bussulfano e ciclofosfamida (Bu-Cy) foi utilizado para 66 pacientes; os outros 45 pacientes receberam bussulfano e fludarabina devido à idade, presença de comorbidades ou toxicidade de tratamentos prévios. Os pacientes condicionados com Bu-Cy apresentaram SG de 68% quando em primeira RC, de 51% para aqueles em segunda RC e de 33% se doença em atividade. Para os pacientes transplantados em primeira RC que utilizaram fludarabina no esquema de condicionamento, 87% encontravam-se vivos com seguimento mediano de 247 dias. [165]

Um outro estudo foi realizado no Hospital das Clínicas do Paraná, avaliando retrospectivamente 111 pacientes transplantados devido a LLA no período de dezembro de 1981 a março de 2006. A mediana de idade foi de 12 anos, com 16 pacientes transplantados em primeira RC, nove em primeira recidiva, 40 em segunda RC e 46 pacientes com doença avançada (segunda ou terceira recidiva, doença refratária, terceira RC). Entre os doadores, 77 eram aparentados e 34 não aparentados. A maioria dos pacientes recebeu TBI e ciclofosfamida no condicionamento. A fonte de células mais utilizada foi a medula óssea (92 casos). A DECH aguda foi observada em 45,5% dos pacientes, sendo 76,5% de graus II a IV. A DECH crônica ocorreu em 20,5%. A SLE foi de 23,4% no TACTH com doador aparentado e de 42,1% com doador não aparentado, com seguimento de 3368 e 2035 dias, respectivamente. As principais causas de óbito foram recidiva (43%), falha de “pega” (21,5%), infecções (21,5%) e DECH aguda (10%). A conclusão deste estudo foi de que pacientes com doenças avançadas não deveriam realizar o TACTH devido à evolução ruim com esse tratamento. [166]

Estudo da Universidade Federal de São Paulo analisou a incidência de recidiva em crianças e adolescentes com leucemias agudas após realização do transplante. Foram analisados retrospectivamente dados de pacientes transplantados entre 21/05/99 e 15/03/07. Neste período, foram realizados 158 transplantes, com pacientes apresentando mediana de idade de dez anos, sendo 66 deles por leucemias agudas: 23% devido a LLA, 16% por LMA e 2% por leucemia bifenotípica. Destes, 58 realizaram TACTH e oito transplante autólogo. A mortalidade antes do dia 100 de transplante foi de 19%. A incidência de recidiva foi de 49%, sendo que todos os pacientes com LLA (seis) acima de terceira remissão evoluíram com DECH e permaneceram em remissão. [167]

Em estudo realizado utilizando dados de 16 instituições brasileiras, foram incluídos 373 pacientes abaixo de 19 anos com diagnóstico de leucemia aguda, submetidos a transplante até maio de 2007. A mediana de idade foi de 10,5 anos, sendo 50% dos pacientes portadores de LLA, 47% de LMA e 3% de leucemia bifenotípica. Quarenta por cento foram transplantados a partir de segunda recidiva ou em remissão parcial. A sobrevida em 24 meses foi de 39%, sendo a recidiva a principal causa do óbito. [168]

Dados de outros estudos brasileiros com um número menor de pacientes estão apresentados na tabela 15. [169-173]

Tabela 15 - Dados dos estudos brasileiros com pacientes portadores de leucemia aguda submetidos a transplante alogênico

Serviço	Leucemia	N	Mediana idade	agDECH	CrDECH	SG
HC – Porto Alegre	LMA	39	31	33,4%	-	47%
HC – USP	LMA 1ªRC	30	30	12/30	18/30	43,3%
HC – UFRJ	LMA	11	34	45%	27%	-
HC – USP	LMA 1ªRC	25	35	-	-	44%
HC – Porto Alegre	LLA	24	20	44%	27%	66%

agDECH – doença do enxerto contra o hospedeiro aguda; crDECH – doença do enxerto contra o hospedeiro crônica; SG – sobrevida global; HC – Hospital das Clínicas; USP – Universidade de São Paulo; UFRJ – Universidade Federal do Rio de Janeiro.

3. Objetivos

Objetivo Geral

1 – Avaliar os resultados do transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) com doador familiar HLA-idêntico em pacientes portadores de leucemias agudas transplantados no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

Objetivos Específicos

1 - Avaliar a sobrevida global dos pacientes portadores de leucemias agudas submetidos a transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas (TACTH) com doador familiar HLA-idêntico

2 - Avaliar a taxa de recidiva dos pacientes portadores de leucemias agudas submetidos a TACTH

3 - Avaliar os demais desfechos significativos do transplante (recuperação de neutrófilos/plaquetas, doença do enxerto contra o hospedeiro aguda/crônica e mortalidade relacionada ao transplante)

4 - Identificar fatores prognósticos nos pacientes com leucemias agudas submetidos a TACTH

4. Metodologia

4.1. Desenho do Estudo

Estudo de coorte retrospectivo

4.2. Elegibilidade

Foram estudados todos os pacientes transplantados com o diagnóstico de leucemia mielóide aguda, leucemia linfóide aguda ou leucemia bifenotípica que receberam um enxerto de medula óssea ou células-tronco periféricas não manipuladas de um doador familiar HLA-idêntico na unidade de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da UFMG entre julho/1995 e dezembro/2005.

4.3. Variáveis do estudo

Dados do receptor

- a) sexo
- b) idade no momento do transplante
- c) grupo sanguíneo do sistema ABO
- d) sorologia para citomegalovírus (positivo *versus* negativo)
- e) características da leucemia aguda

Linfóide, mielóide ou bifenotípica (os critérios de leucemia bifenotípica foram definidos pelo médico assistente, não sendo revisados posteriormente)

Classificação FAB para leucemia mielóide – agrupados em dois grupos, devido ao pequeno número de dados (LMA M2 *versus* outros subtipos FAB)

Imunofenótipo para LLA (B *versus* T)

Leucemia primária versus secundária

f) Hemograma ao diagnóstico (contagem de leucócitos totais, contagem de plaquetas, presença *versus* ausência de blastos e porcentagem de blastos quando presentes)

g) Citogenética da medula óssea ao diagnóstico. Divisão em três grupos: favorável *versus* intermediário *versus* desfavorável [10, 25]

- Leucemia Mielóide Aguda:

- Favorável – inv(16) / t(16;16) / del(16), t(15;17) com qualquer anormalidade associada, e t(8;21) na ausência de del(9q) ou cariótipo complexo (definido com três ou mais anormalidades citogenéticas);
- Intermediário – +8, -Y, +6, del(12p), cariótipo normal e outras anormalidades estruturais e numéricas;
- Desfavorável – del(5q) / -5, del(7q) / -7, inv(3q), abn11q, 20q, 21q, del(9q), t(6;9), t(9;22) e cariótipo complexo.

- Leucemia Linfóide Aguda:

- Favorável – hiperdiploidia (51-65 cromossomos) e del(9p)
- Desfavorável – t(9;22), t(4;11), t(8;14), cariótipo complexo (três ou mais alterações), hipodiploidia (30 a 39 cromossomos) e triploidia (60 a 78 cromossomos);
- Intermediário – todas as outras alterações

h) Número de ciclos de quimioterapia para alcançar remissão completa (pacientes com LMA)

i) Presença de doença extra-medular em qualquer momento do tratamento

j) Intervalo entre o diagnóstico e o dia do transplante

l) Situação clínica da leucemia aguda no momento do transplante. Agrupados em três categorias - primeira remissão *versus* segunda remissão *versus* pacientes com doença avançada (recidivada, refratária ou terceira ou mais remissão). Os pacientes encaminhados para o transplante após um ciclo de quimioterapia sem critérios de remissão também foram considerados refratários.

m) Duração da primeira remissão completa

n) Intervalo entre o último ciclo de quimioterapia e o transplante

Dados do doador

- a) sexo
- b) incompatibilidade de sexo doador / receptor
- c) grupo sanguíneo do sistema ABO
- d) incompatibilidade maior do sistema ABO (receptor O e doador A, B ou AB; doador AB e receptor A ou B; receptor A e doador B; receptor B e doador A)
- e) idade
- f) sorologia para citomegalovírus (positivo *versus* negativo)

Características do transplante

- a) tipo do enxerto (medula óssea *versus* células-tronco periféricas)
- b) número de células nucleadas hematopoiéticas infundidas
- c) hemograma ao transplante (contagem de leucócitos totais, contagem de plaquetas, presença *versus* ausência de blastos e porcentagem de blastos quando presentes)
- d) regime de condicionamento (bussulfano e ciclofosfamida *versus* outros)
- e) regime de imunossupressão (metotrexato e ciclosporina *versus* outros)

4.4. Desfechos

- a) Sobrevida global (tempo transcorrido entre o transplante e o óbito, por qualquer causa, em anos)
- b) Sobrevida livre de eventos (tempo entre o transplante e a recidiva ou óbito, em anos)
- c) Recidiva (tempo entre o transplante e a recidiva da leucemia, em anos)
- d) Mortalidade relacionada ao transplante (tempo entre o transplante e óbito não relacionado à recidiva, em dias, até seis meses e em anos até o último seguimento)

- e) Recuperação de neutrófilos (primeiro de três dias com contagem de neutrófilos acima de $0,5 \times 10^9/l$, em dias)
- f) Recuperação de plaquetas (primeiro de sete dias com contagem de plaquetas acima de $50 \times 10^9/l$, sem transfusão durante todo o período, em dias)
- g) Doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda (tempo entre o transplante e o aparecimento de DECH aguda até o dia cem após o transplante)
- h) DECH crônica (avaliada nos pacientes vivos no dia +100 de acompanhamento, em dias)

4.5. Tamanho da amostra e análise estatística

Não foi feito cálculo do tamanho da amostra, pois todos os pacientes transplantados com os critérios de inclusão acima, no período citado, foram incluídos.

Os dados foram coletados retrospectivamente dos registros dos pacientes, sendo atualizados até o dia 31/07/07. O instrumento de coleta dos dados foi desenvolvido no Hospital Saint Louis (Paris-França) a partir dos formulários do CIBMTR (“Center for International Bone Marrow Transplantation Research” – Centro de Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea) e do EBMT (“European Bone Marrow Transplantation Group” - Grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea). Formulário complementar, com dados específicos sobre a leucemia aguda, foi desenvolvido localmente. (anexo 1)

Variáveis categóricas foram analisadas pelo teste do qui quadrado. Para os fatores prognósticos influenciando a recuperação de neutrófilos, de plaquetas, o tempo de ocorrência de DECH aguda e crônica, o tempo para mortalidade relacionada ao transplante e o tempo para recidiva, foi utilizada análise univariada comparando as curvas de incidência cumulativa com o teste de Fine e Gray, tendo em vista que o óbito é uma variável que compete com os demais eventos (exceto na mortalidade relacionada ao transplante onde o evento competidor é a recidiva e na doença do enxerto contra hospedeiro crônica, onde os eventos competidores são o óbito e a recidiva). Para a análise de sobrevida global e sobrevida livre de eventos, foram utilizadas a estimativa de Kaplan-Meier e o teste de Log-Rank. Todas as

variáveis com um p menor ou igual a 0,20 foram incluídas em um modelo multivariado de regressão de Cox. Todos os testes estatísticos foram bicaudais e um p menor ou igual à 0,05 foi considerado como de significância estatística. A análise estatística foi realizada através dos programas SPSS 13.0 e S-PLUS.

4.6.Aspectos éticos

O presente estudo foi submetido à avaliação da Câmara Departamental do Departamento de Propedêutica da Faculdade de Medicina da UFMG, do Comitê de Ética em Pesquisa (COEP) da UFMG e da Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão do Hospital das Clínicas da UFMG sendo aprovado conforme parecer ETIC número 087/06 (Anexo B) e parecer do processo número 016/06 (Anexo C).

5.Resultados

5.1.Dados demográficos

Foram transplantados 125 pacientes portadores de leucemia aguda com doador familiar HLA-idêntico na Unidade de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da UFMG no período de julho de 1995 a dezembro de 2005. Dois pacientes encaminhados para transplante não foram incluídos: o primeiro porque evoluiu para óbito antes do procedimento, e o segundo porque apresentava uma incompatibilidade na tipagem HLA. Os dados de todos os outros pacientes foram analisados. Nenhum paciente havia sido submetido a transplante prévio. A mediana de idade foi de 28,7 anos, com um mínimo de cinco e um máximo de 56 anos. Um total de 65 pacientes (52%) era do sexo masculino. Cento e seis (83,2%) tinham sorologia para CMV positiva. Não foram encontrados dados a respeito da sorologia para CMV de cinco pacientes. Em relação à doença de base, 81 (64,8%) pacientes eram portadores de leucemia mielóide aguda (LMA), 38 (30,4%) de leucemia linfóide aguda (LLA) e seis (4,8%) pacientes apresentavam leucemia bifenotípica. Em relação à classificação FAB para a LMA, predominou o subtipo M2, com 32/81 pacientes. Dois pacientes não foram classificados pelos critérios FAB. Já em relação à LLA, predominou o fenótipo B (15/38 pacientes). Não foram encontrados dados referentes à imunofenotipagem de 14 pacientes. Nove pacientes apresentavam leucemia secundária à síndrome mielodisplásica. As características desses pacientes e de suas doenças de base estão descritas na tabela 16.

Ainda em relação aos dados da leucemia aguda ao diagnóstico, encontramos uma mediana de leucócitos de $16,9 \times 10^9/l$ (mínimo de 0,8 e máximo de $410,4 \times 10^9/l$), uma mediana de plaquetas de $44 \times 10^9/l$ (mínimo de 3 e máximo de $483 \times 10^9/l$) e uma porcentagem mediana de blastos em sangue periférico de 41,5% (mínimo de 0 e máximo de 99%). Três pacientes apresentavam doença extra-medular ao diagnóstico, com infiltração do sistema nervoso central (SNC) presente em dois casos.

Apenas 61 (48,8%) pacientes apresentavam cariótipo de medula óssea ao diagnóstico; destes, 31 pacientes apresentavam cariótipo normal. A alteração mais freqüente foi a presença de cariótipo complexo (8 pacientes). A tabela 16 detalha os achados citogenéticos.

De acordo com o cariótipo, levando em consideração os critérios anteriormente descritos, 22 pacientes foram classificados como prognóstico desfavorável, 32 como prognóstico intermediário e sete pacientes foram considerados de bom prognóstico.

Entre os 125 pacientes transplantados, 106 apresentaram remissão completa (RC) em algum momento do tratamento. A mediana de tempo para RC foi de 37 dias, variando entre 20 e 174 dias. Quarenta e cinco pacientes com LMA atingiram RC após o primeiro ciclo de quimioterapia, 16 pacientes após o segundo ciclo e dois pacientes precisaram de três ciclos para alcançar RC. Não foram encontrados dados de dois pacientes com LMA. Dezoito pacientes foram considerados primariamente refratários, sendo 15 deles portadores de LMA, um com LLA e dois com diagnóstico de leucemia bifenotípica.

Setenta e quatro pacientes recidivaram antes do TMO, sendo que destes, 35 apresentaram recidiva precoce (definida com retorno da doença em menos de um ano após alcançada a RC).

A mediana de tempo entre o último esquema de quimioterapia e o transplante foi de 52,5 dias (mínimo de 8 e máximo de 2669 dias). Nos pacientes que apresentaram recidiva pré-transplante, a mediana de tempo entre recidiva e transplante foi de 59 dias (mínimo de seis e máximo de 647 dias).

No momento do transplante, os dados hematimétricos encontrados foram: mediana de leucócitos de $4 \times 10^9/l$ (mínimo de 0,2 e máximo de $46,8 \times 10^9/l$), mediana de contagem de plaquetas de $120 \times 10^9/l$ (mínimo de 5 e máximo de $520 \times 10^9/l$). Trinta pacientes (24%) apresentavam blastos circulantes em sangue periférico à admissão para o transplante. Em relação à situação da doença de base no momento do transplante, 32 (25,6%) estavam em primeira remissão completa, 23 (18,4%) em segunda remissão e 70 (56%) com doença considerada avançada (recidivado, refratário ou em terceira remissão completa ou mais). Um paciente com LMA secundária a mielodisplasia foi transplantado sem quimioterapia prévia, sendo incluído no grupo dos pacientes com doença avançada. A tabela 16 detalha a situação da leucemia aguda ao transplante.

Em relação aos doadores, a mediana de idade foi de 28 anos, com um mínimo de três e um máximo de 65 anos. Setenta e sete (61,6%) eram do sexo masculino. Em 63 transplantes havia coincidência entre o sexo do doador e do receptor, e em 25 (20%) transplantes uma doadora do sexo feminino doou para um receptor do sexo masculino. Em 19 (15,2%) transplantes havia uma incompatibilidade ABO maior entre o doador e o receptor. Cento e cinco doadores tinham sorologia CMV positiva e em apenas quatro transplantes tanto o doador quanto o receptor tinham as sorologias para CMV negativas. Os dados estão resumidos na tabela 16.

Oitenta e seis (68,8%) pacientes receberam condicionamento utilizando bussulfano e ciclofosfamida. Em relação à fonte de células-tronco hematopoiéticas empregada, 108 (86,4%) pacientes receberam células-tronco periféricas e 17 (13,6%) receberam medula óssea. A mediana de células nucleadas infundidas foi de 4,3 (0,7-17) $\times 10^8$ /Kg. A profilaxia para a doença do enxerto contra hospedeiro incluiu a combinação de ciclosporina A (CSA) e metotrexato (MTX) em 114 (91,2%) pacientes. Os dados relacionados ao TACTH estão colocados na tabela 17.

Tabela 17 - Dados relacionados ao transplante

Características	N (%)
	Mediana (intervalo)
Dados do transplante	
Condicionamento: BuCy	86 (68,8%)
não mieloablativo	13 (10,4%)
Fonte de células	
Células-tronco periféricas	108 (86,4%)
Medula óssea	17 (13,6%)
Número de células infundidas	4,3x10 ⁸ /Kg (0,7-17)
Imunossupressão: CSA A + MTX	114 (91,2%)

BuCy: esquema de condicionamento com bussulfano associado a ciclofosfamida; CSA A + MTX: profilaxia de DECH realizada com metotrexato e ciclosporina A

5.2. Desfechos

5.2.1. Recuperação de neutrófilos e plaquetas

A mediana para recuperação de neutrófilos $\geq 0,5 \times 10^9/l$ foi de 15,5 dias, com um mínimo de 10 dias e um máximo de 42 dias. A incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos no dia +60 foi de 90,4 % (fig.1). Onze pacientes não apresentaram recuperação de neutrófilos até o dia 60. Na análise univariada, a única variável que influenciou a recuperação dos neutrófilos foi o tipo de enxerto, com “pega” mais rápida quando se utilizou células-tronco periféricas ($p=0,001$).

Na análise multivariada utilizando o modelo de regressão de Cox, o uso de células-tronco periféricas também associou-se a uma recuperação mais rápida (HR: 4,28; IC95%: 1,95-9,42; $p<0,001$), enquanto que o condicionamento com Bu-Cy associou-se com uma recuperação mais lenta dos neutrófilos (HR: 0,64; IC95%: 0,41-0,99; $P=0,05$) - tabela 19.

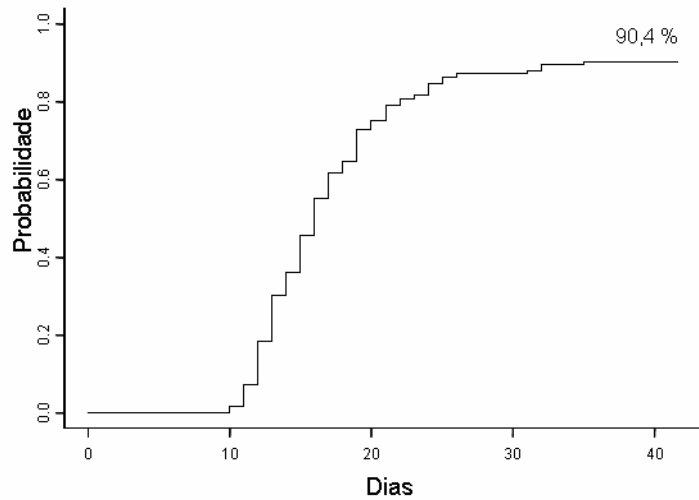


Figura 1: Incidência cumulativa de recuperação de neutrófilos

A mediana para recuperação de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l$ foi de 14 dias, com um mínimo de oito dias e um máximo de 201 dias. A incidência cumulativa de recuperação de plaquetas no D+100 foi de 74,2% (fig. 2). Trinta e um pacientes não apresentaram recuperação de plaquetas até o D+180. A única variável que influenciou a recuperação de plaquetas em análise univariada foi a idade do paciente no momento do transplante, sendo a recuperação mais rápida para o grupo com mais de 18 anos ($p=0,05$). Na análise multivariada, nenhuma variável influenciou significativamente a recuperação das plaquetas.

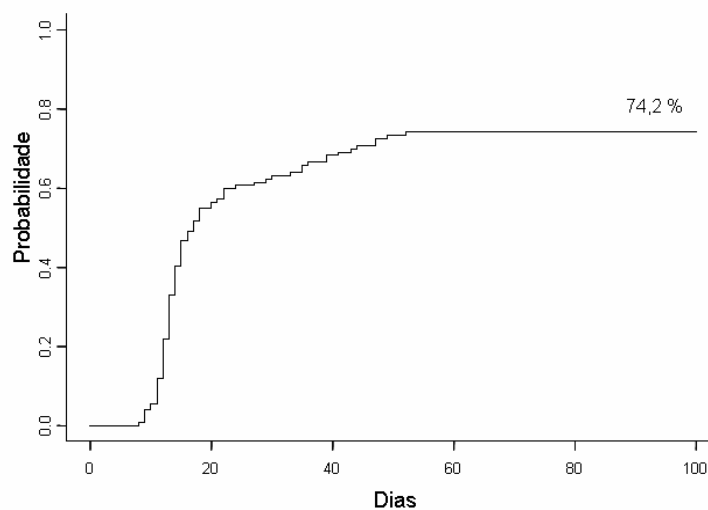


Figura 2: Incidência cumulativa da recuperação de plaquetas

5.2.2. Doença do enxerto contra o hospedeiro aguda

Sessenta pacientes apresentaram quadro de DECH aguda de graus I-IV. A incidência cumulativa foi de 47,2% no D+100. Na análise univariada, observou-se maior incidência de DECH aguda I-IV em pacientes que receberam CTP em comparação à infusão de medula óssea ($p=0,008$), bem como naqueles com doador do sexo masculino ($p=0,05$). Em análise multivariada, apenas o tipo de enxerto utilizado continuou apresentando impacto significativo na DECH aguda, sendo novamente o uso de CTP relacionado com maior incidência de DECH (HR: 3,83; IC95%: 1,11-13,25; $p=0,03$).

A incidência cumulativa de DECH graus II a IV e graus III e IV no D+100 foi de 35,2% e 23,2%, respectivamente (fig. 3 e 4). Para a DECH aguda graus II a IV, a única variável que influenciou o desfecho na análise univariada foi o regime de condicionamento ($p=0,05$), sendo encontrada menor incidência de DECH nos casos que utilizaram bussulfano associado a ciclofosfamida. Já em relação à DECH aguda graus III e IV, nenhuma variável influenciou sua incidência na análise univariada ou multivariada. Para a DECH aguda graus II a IV, apenas o regime de condicionamento apresentou relevância na análise multivariada, com o uso de bussulfano novamente associado a menor incidência de DECH (HR: 0,52; IC95%: 0,28-0,98; $p=0,04$) – tabela 19.

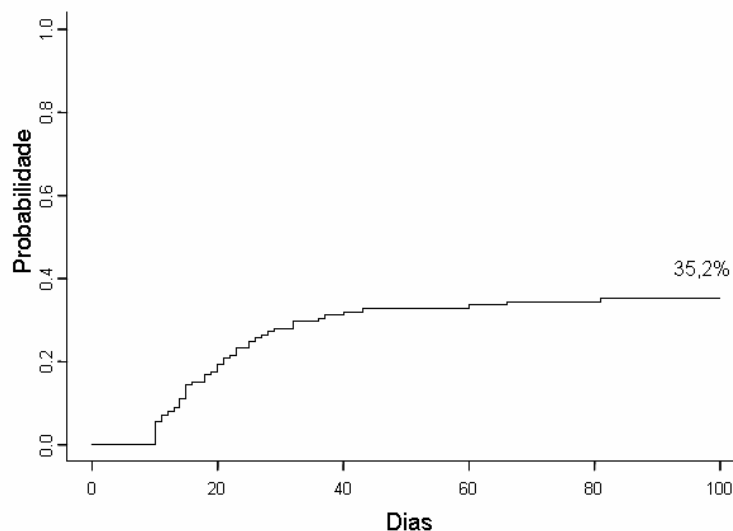


Figura 3: Incidência cumulativa de DECH graus II-IV

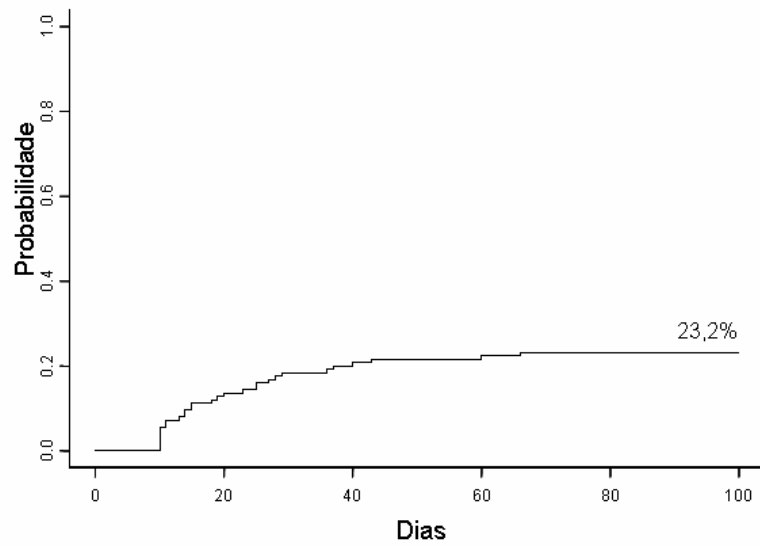


Figura 4: Incidência cumulativa de DECH graus III-IV

5.2.3. Doença do enxerto contra o hospedeiro crônica

Vinte e nove pacientes apresentaram DECH crônica. A incidência cumulativa de DECH crônica em 10 anos foi de 34,5% (Fig. 5). As variáveis que influenciaram a DECH crônica na análise univariada, reduzindo sua incidência, foram: idade do doador menor ou igual a 18 anos ($p=0,05$), utilização de medula óssea ($p=0,02$) e doença avançada no momento do transplante ($p=0,001$). Nenhuma variável influenciou de maneira estatisticamente significativa a incidência de DECH crônica em análise multivariada.

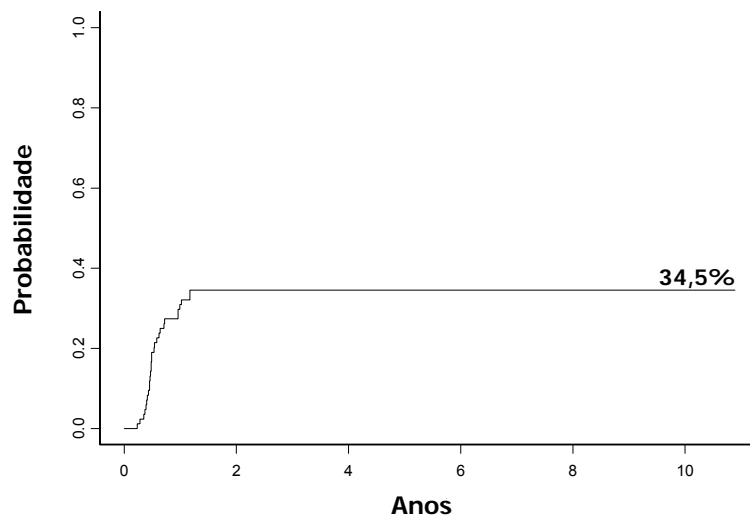


Figura 5: Incidência cumulativa de DECH crônica

5.2.4. Mortalidade relacionada ao transplante

Quarenta e sete pacientes foram a óbito por causas relacionadas ao transplante. A incidência cumulativa de morte relacionada ao transplante em 180 dias e em 365 dias foi de 36% e 37,6%, respectivamente (Fig. 6). A principal causa de morte relacionada ao transplante foi a doença do enxerto contra o hospedeiro aguda (n=16). As seguintes variáveis aumentaram significativamente a incidência de mortalidade relacionada ao transplante em análise univariada: uso de outros esquemas para profilaxia de DECH que não ciclosporina associada ao metotrexato ($p=0,04$) e a idade do receptor maior que 18 anos ($p=0,0005$). Na análise multivariada, apenas idade do receptor ao transplante acima de 18 anos influenciou a mortalidade (HR: 5,13; IC95%: 1,34-19,60; $p=0,02$) – tabela 19.

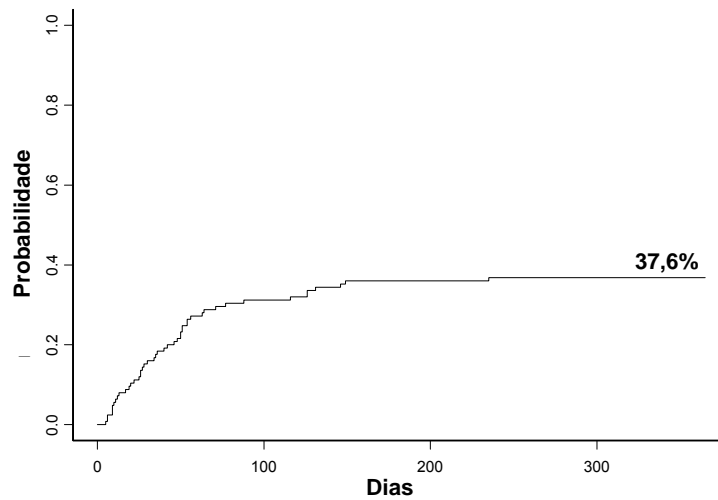


Figura 6: Incidência cumulativa da mortalidade relacionada ao transplante em 365 dias

5.2.5. Recidiva

Quarenta e oito pacientes recidivaram após a realização do transplante, sendo a recidiva apenas em medula óssea em 43 deles. Um paciente apresentou acometimento associado de medula óssea e SNC, e dois apresentaram infiltração do SNC isolada. A mediana de tempo do transplante até a recidiva foi de 128 dias. A incidência cumulativa de recidiva foi de 40,3% em 10 anos (Fig. 7). Foram fatores que aumentaram a incidência de recidiva na análise univariada: idade do doador menor ou igual a 18 anos ($p=0,005$), utilização de medula óssea como fonte de células ($p=0,002$), idade do receptor menor ou igual a 18 anos ($p=0,001$), receptor do sexo masculino ($p=0,05$), leucemia aguda em estágio avançado no momento do transplante ($p=0,001$) e leucemia bifenotípica ($p=0,02$). Em análise multivariada, o sexo masculino do receptor (HR:2,01; IC95%:1,02 – 3,94; $p=0,04$) e a situação clínica da doença ao transplante (HR: 3,15; IC95%: 1,84-5,40; $p<0,001$) influenciaram a recidiva (tabela 19).

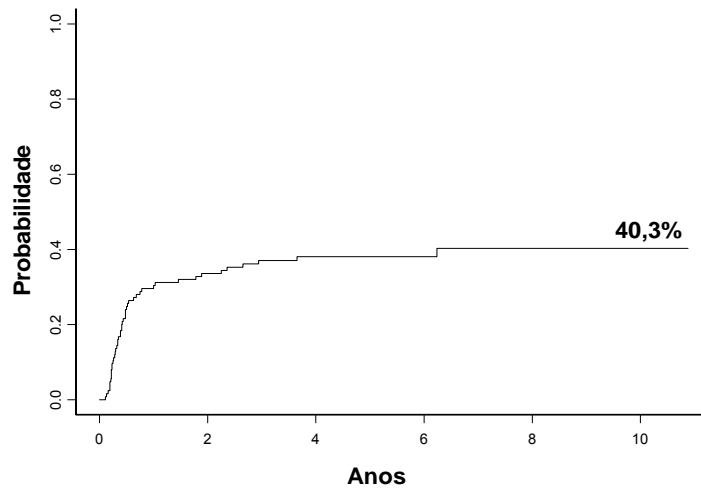


Figura 7: Incidência cumulativa de recidiva em 10 anos

5.2.6. Sobrevida livre de eventos

A sobrevida livre de eventos estimada em dez anos foi de 22,1% (Fig. 8). Leucemia em estágio avançado no momento do transplante e presença de incompatibilidade ABO maior reduziram significativamente a sobrevida livre de eventos na análise univariada ($p=0,0002$ e $p=0,04$, respectivamente).

Na análise multivariada, apenas a situação da leucemia aguda no momento do transplante relacionou-se a uma pior sobrevida livre de eventos (HR: 1,77; IC95%: 1,33-2,34; $p<0,001$) – tabela 19.

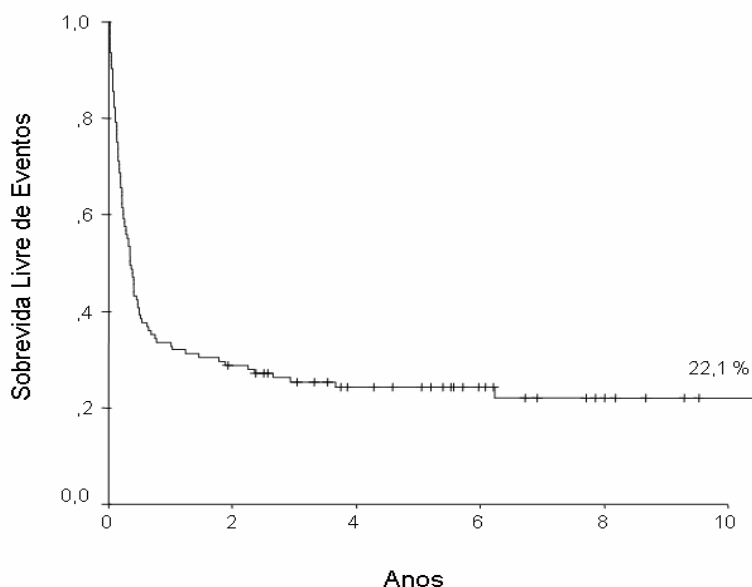


Figura 8: Sobrevida livre de eventos em 10 anos

5.2.7. Sobrevida global

Trinta e três pacientes (26,4%) encontravam-se vivos no dia 31/07/2007. Com um seguimento mediano de 10 anos, a sobrevivida global estimada através do método de Kaplan-Meier foi de 22,9% em 10 anos (Fig. 9). Noventa e dois pacientes evoluíram com óbito, sendo a recidiva a causa do óbito em 45 pacientes e complicações associadas ao transplante a causa dos outros 47 casos.

As seguintes variáveis associaram-se à redução da sobrevivida global na análise univariada: leucemia em estágio avançado no momento do transplante ($p < 0,001$) e incompatibilidade ABO maior ($p = 0,03$). A sobrevivida em dez anos de acordo com a situação clínica no momento do transplante foi: 56,3% para pacientes em primeira remissão; 38% para os pacientes em segunda remissão e 3,7% para o restante (refratários, recidivados ou além da segunda remissão) (Fig. 10).

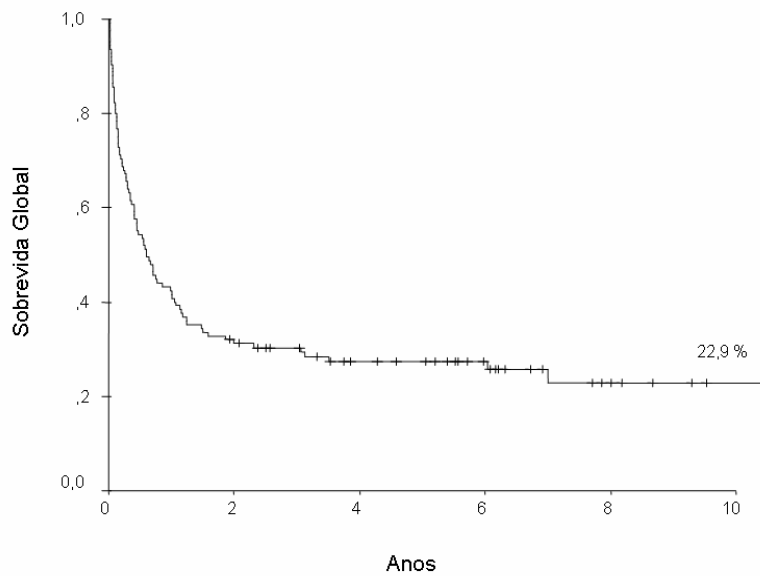


Figura 9: Sobrevida global em 10 anos

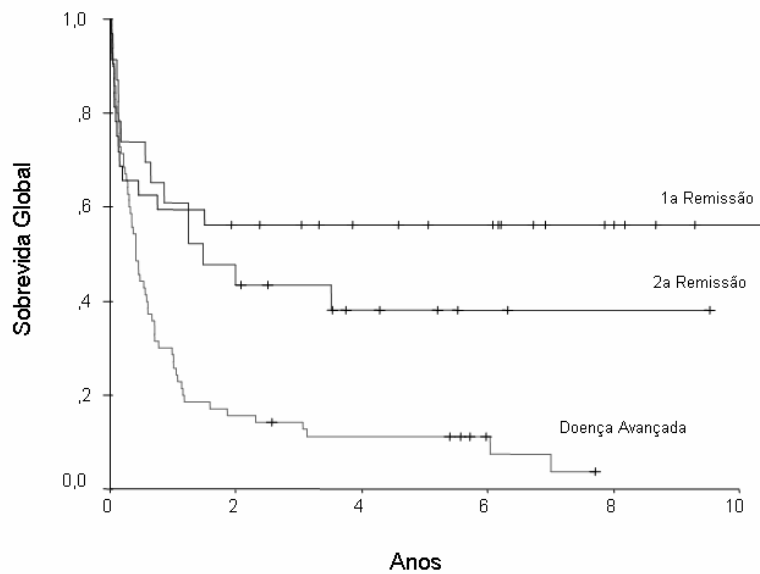


Figura 10: Sobrevida global em 10 anos de acordo com a situação clínica do paciente no momento do transplante

Também na análise multivariada, a situação da leucemia no momento do transplante (HR: 1,91; IC95%: 1,41-2,57; $p < 0,001$) e a presença de incompatibilidade ABO maior (HR: 1,77; IC95%: 1,05-3,01; $p = 0,03$) associaram-se a um maior risco de morte após o transplante. (Tabela 19)

Tabela 18 - Variáveis incluídas em análise multivariada

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

Foram incluídas na análise variáveis com $p \leq 0,20$

BuCy- esquema de condicionamento utilizando bussulfan e ciclofosfamida, CMV- citomegalovírus, DECH- doença do enxerto contra o hospedeiro, TMO- transplante de medula óssea

Tabela 19 - Análise multivariada – desfechos e respectivas variáveis com significância estatística

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

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

6. Discussão

As leucemias agudas estão entre as principais neoplasias hematológicas, destacando-se mais pela alta mortalidade do que pela sua prevalência. Um dos grandes desafios no seu tratamento é evitar a recidiva da doença. Com esse objetivo, pacientes com leucemias agudas têm sido encaminhados cada vez mais para transplante alogênico, sendo hoje a principal indicação para sua realização. [125, 174] O Hospital das Clínicas da UFMG é um centro de referência no tratamento das leucemias agudas no estado de Minas Gerais, e é o único hospital do estado que realiza transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas pelo Sistema Único de Saúde.

Existem poucos estudos brasileiros relatando a evolução dos pacientes com leucemia aguda submetidos a TACTH. A grande maioria dos dados disponíveis na literatura atualmente provém de países desenvolvidos. Pode-se supor que os resultados em nosso meio sejam piores, em virtude das condições sócio-econômicas desfavoráveis de uma grande parte da nossa população e da menor disponibilidade de recursos para investimento nessa área em relação aos países desenvolvidos. Além disso, a relativa escassez de leitos é um dos motivos de atraso para sua realização em nosso país.

O objetivo deste estudo foi contribuir para se conhecer o perfil do paciente que é encaminhado para o serviço de Transplante de Medula Óssea do HC-UFMG e sua evolução após o procedimento, comparando os dados encontrados com os publicados em literatura internacional e com os dados brasileiros disponíveis. Esse conhecimento permite o desenvolvimento de estratégias para melhorar a qualidade do atendimento, através da identificação dos potenciais fatores prognósticos locais. É importante identificar quais pacientes se beneficiam dessa modalidade terapêutica e aqueles que não apresentam real potencial curativo, para os quais outras abordagens deveriam ser tentadas.

Com objetivo citado acima, foi realizado uma coorte com 125 pacientes portadores de leucemia aguda submetidos a TACTH no Hospital das Clínicas da UFMG no período de julho de 1995 a dezembro de 2005.

A mediana de idade e o sexo dos pacientes, bem como a maioria das características da leucemia (subtipo FAB na LMA, imunofenótipo na LLA, porcentagem de leucemias secundárias) foram semelhantes às descritas na literatura. [6, 8, 115-117, 159, 161] A sorologia para CMV foi positiva em um maior número de receptores em relação ao dados da literatura internacional (83,2% de positividade no presente estudo versus 53,9% em análise de dados do EBMT). [175]

Aproximadamente metade dos pacientes não apresentava cariótipo de medula óssea disponível, provavelmente pela impossibilidade de realizá-lo no serviço em que foi diagnosticada a leucemia. A indicação da realização do TACTH, principalmente para pacientes em primeira remissão, apóia-se em fatores prognósticos, dos quais o cariótipo de medula é o mais importante. [8, 10, 25, 26] A falta de acesso a uma informação tão essencial dificulta a decisão do TACTH e possivelmente contribui para que os pacientes sejam encaminhados em estágios de doença mais avançados. Além disso, o cariótipo ao diagnóstico foi normal em 50,8% dos pacientes em que esse dado se encontrava disponível. Na literatura, é descrita uma porcentagem maior de cariótipo alterado tanto na LMA como na LLA. Entre 40% e 50% dos adultos com LMA apresentam alguma anormalidade cromossômica [24, 32, 34], enquanto em crianças a incidência alcança 75%. [24] Para pacientes com LLA, a freqüência de cariótipos anormais é ainda maior (64% a 85% em adultos, e 60 a 69% em crianças). [24] Esse dado pode dificultar a decisão terapêutica em relação ao TACTH principalmente para a LMA, já que os pacientes com cariótipo normal formam um grupo heterogêneo e de evolução variável. [24, 31] Além disso, algumas das técnicas que começaram a ser utilizadas para a melhor estratificação deste subgrupo de pacientes ainda não estão disponíveis em nosso meio. [24, 32]

A situação clínica da leucemia no momento do TACTH se destacou pelo grande número de pacientes transplantados com doença avançada, mesmo para os padrões brasileiros. Estudo realizado por Hamerschlak *et al* analisando dados de 16 centros brasileiros mostrou que, no momento do transplante, 40% dos pacientes com LMA estavam em primeira remissão, 24% em segunda remissão e o restante (36%) com doença em fase avançada. [13] Para os pacientes com LLA, outro estudo que utilizou dados dos mesmos centros mostrou 24% dos pacientes em primeira remissão completa e 45% em segunda remissão. [12] No presente estudo, foram analisados os pacientes com LMA e LLA em conjunto. Considerando-se como portadores de doença avançada os pacientes recidivados, refratários ou além de

segunda RC, 56% dos pacientes transplantados no HC-UFMG encontravam-se nessa situação, sendo que 38,4% deles estavam recidivados no momento do transplante e 14,4% refratários à quimioterapia. Dados de um estudo austríaco realizado com 172 pacientes portadores de LMA transplantados entre 1982 e 2000 mostraram que 45,4% dos pacientes encontravam-se em primeira remissão no momento do TACTH, 16,8% em segunda RC e 37,8% apresentavam doença avançada. [5] Outro estudo, avaliando 182 pacientes com LLA transplantados entre 1990 e 1997 em Seattle, já mostrou um número maior de pacientes com doença avançada: 52% dos pacientes foram transplantados recidivados. A evolução dos pacientes desse trabalho foi semelhante à encontrada em nossa análise, com 21% de sobrevida livre de doença em cinco anos. [6] Porém, esse não é o perfil dos pacientes da maioria dos estudos disponíveis. [93, 102, 176-178] Os estudos descritos na literatura apresentam, de uma maneira geral, um grupo selecionado de pacientes, o que não corresponde ao que é encontrado na prática clínica. Além disso, os pacientes transplantados em países desenvolvidos geralmente são encaminhados mais precocemente e esperam durante menos tempo para submeter-se ao procedimento.

Em relação aos dados do transplante, se destaca o grande número de casos em que se utilizou CTP como fonte de células (86,4% dos transplantes). O uso de CTP tem sido cada vez maior, sendo empregada em 50% a 60% dos transplantes realizados na Europa. [179] No estudo brasileiro já citado, [12] a maioria dos pacientes utilizou medula óssea: para o grupo com LMA, a medula óssea foi utilizada como fonte em 77% dos transplantes e para os pacientes com LLA, em 56% dos casos. [12] Provavelmente, o uso mais freqüente da CPT foi devido ao fato da equipe do HC-UFMG ter adotado precocemente esta fonte baseando-se em estudo preliminar desenvolvido na Universidade de Campinas (UNICAMP). [180] Outra explicação pode ser encontrada no fato de que apenas um quarto dos transplantes foram realizados com doença em primeira remissão. Estudos têm demonstrado benefícios em se utilizar CTP como fonte de células em pacientes com leucemia aguda além da primeira remissão completa. Metanálise incluindo 1111 pacientes de nove estudos mostrou aumento significativo da sobrevida global em cinco anos para pacientes com neoplasias hematológicas em estágios avançados que utilizaram CTP (39% versus 29% para os pacientes que receberam medula óssea, OR:0,64; IC95%:0,46-0,90; $p=0,01$). A sobrevida livre de eventos também foi

significativamente maior nesse grupo de pacientes (OR:0,63; IC95%:0,45-0,87; $p=0,01$). Esse benefício não foi observado para os pacientes com doença em estágio inicial. Quando analisados separadamente pacientes portadores de LMA além de primeira RC que utilizaram CTP como fonte de célula no TACTH, os resultados se confirmaram, com SLE e SG significativamente maiores em relação aos pacientes que receberam medula óssea (OR:0,39; IC95%: 0,21-0,72 e OR:0,45; IC95%: 0,24-0,85, respectivamente). [73] Em outro estudo, Gorin *et al* analisaram dados de 881 pacientes portadores de LMA em primeira RC. Não foi observado nenhum benefício com o uso da CTP nesses pacientes. Por outro lado, a utilização de um enxerto com doses elevadas de células nucleadas resultou em melhor sobrevida. [181] Outros trabalhos confirmaram a melhora da sobrevida utilizando-se um maior número de células nucleadas tanto para pacientes em primeira remissão [182, 183] como para aqueles com doença avançada. [176] No presente estudo, o número de células não foi avaliado separadamente considerando-se o enxerto utilizado (medula óssea ou CPT), pois apenas um número pequeno de pacientes foi transplantado com medula óssea. Na análise realizada, essa variável não influenciou nenhum dos desfechos.

A mediana de recuperação de neutrófilos e plaquetas foi comparável à descrita na literatura, considerando-se o grande número de pacientes que utilizou CTP como fonte de células. Em todos os estudos realizados comparando tipo de enxerto, a recuperação de neutrófilos e plaquetas ocorreu num período de tempo mais curto com CPT em relação à medula óssea. Segundo dados da literatura, a mediana de “pega” de neutrófilos com o uso de medula óssea de doador aparentado varia entre 15 e 23 dias, [5, 73, 93, 94, 177, 178, 182] enquanto a mediana para recuperação hematopoiética de plaquetas (acima de $50 \times 10^9/l$) encontra-se entre 24 e 28 dias. [93, 94, 178, 182] Para pacientes transplantados com CTP, a mediana de recuperação de neutrófilos e plaquetas descrita é de 12 a 19 dias e 17 a 20 dias, respectivamente. [5, 73, 93, 94, 177, 178] Os 11 pacientes que, neste estudo, não apresentaram critérios para recuperação hematopoiética de neutrófilos, foram aqueles que evoluíram para óbito precocemente (cinco a 22 dias pós TACTH).

A fonte de células influenciou a recuperação dos neutrófilos em análise univariada e multivariada. Em análise multivariada observou-se também influência do condicionamento, com recuperação de neutrófilos mais lenta no grupo que utilizou bussulfano e ciclofosfamida. Poucos trabalhos mostraram impacto do tipo de

condicionamento mieloablativo utilizado na recuperação hematopoiética, mas habitualmente são analisados esquemas com bussulfano versus TBI. Estudo realizado por Rocha *et al* analisou pacientes com LMA comparando condicionamentos com ciclofosfamida e bussulfano, ciclofosfamida e TBI, ou outros esquemas. Em análise multivariada, foi encontrada recuperação hematopoiética mais rápida para os pacientes que não utilizaram TBI. [182] Treze pacientes incluídos no presente estudo utilizaram condicionamento com intensidade reduzida, o que poderia justificar uma recuperação hematopoiética mais rápida. Dois trabalhos realizados comparando o transplante convencional ao uso do condicionamento não-mieloablativo em pacientes portadores de mielodisplasia e LMA apresentaram resultados diferentes. O primeiro, realizado por Martino *et al*, mostrou recuperação de neutrófilos e plaquetas significativamente mais rápida com o condicionamento não-mieloablativo ($p= 0,001$ e $p<0,001$, respectivamente), [184] enquanto no outro artigo o tempo para a “pega” foi o mesmo, mas a duração da neutropenia foi menor no grupo transplantado com condicionamento de intensidade reduzida. [185] Estudos não comparativos, nos quais todos os pacientes submeteram-se a condicionamento com intensidade reduzida, mostraram um tempo menor para recuperação hematopoiética de neutrófilos (entre 13 e 14 dias) [186-189] em relação ao tempo necessário para “pega” com o uso do condicionamento tradicional citado na literatura.

Curiosamente, o uso de CTP não apresentou impacto na recuperação das plaquetas. Todos os estudos descritos na literatura comparando a utilização de CTP e medula óssea, demonstraram recuperação de plaquetas mais rápida com o uso da CTP. [73, 93, 94, 177, 178] Como poucos pacientes foram transplantados com medula óssea no presente estudo, a análise estatística pode ter ficado prejudicada. Além disso, aproximadamente um terço dos pacientes evoluiu com óbito nos primeiros 180 dias após transplante, fato que também pode ter contribuído para um viés no estudo.

A incidência de DECH aguda encontra-se entre 35% e 59% em pacientes submetidos a TACTH com doador aparentado segundo dados internacionais e nacionais. [5, 12, 93, 178] Os nossos dados foram compatíveis com o descrito, sendo encontrada incidência cumulativa de DECH igual a 47,2% no D+100. Há controvérsias na literatura a respeito da influência da fonte de células no desenvolvimento da DECH aguda. A maioria dos trabalhos não encontrou

correlação, mas em estudo realizado por Schmitz *et al* a incidência de DECH aguda foi maior com a utilização da CTP. (OR:1,74; IC95%: 1,12-2,69; p=0,013). [94] Além disso, duas metanálises realizadas com um grande número de pacientes mostraram impacto da fonte de células na incidência da DECH aguda. A primeira metanálise, publicada em 2001, foi realizada a partir de 15 estudos incluindo 2030 pacientes. Foi demonstrado impacto com o uso da CTP na DECH graus II a IV (RR:1,16; IC95%:1,04-1,28; p=0,006), mas não nos graus III e IV (RR:0,99; IC95%:0,79-1,24) [95] Outra meta-análise foi publicada em 2005 e incluiu 1111 pacientes de nove estudos, mostrando maior incidência de DECH graus III e IV com o uso da CTP (OR:1,39; IC95%:1,03-1,88; p=0,03). [73] No presente estudo, a fonte de células só influenciou a DECH aguda graus I a IV, sem aumentar a incidência das formas mais graves.

Condicionamento utilizando bussulfano associado à ciclofosfamida foi o outro fator associado à incidência de DECH aguda em análise multivariada, contribuindo para sua redução. Na maioria dos estudos não é relatado impacto do regime de condicionamento na incidência da DECH aguda. [86,90,183] Alguns trabalhos nos quais os pacientes receberam TBI no condicionamento demonstraram maior incidência de DECH para esse grupo em relação aos que utilizaram outros esquemas baseados apenas em quimioterapia, principalmente se doses altas de irradiação foram empregadas. [92, 93] Alguns esquemas de condicionamento apresentam maior risco de desencadear processos inflamatórios, o que favorece o aparecimento da DECH. Pacientes submetidos a esquemas mais intensivos, por exemplo, apresentam maior risco de mucosite e lesão do trato gastrointestinal, o que modifica o meio-ambiente microbiano local, levando à liberação de citocinas. [82] Vinte e seis pacientes que neste estudo não utilizaram o condicionamento padrão Bu-Cy receberam etoposide associado, o que poderia ajudar a explicar a maior incidência de DECH. Porém, uma outra parte dos pacientes recebeu condicionamento não-mieloablativo, o qual se encontra associado a menor incidência de DECH aguda em alguns trabalhos. [184]

Em relação à DECH crônica, encontramos incidência cumulativa de 34,5% em 10 anos. A incidência de DECH crônica oscila entre 30% e 50% na maioria dos estudos, [73, 101, 102, 190] sendo descritas incidências tão altas quanto 76%, dependendo dos fatores de risco presentes no grupo analisado. [191] A fonte de células, como já demonstrado em vários estudos e em duas metanálises, [73, 94, 95,

178] influencia a DECH crônica, com o uso da CTP aumentando sua incidência significativamente. Neste estudo, embora a incidência de DECH crônica no grupo que usou CTP tenha sido maior na análise univariada, isto não foi confirmado em análise multivariada. O pequeno número de pacientes que utilizou medula óssea como fonte de células, a elevada taxa de recidiva e o grande número de óbitos precoces podem justificar tal achado.

Entre os 125 pacientes estudados, 92 evoluíram para o óbito. A incidência cumulativa de óbito por causas relacionadas ao transplante foi de 36% em 180 dias e 37,6% em 10 anos, um pouco maior do que à descrita na literatura (24% a 34% em cinco anos) [5, 6] . A DECH aguda foi a principal causa de mortalidade relacionada ao tratamento. Estudo brasileiro analisando dados de pacientes com LMA mostrou a DECH como quarta causa de óbito, responsável por apenas 7,5% dos casos, aparecendo depois da infecção, recidiva e toxicidade do tratamento. [13] Outros estudos também não apontaram a DECH como principal causa de óbito. [5, 6] Deve-se ressaltar que neste trabalho a DECH aguda foi considerada como causa de óbito mesmo que o evento final tenha sido uma complicação infecciosa. As formas mais graves da DECH aguda (graus III e IV) foram encontradas numa parcela significativa de pacientes (23,2% no presente estudo versus 10% no mesmo estudo brasileiro citado acima) [12]. Outros estudos relataram a incidência da DECH grave entre 6% e 19% dos pacientes avaliados. [5, 73, 93, 178, 182] Um número maior de pacientes com DECH aguda graus III e IV pode ser justificado pela utilização muito freqüente da CTP como fonte de células neste estudo, mas a análise realizada falhou em mostrar essa relação. Além disso, o fato do estudo ser retrospectivo também deve ser considerado, podendo ter dificultado a correta classificação da DECH aguda.

Receptores mais jovens evoluem melhor após o TACTH segundo a grande maioria dos estudos. [5, 93, 115, 182] Em nosso trabalho foi constatada maior mortalidade para os pacientes acima de 18 anos. Pacientes mais jovens geralmente apresentam melhor *performance status*, menos comorbidades e uma maior possibilidade de evoluírem bem após eventos como processos infecciosos, apresentando geralmente menor mortalidade relacionada ao transplante. [60, 115, 117]

A recidiva tem sido o principal problema no tratamento das leucemias agudas a longo prazo, sendo apontada como uma das mais importantes causas de óbito após TACTH pela maioria dos autores, apresentando impacto semelhante na

sobrevida ao da mortalidade relacionada ao procedimento. [6, 12, 182] Trabalhos demonstraram que, com o passar dos anos, houve melhora dos cuidados suportivos com conseqüente redução da mortalidade relacionada ao transplante. No entanto, as taxas de recidivas se mantiveram ao longo do tempo. [5, 6] Neste estudo, 48 pacientes recidivaram após o TACTH. Entre eles, 45 evoluíram para óbito. A incidência cumulativa de recidiva em 10 anos foi de 40,3%.

A evolução do paciente que recidiva após o TACTH é ruim, com poucas chances de sobrevida a longo prazo. A realização de um segundo TACTH pode ser benéfica em alguns casos, principalmente se ocorreu remissão prolongada após o primeiro transplante e para pacientes que conseguiram alcançar nova RC. [192] Em nossa análise, a incidência de recidiva aumentou significativamente em pacientes transplantados com leucemia avançada e em receptores do sexo masculino. A situação clínica da doença no momento do transplante já foi demonstrada por vários autores ser o fator de risco mais importante para recidiva. [5, 6, 93, 176] Por outro lado, o aumento da recidiva em pacientes do sexo masculino não é relatado na literatura.

A sobrevida livre de eventos e a sobrevida global foram muito semelhantes neste estudo, pois apenas três pacientes recidivados não evoluíram para o óbito. Esses dois desfechos foram inferiores aos encontrados na literatura internacional e coincidem com os dados apresentados em alguns estudos brasileiros. [166, 193] Encontramos 22,9% de sobrevida global em 10 anos e 22,1% de sobrevida livre de eventos. Na maioria dos estudos internacionais, a sobrevida global varia entre 40% e 55% quando são transplantados pacientes em fases diferentes de doença. [5, 93, 96] Porém, em estudo realizado com população mais semelhante à nossa, ou seja, com um grande número de pacientes transplantados com doença avançada, a sobrevida global encontrada foi de 21%. [6] A menor sobrevida encontrada no presente estudo está relacionada ao fato do transplante ter sido realizado com doença avançada em mais da metade dos casos.

A situação clínica da doença no momento do TACTH influenciou significativamente a sobrevida global e a sobrevida livre de eventos em análise univariada e multivariada. Considerando-se a sobrevida de acordo com a fase da leucemia, os pacientes transplantados em primeira remissão completa evoluíram conforme os dados apresentados em outros trabalhos: sobrevida global de 56,3% para pacientes em primeira remissão em nosso estudo versus 46% a 59% em

relatos da literatura. [5, 112, 114, 115, 182] Em relação ao pacientes em segunda remissão no momento do TACTH, a sobrevida global encontrada (38%) também foi semelhante à descrita na literatura (32% a 36%). [5, 133] Os pacientes com doença avançada apresentaram sobrevida global muito ruim (3,7%). Para esse grupo, alguns trabalhos relatam sobrevida global semelhante (menor que 10% para pacientes com LLA transplantados após falha de indução, LLA/LMA em primeira recidiva refratária ou pacientes com LMA/LLA além de segunda RC, segundo estudo de Greinix *et al*). [137] Outro trabalho com 609 pacientes com LLA avaliados após recidiva mostrou sobrevida global de 23% em cinco anos após TACTH. A sobrevida global para os pacientes submetidos apenas a quimioterapia foi de apenas 4%. [158] A heterogeneidade dos pacientes incluídos em diferentes estudos dificulta a sua comparação.

Breems *et al* publicaram um estudo descrevendo um índice prognóstico para pacientes com LMA em primeira recidiva. Foram avaliados 540 pacientes após primeira recidiva, sendo escolhidos para compor o índice as variáveis que se mostraram significativas em relação à sobrevida global em análise multivariada. Foram elas: tempo entre primeira remissão completa e recidiva, citogenética ao diagnóstico, idade do paciente à recidiva, realização de transplante prévio. Através de pontuação para essas variáveis, foram criados três grupos. O grupo considerado de bom prognóstico apresentou sobrevida global em cinco anos de 46%, enquanto os pacientes classificados como de prognóstico ruim apresentaram apenas 4% de sobrevida. [135] Este score é de difícil aplicação no presente estudo, pois muitos pacientes não apresentavam citogenética ao diagnóstico, e nenhum paciente havia sido submetido a transplante prévio.

A outra variável com impacto na sobrevida em nosso estudo foi o grupo sangüíneo. Na maioria das publicações, a incompatibilidade maior do grupo sangüíneo ABO não aparece como fator importante na evolução pós TACTH, mas alguns estudos apontam para uma pior evolução em pacientes com incompatibilidade bidirecional. Estudo publicado por Seebach *et al* analisou dados de 3103 pacientes, metade deles portadores de leucemia aguda e o restante com leucemia mielóide crônica. Foi demonstrada maior incidência das formas graves de DECH aguda para pacientes apresentando grupo sangüíneo ABO incompatível bidirecionalmente. Outro dado demonstrado pelo estudo foi uma recuperação um pouco mais lenta (porém significativa) dos neutrófilos em pacientes apresentando

incompatibilidade maior do sistema ABO em relação àqueles com outras incompatibilidades ou com o mesmo grupo sanguíneo ($p < 0,0001$). Nenhum desses achados resultou em piora de sobrevida. [194] Outro estudo confirmou esses achados, sendo também demonstrada recuperação de neutrófilos mais lenta nos pacientes com incompatibilidade do sistema ABO, mas sem repercussão na sobrevida. [195] Trabalho de Goldman *et al* analisando 153 pacientes com mielodisplasia e leucemias aguda e crônica, mostrou pior sobrevida apenas para os cinco pacientes apresentando incompatibilidade ABO bidirecional. Porém, os autores argumentaram que houve um viés na avaliação, já que esses pacientes possuíam outros fatores de prognóstico ruim como idade mais avançada e transplante com doador não aparentado. A conclusão do estudo é que o grupo sanguíneo ABO não desempenha papel importante no TACTH HLA-compatível. [196] Entretanto, trabalho realizado com 40 pacientes submetidos a TACTH não-mieloablativo, encontrou maior taxa de recidiva e mortalidade relacionada ao transplante nos pacientes apresentando incompatibilidade no grupo sanguíneo ABO. Esse grupo de pacientes também apresentou um maior número de hospitalizações nos 100 primeiros dias pós-transplante. [197] Outros estudos com TACTH utilizando condicionamento mieloablativo encontraram aumento da mortalidade nos pacientes apresentando incompatibilidade bidirecional, mas sem piora da sobrevida para aqueles com incompatibilidade ABO maior ou menor. [198] [199] Um outro trabalho ainda, relatou pior sobrevida tanto para pacientes com incompatibilidade menor quanto bidirecional. [200]

A coleta dos dados no presente estudo foi prejudicada por falta de informações ou informações incompletas de dados de alguns pacientes, por se tratar de um trabalho retrospectivo. A principal dificuldade foi a obtenção de algumas informações do diagnóstico de pacientes encaminhados de outros serviços de hematologia. A indisponibilidade desses dados impediu algumas análises importantes, como o impacto da citogenética da medula óssea ao diagnóstico na sobrevida dos pacientes pós-TACTH. Porém, em estudos brasileiros [12, 193, 201], e mesmo em alguns estudos internacionais [115,117,121,178], o cariótipo de medula óssea ao diagnóstico também não encontrava-se disponível para uma parcela significativa dos pacientes.

Através da análise dos dados apresentada, podemos concluir que o TACTH é um procedimento factível em nosso meio. Duas abordagens podem ser realizadas na tentativa de melhorar nossos resultados. A primeira delas seria selecionar melhor os pacientes com doença avançada que são encaminhados para transplante. Possivelmente, um subgrupo desses pacientes não se beneficia do procedimento por apresentar fatores de prognóstico muito ruins, devendo ser submetidos a outros esquemas de tratamento. Para definirmos qual grupo de pacientes com doença avançada não é candidato ao TACTH, precisamos estudar melhor essa população. Outro dado observado é a maior mortalidade relacionada ao procedimento em nosso serviço, sendo a DECH aguda responsável por um terço desses óbitos. Nesse sentido, pode-se tentar modificar a profilaxia da DECH nos grupos de maior risco como pacientes com idade mais avançada, além de avaliar melhor o uso de CTP como fonte de células, e estudar o emprego de outros condicionamentos.

A revisão da casuística do programa de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas permite identificar dificuldades específicas de cada serviço, propiciando assim intervenções no sentido de melhorar a qualidade do atendimento.

7. Conclusões

1 – A recuperação hematopoiética de neutrófilos e plaquetas ocorreu dentro do tempo esperado, chamando a atenção o fato da recuperação de plaquetas não ter apresentado relação com a fonte de células empregada.

2 – A DECH aguda apresentou incidência semelhante à da literatura, porém com maior proporção das formas graves (graus III e IV). Provavelmente por esse motivo, se destacou como a principal causa de mortalidade relacionada ao procedimento. A DECH crônica foi menos freqüente do que se poderia esperar pelas características da população.

3 – A taxa de recidiva foi maior do que a descrita na literatura, mas foi a esperada pelo perfil da população transplantada (mais de metade dos pacientes com doença avançada).

4 – Os resultados obtidos, avaliados através da sobrevida global e sobrevida livre de eventos, foram inferiores aos relatados na literatura, mas se classificarmos os pacientes pelo estágio clínico da doença, aqueles em primeira e segunda remissão completa apresentaram sobrevida global semelhante aos dados descritos.

5 – Os fatores que apresentaram maior impacto na evolução dos pacientes com leucemia aguda transplantados no HC-UFMG foram a situação da doença no momento do transplante e a DECH aguda, sendo esta última provavelmente responsável pela mortalidade precoce tão elevada encontrada nesse estudo.

Referências

1. JAMES, Arthur G.; SOLOVE, Richard J. Hematopoietic stem-cell transplantation. *The New England Journal of Medicine*, v.354, n.17, p. 1813-1826, Apr. 2006.
2. RIDDELL, Stanley R. *et al.* The graft versus leukemia response after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Reviews*, v.17, n.3, p. 153-162, Sept. 2003.
3. CORNELISSEN, Jan J.; LOWENBERG, Bob. Role of allogeneic stem cell transplantation in current treatment of acute myeloid leukemia. *Hematology*, v.2005, p. 151-155, Dec. 2005.
4. DAVIES, Stella M.; ROWE, Jacob M.; APPELBAUM, Frederick R. Indications for hematopoietic cell transplantation in acute leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.14, n.1, p. 154-164, Jan. 2008.
5. GREINIX, Hildegard T. *et al.* Factors affecting long-term outcome after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for acute myelogenous leukaemia: a retrospective study of 172 adult patients reported to the Austrian Stem Cell Transplantation Registry. *British Journal of Haematology*, v.117, n.4, p. 914-923, Sept. 2002.
6. DONEY, Kristine *et al.* Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, v.9, n.7, p. 472-481, July 2003.
7. HIGMAN, Megan A; VOGELSANG, Georgia B. Chronic graft versus host disease. *British Journal of Haematology*, v.125, n.4, p. 435-454, May 2004.
8. FERRANT, A. *et al.* Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European group for blood and marrow transplantation study. *Blood*, v.90, n.8, p. 2931-2938, Oct. 1997.
9. CHALANDON, Yves *et al.* B.M. Influence of Cytogenetic abnormalities on outcome after allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.8, n.8, p. 435-443, Aug. 2002.

10. MOORMAN, Anthony V *et al.* Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of Cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALL XII/ Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood*, v.109, n.8, p. 3189-3197, Apr. 2007.
11. LEE, Seok *et al.* Influence of karyotype on outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adults with precursor B-lineage acute lymphoblastic leukemia in first or second remission. *British Journal of Haematology*, v. 117, n.1, p. 109-118, Apr. 2002.
12. SOUZA, Cármino A. *et al.* Experiência Brasileira com o transplante de medula óssea em leucemias agudas. In: SIMPÓSIO ÍTALO-BRASILEIRO EM ONCO-HEMATOLOGIA E TRANSPLANTE DE MÉDULA ÓSSEA, 6., 2007, São Paulo. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 1. Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007, p. 28-32.
13. HAMERSCHLAK, Nelson *et al.* Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea: a experiência brasileira. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v. 28, n.1, p. 11-18, jan./mar. 2006.
14. ESTEY, Elihu; DOHNER, Hartmut. Acute myeloid leukemia. *The Lancet*, v.368, n. 9550, p. 1894-1907, Nov. 2006.
15. DESCHLER, Barbara; LUBBERT, Michael. Acute myeloid leukemia: epidemiology and etiology. *Cancer*, v.107, n.9, p. 2099-2107, Nov. 2006.
16. BROWMAN, George P; NEAME, Peter B; SOAMBOONSRUP, Pranit. The contribution of Cytochemistry and Immunophenotyping to the reproducibility of the FAB Classification in acute leukemia. *Blood*, v.68, n.4, p. 900-905, Oct. 1986.
17. ESPARZA, Samuel; SAKAMOTO, Kathleen. Topics in pediatric leukemia: acute lymphoblastic leukemia. *Medscape General Medicine*, v.7, n.1, p. 23, Mar. 2005.
18. CHENG, Jerry; SAKAMOTO, Kathleen M. Topics in pediatric leukemia: acute myeloid leukemia. *Medscape General Medicine*, v.7, n.1, p. 20, Mar. 2005.

19. HAFERLACH, Torsten *et al.* Diagnostic pathways in acute leukemias: a proposal for a multimodal approach. *Annals of Hematology*, v. 86, n.5, p. 311-327, May 2007.
20. BELSON, Martin; KINGSLEY, Beverly; HOLMES, Adrienne. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environmental Health Perspectives*, v.115, n.1, p. 138-145, Jan. 2007.
21. BENNETT, J. M. *et al.* Proposals for the classification of the acute leukemias: French-American-British (FAB) co-operative group. *British Journal of Haematology*, v.33, n.4, p. 451-458, Aug. 1976.
22. BENNETT, J. M. *et al.* Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): A report of the French-American-British Cooperative Group. *Annals of Internal Medicine*, v.103, n.3, p. 460-462, Sep. 1985.
23. VARDIMAN, James W; HARRIS, Nancy Lee; BRUNNING, Richard D. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood*, v.100, n.7, p. 2292-2302, Oct. 2002.
24. MROZECK, Krzysztof; HEEREMA, Nyla A; BLOOMFIELD, Clara D. Cytogenetics in acute leukemia. *Blood Reviews*, v.18, n.2, p. 115-136, June 2004.
25. SLOVAK, Marilyn *et al.* Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study. *Blood*, v.96, n.13, p. 4075-4083, Dec. 2000.
26. GRIMWADE, David *et al.* The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood*, v.92, n.7, p. 2322-2333, Oct. 1998.
27. MENG-ER, Huang *et al.* Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood*, v.72, n.2, p. 567-572, Aug. 1988.
28. SANZ, Miguel A. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology*, v.2006, p. 147-155, Dec. 2006.

29. BYRD, JOHN C. *et al.* Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *Journal of Clinical Oncology*, v. 17, n. 12, p. 3767-3775, Dec. 1999.
30. BIENZ, Marianne *et al.* Risk assessment in patients with acute myeloid leukemia and a normal karyotype. *Clinical Cancer Research*, v.11, n.4, p. 1416-1424, Feb.2005.
31. AVIVI, Irit; ROWE, Jacob M. Prognostic factors in acute myeloid leukemia. *Current Opinion in Hematology*, v.12, n.1, p. 62-67, Jan. 2005.
32. MROZEK, Krzysztof *et al.* Clinical relevance of mutations and gene-expression changes in adult acute myeloid leukemia with normal cytogenetics: are we ready for a prognostically prioritized molecular classification? *Blood*, v.109, n.2, p. 431-448, Jan. 2007.
33. STONE, Richard M.; O'DONEL, Margaret R., SEKERES, Mikkael A. Acute myeloid leukemia. *Hematology*, v.2004, p. 98-132, Dec. 2004.
34. MROZEK, Krzysztof; BLOOMFIELD, Clara D. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *Hematology*, v.2006, p. 169-177, Dec. 2006.
35. STOCK, Wendy. Controversies in treatment of AML: case-based discussion. *Hematology*, v.2006, p. 185-191, Dec. 2006.
36. PELLOSO, Luís Arthur Flores *et al.* Cariótipo em leucemia mielóide aguda: importância e tipo de alteração em 30 pacientes ao diagnóstico. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 49, n.2, p. 150-155, jun. 2003.
37. LEITH, Catherine P. *et al.* Acute myeloid leukemia in the elderly: assessment of multidrug resistance (MDR1) and Cytogenetics distinguishes biologic subgroups with remarkably distinct responses to standard chemotherapy: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*, v.89, n.9, p. 3323-3329, May 1997.
38. NGUYEN, Stéphanie *et al.* A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood*, v.99, n.10, p. 3517-3523, May 2002.

39. TAVERNIER, Emmanuelle *et al.* Salvage therapy in refractory acute myeloid leukemia: prediction of outcome based on analysis of prognostic factors. *Leukemia Research*, v. 27, n.3, p. 205-214, Mar. 2003.
40. LARSON, R. Is secondary leukemia an independent poor prognostic factor in acute myeloid leukemia? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v. 20, n.1, p. 29-37, Mar. 2007.
41. BYRD, John C *et al.* Extramedullary leukemia adversely affects hematologic complete remission rate and overall survival in patients with t(8;21) (q22;q22): results from Cancer and Leukemia Group B 8461. *Journal of Clinical Oncology*, v.15, n. 2, p. 466-475, Feb. 1997.
42. BAER, Maria R *et al.* Expression of the neural cell adhesion molecule CD 56 is associated with short remission duration and survival in acute myeloid leukemia with t(8;21)(q22;q22). *Blood*, v.90, n.4, p. 1643-1648, Aug.1997.
43. GRIFFIN, James D. *et al.* Use of surface marker analysis to predict outcome of adult acute myeloblastic leukemia. *Blood*, v. 68, n.6, p. 1232-1241, Dec. 1986.
44. BOEKHORST, Peter A. W. *et al.* Predominance of functional multidrug resistance (MDR-1) phenotype in CD34+ acute myeloid leukemia cells. *Blood*, v. 82, n.10, p. 3157-3162, Nov. 1993.
45. ESTEY, E. Prognostic factors in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*, v.15, n.4 , p. 670-672, Apr. 2001.
46. CHESON, Bruce D. *et al.* Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, standardization of response criteria, treatment outcomes, and reporting standards for therapeutic trials in acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, n.24, p. 4642-4649, Dec. 2003.
47. TALLMAN, Martin S.; GILLILAND, D. Gary; ROWE, Jacob M. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*, v.106, n.4, p. 1154-1163, Aug. 2005.
48. BERMAN, Ellin *et al.* Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside with daunorubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood*, v.77, n.8, p. 1666-1674, Apr. 1991.

49. BISHOP, James F. *et al.* Etoposide in acute nonlymphocytic leukemia. *Blood*, v. 75, n.1, p. 27-32, Jan. 1990.
50. ESTEY, Eliuh H. *et al.* Comparison of idarrubicina + ara-C, fludarabine+ara C, and topotecan+ara C-based regimens in treatment of newly diagnosed acute myeloid leukemia, refractory anemia with excess blasts in transformation, or refractory anemia with excess blasts. *Blood*, v. 98, n.13, p. 3575-3583, Dec. 2001.
51. WEICK, James K. *et al.* A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previous untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, v.88, n.8, p. 2841-2851, Oct.1996.
52. LIST, Alan F. *et al.* Benefit of cyclosporine modulation of drug resistance in patients with poor-risk acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*, v.98, n.12, p. 3212-3220, Dec. 2001.
53. BLOOMFIELD, Clara D. *et al.* Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by Cytogenetic subtype. *Cancer Research*, v.58, n.18, p. 4173-4179, Sep. 1998.
54. ADÈS, Lionel *et al.* Treatment of newly diagnosed acute promyelo-cytic leukemia (APL): a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. *Blood*, v.111, n.3, p. 1078-1084, Feb. 2008.
55. SANZ, Miguel A. *et al.* Risk-adapted treatment of acute promyelocytic leukemia with all-trans-retinoic acid and anthracycline monochemotherapy: a multicenter study by the PETHEMA group. *Blood*, v.103, n.4, p. 1237-1243, Feb. 2004
56. GÖKBUGET, Nicola, HOELZER, Dieter. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, v.2006, p. 133-141, Dec. 2006.
57. SALLAN, Stephen E. Myths and lessons from the adult/ pediatric interface in acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, v.2006, p. 128-131, Dec. 2006.

58. CHESSELLS, J. M. *et al.* The impact of age on outcome in lymphoblastic leukaemia; MRC UKALL X and XA compared: a report from the MRC Paediatric and Adult Working Parties. *Leukemia*, v.12, n.4, p. 463-473, Apr. 1998.
59. THOMAS, Xavier *et al.* Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 20, p. 4075-4086, Oct. 2004.
60. GOLDSTONE, Anthony H. *et al.* In Adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplant in first complete remission (CR) and an autologous transplant is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ ECOG E2993). *Blood*, v.111,n.4, p.1827-1833, Feb. 2008.
61. BALDUZZI, Adriana *et al.* Chemotherapy versus allogeneic transplantation for very-high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission: comparison by genetic randomization in an international prospective study. *The Lancet*, v.366, n. 9486, p. 635-642, Aug. 2005.
62. ROWE, Jacob M. *et al.* Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: results of more than 1500 patients from the international ALL trial: MCR UKALL XII/ ECOG E2993. *Blood*, v.106, n.12, p. 3760-3767, Dec. 2005.
63. GÖKBUGET, Nicola *et al.* Intensification of induction and consolidation improves only subgroups of adult ALL: Analysis of 1200 patients in GMALL study 05/93 *Blood*, v.98, p. 802a, 2001.
64. OTTMANN, Oliver G.; WASSMANN, Barbara. Treatment of Philadelphia chromosome – positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematology*, v.2005, p. 118-122, Dec. 2005.
65. THOMAS, Deborah A. Philadelphia Chromosome - Positive Acute Lymphocytic Leukemia: A New Era of Challenges. *Hematology*, v. 2007, p. 435-443, Dec. 2007.
66. PUI, Ching-Hon; EVANS, William E. Drug therapy: treatment of acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, v.354, n.2, p. 166-178, Jan. 2006.

67. MORTUZA, Florida Y. *et al.* Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 20, n.4, p. 1094-1104, Feb. 2002.
68. BRAZIEL, Rita M. *et al.* Molecular diagnostics. *Hematology*, v.2003, p. 279-293, Dec. 2003.
69. THOMAS, E. D.; EPSTEIN, R. B. Bone marrow transplantation in acute leukemia. *Cancer Research*, v.25, n. , p. 1521-1524, Oct. 1965.
70. LÈGER, Chantal S.; NEVILL, Thomas J. Hematopoietic stem cell transplantation: a primer for the primary care physician. *Canadian Medical Association Journal*, v. 170, n.10, p. 1569-1577, May. 2004.
71. GRATWOHL, A. *et al.* Indications for haemopoietic precursor cell transplants in Europe. *British Journal of Hematology*, v.92, n.1, p.35- 43, Jan. 1996.
72. TSE, William; LAUGHLIN, Mary J. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. *Haematology*, v.2005, p.377-383, Dec. 2005.
73. STEM CELL TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP. Allogeneic peripheral blood stem-cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: an individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, v. 23, n.22, p. 5074–5087, Aug. 2005.
74. SCHOEMANS, H *et al.* Adult umbilical cord blood transplantation: a comprehensive review. *Bone Marrow Transplantation*, v. 38, n.2, p. 83-93, July 2006.
75. BARKER, Juliet N. *et al.* Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood*, v.105, n.3, p. 1343-1347, Feb. 2005.
76. PETERSDORF, Effie W. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: Histocompatibility. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v. 20, n. 2, p. 155-170, June 2007.

77. GREWAL, Satkiran S. *et al.* Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood*, v.101, n.11, p. 4233-4245, June 2003.
78. GIRALT, Sergio. Reduced-intensity conditioning regimens for hematologic malignancies: what have we learned over the last 10 years? *Hematology*, v.2005, p. 384-389, Dec. 2005.
79. CARRERAS, Enric. Veno-occlusive disease of the liver after hematopoietic cell transplantation. *European Journal of Haematology*, v.64, n.5, p. 281-291, May 2000.
80. APPERLEY, J; CARRERAS, E.; GLUCKMAN, E., GRATWOHL, A.; MASSZI, T. (Ed.). *Bone Marrow Transplantation: EBMT Handbook*. 3 ed. European School of Haematology: Paris, 2004. 374 p.
81. CUTLER, Corey; ANTIN, Joseph H. An overview of hematopoietic stem cell transplantation. *Clinics in Chest Medicine*, v.26, n.4, p. 517-527, Dec. 2005.
82. SUN, Yaping *et al.* Pathophysiology of acute graft-vs-host disease: recent advances. *Transl Res.*, v.150, n.4, p. 197-214, Oct. 2007.
83. HOLLER, Ernest. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: GvHD prevention and treatment. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v.20, n.2, p. 281-294, June 2007.
84. BLAZAR, Bruce R; MURPH, William J. Bone marrow transplantation and approaches to avoid graft-versus-host disease (GVHD). *Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences*, v.360, n. 1461, p.1747-1767, Sep. 2005.
85. KOLLMAN, Craig *et al.* Donor characteristics as risk factors in recipients after transplantation of bone marrow from unrelated donors: the effect of donor age. *Blood*, v. 98, n.7, p. 2043-2051, out. 2001.
86. BROSS, Dean S *et al.* Predictive factors for acute graft-versus-host disease in patients transplanted with HLA-identical bone marrow. *Blood*, v.63, n.6, p. 1265-1270, June 1984.

87. LOREN, Alison W. *et al.* Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA-identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v. 12, n.7, p. 758-769, July 2006.
88. NACHBAUR, David *et al.* Survival after bone marrow transplantation from cytomegalovirus seropositive sibling donors. *The Lancet*, v. 358, n.9288, p. 1157-1159, Oct. 2001.
89. BITTENCOURT, Henrique *et al.* Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood*, v.99, n.8, p. 2726-2733, Apr. 2002.
90. PRZEPIORKA, Donna *et al.* Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*, v.94, n.4, p. 1465-1470, Aug. 1999.
91. AOUDJHANE, M. *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 year 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*, v.19, n.12, p. 2304-2312, Dec. 2005.
92. NASH, Richard A. *et al.* Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood*, v.80, n.7, p. 1838-1845, Oct.1992.
93. RINGDÉN, O. *et al.* Transplantation of peripheral blood stem cells as compared with bone marrow from HLA-Identical siblings in adult patients with acute myeloid leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v. 20, n.24, p. 4655-4664, Dec. 2002.
94. SCHMITZ, Norbert *et al.* Transplantation of mobilized peripheral blood cells to HLA-identical siblings with standard-risk leukemia. *Blood*, v.100, n.3, p.761-767, Aug. 2002.

95. CUTLER, Corey *et al.* Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology*, v.19. n.16, p. 3685-3691, Aug. 2001.
96. VICENT, M. G. *et al.* Matched-pair analysis comparing allogeneic PBPCT and BMT from HLA-identical relatives in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, v.30, n.1, p. 9-13, July 2002.
97. COURIEL, Daniel *et al.* Acute graft-versus-host disease: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Cancer*, v.101, n.9, p. 1936-1946, Nov. 2004.
98. ROWLINGS, Philip A. *et al.* IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *British Journal of Haematology*, v. 97, n.4, p. 855-864, June 1997.
99. DEEG, H. Joachim. How I treat refractory acute GVHD. *Blood*, v.109, n.10, p. 4119-4126, May 2007.
100. WINGARD, John R.; VOGELSANG, Georgia B.; DEEG, H. Joaquim. Stem cell transplantation: supportive care and long-term complications. *Hematology*, v.2002, p. 422-444, Dec. 2002.
101. WAGNER, John L. *et al.* De novo chronic graft-versus-host disease in marrow graft recipients given methotrexate and cyclosporine: risk factors and survival. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.6, n.6, p. 633-639, Dec. 2000.
102. CARLENS S. *et al.* Risk factors for chronic graft-versus-host disease after bone marrow transplantation: a retrospective single centre analysis. *Bone Marrow Transplantation*, n.22, n.8, p. 755-761, Oct.1998.
103. FILIPOVICH, Alexandra H. *et al.* National institutes of health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: diagnosis and staging working group report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.11, n.12, p. 945-955, Dec. 2005.
104. SHULMAN, Howard M. *et al.* Chronic graft-versus-host syndrome in man: a long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients. *The American Journal of Medicine*. v.69, n.2, p. 204-217, Aug.1980.

105. AKPEK Görgün *et al.* Development of a prognosis model for grading chronic graft-versus-host disease. *Blood*, v.97, n.5, p. 1219-1226, Mar. 2001.
106. KOLB, Hans-Jochem *et al.* Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood*, v.103, n.3, p. 767-776, Feb. 2004.
107. BARRET, A. John *et al.* New Developments in allotransplant immunology. *Hematology*, v.2003, p. 350-371, Dec. 2003.
108. ANTIN, Joseph H. Stem cell transplantation: harnessing of graft-versus-malignancy. *Current Opinion in Hematology*, v.10, n.6, p. 440-444, Nov. 2003.
109. MIN, C-K *et al.* Effect of induced GVHD in leukemia patients relapsing after allogeneic bone marrow transplantation: single-center experience of 33 adult patients. *Bone Marrow Transplantation*, v.27, n.9, p. 999-1005, May 2001.
110. LEE, Je-Hwan *et al.* Anti-leukemia effect of graft-versus-host disease on bone marrow and extramedullary relapses in acute leukemia. *Haematologica*, v.90, n.10, p. 1380-1388, Oct. 2005.
111. WHEATLEY, Keith. Current controversies: Which patients with acute myeloid leukemia should receive a bone marrow transplantation? - A statistician's view. *British Journal of Haematology*, v.118, n.2, p. 351-356, Aug. 2002.
112. ZITTOUN, Robert A. *et al.* Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *The New England Journal of Medicine*, v.332, n.4, p. 217-223, Jan. 1995.
113. HAROUSSEAU, Jean-Luc *et al.* Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood*, v. 90, n.8, p. 2978-2986, Oct. 1997.
114. CASSILETH, Peter A. *et al.* Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *The New England Journal of Medicine*, v.339, n.23, p. 1649-1656, Dec. 1998.

115. SUCIU, Stefan *et al.* Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood*, v.102, n.4, p. 1232-1240, Aug. 2003.
116. BURNETT, Alan K. *et al.* The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *British Journal of Haematology*, v.118, n.2, p. 385-400, Aug. 2002.
117. CORNELISSEN, Jan J. *et al.* Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, v.109, n.9, p. 3658-3666, May 2007.
118. WOODS, William G. *et al.* A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*, v.97, n.1, p. 56-62, Jan. 2001.
119. LANGE Beverly J. *et al.* Outcomes in CCG-2961, a children's oncology group phase 3 trial for untreated pediatric acute myeloid leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Blood*, v.111, n.3, p. 1044-1053, Feb. 2008.
120. NATHAN Paul C. *et al.* Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adult with acute myeloid leukemia: A meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 96, n. 1, p. 38-45, Jan. 2004.
121. SCHLENK, Richard F. *et al.* HLA-identical sibling allogeneic transplants versus chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: collaborative study between the German AML Intergroup and CIBMTR. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.14, n.2, p. 187-196, Feb. 2008.
122. SCHLENK, Richard F. *et al.* Individual patient data-based meta-analysis of patients aged 16 to 60 years with core binding factor acute myeloid leukemia: a survey of the German Acute Myeloid Leukemia Intergroup. *Journal of Clinical Oncology*, v.22, n. 18, p. 3741-3750, Sep. 2004.

123. SCHLENK, Richard F. *et al.* Gene mutations as predictive markers for postremission therapy in younger adults with normal karyotype AML. *Blood*, v.108, n.4, p. 4, Nov.2006.
124. MOHTY, M. *et al.* The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia*, v.19, n.6, p. 916-920, May 2005.
125. CIBMTR: Center for International Blood & Marrow Transplant Research. Developed by International Bone Marrow Transplant Registry and the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry (IBMTR/ABMTR) and National Marrow Donor Program (NMDP). Exhibits information about the CIBMTR, its framework, activities etc. Available in: <<http://www.cibmtr.org>>.
126. SIERRA, J *et al.* Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*, v.26, n.4, p. 397-404, Aug. 2000.
127. HEGENBART, Ute *et al.* Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Journal of Clinical Oncology*, v.24, n.3, p. 444-453, Jan. 2006.
128. APPELBAUM, Frederick R. *et al.* Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. *Blood*, v.61, n.5, p. 949-953, May 1983.
129. CLIFT, R. A. *et al.* Allogeneic marrow transplantation during untreated first relapse of acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v.10, p.1723-1729, Nov. 1992.
130. MICHALLET, M. *et al.* Long-term outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced stage acute myeloblastic leukemia: a retrospective study of 379 patients reported to the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). *Bone Marrow Transplantation*, v.26, n.11, p. 1157-1163, Dec. 2000.
131. NEMECEK, E. R. *et al.* Outcome of allogeneic bone marrow transplantation for children with advanced acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, v.34, n.9, p. 799-806, Nov. 2004.

132. CREUTZIG, U. *et al.* Definition of a standard-risk group in children with AML. *British Journal of Haematology*, v.104, n.3, p. 630-639, Mar. 1999.
133. CHANTRY, Andrew D. *et al.* Long-term outcomes of myeloablation and autologous transplantation of relapsed acute myeloid leukemia in second remission: a British Society of Blood and Marrow Transplantation registry study. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.12, n.12, p. 1310-1317, Dec. 2006.
134. WONG, Raymond *et al.* Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.11, n.2, p. 108-114, Feb. 2005.
135. BREEMS, Dimitri A. *et al.* Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Journal of Clinical Oncology*, v.23, n.9, p. 1969-1978, Mar. 2006.
136. SONG, K. W.; LIPTON, J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplantation*, v.36, n.3, p. 183-191, Aug. 2005.
137. GRIGG, Andrew P. *et al.* Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia. *British Journal of Haematology*, v.107, n.2, p. 409-418, Nov. 1999.
138. FUNG, H. C. *et al.* A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of Cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.9, n.12, p. 766-771, Dec. 2003.
139. ESTEVE, Jordi *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation for patients with de novo acute leukemia not in complete response: results of a survey from the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation (EBMT). *Blood*, v.104, n.11, p. 633a, Nov. 2004.
140. SINGHAL, S. *et al.* Allogeneic transplantation from HLA-matched sibling or partially HLA-mismatched related donors for primary refractory acute leukemia. *Bone Marrow Transplantation*, v.29, n.4, p. 291-295, Feb. 2002.

141. GLEIßNER, Beate *et al.* Leading prognostic relevance of the BCR-ABL translocation in adult acute B-lineage lymphoblastic leukemia: a prospective study of the German Multicenter Trial Group and confirmed polymerase chain reaction analysis. *Blood*, v.99, n.5, p. 1536-1543, Mar. 2002.
142. ARICO, Maurizio *et al.* Outcome of treatment in children with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *New England Journal of Medicine*, v.342, n.14, p. 998-1006, Apr. 2000.
143. AVIVI, I.; ROWE, J. M.; GOLDSTONE, A. H. Stem cell transplantation in adult ALL patients. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, v.15, n.4, p. 653-674, Dec. 2002.
144. AVIVI, I.; GOLDSTONE, A. H. Bone marrow transplant in Ph+ ALL patients. *Bone Marrow Transplantation*, v.31, n.8, p. 623-632, Apr. 2003.
145. ROWE, Jacob M.; GOLDSTONE, Anthony H. How I treat acute lymphocytic leukemia in adults. *Blood*, v.110, n.7, p. 2268-2275, Oct. 2007.
146. AVIVI, Irit; ROWE, Jacob M. Acute lymphocytic leukemia: role of hematopoietic stem cell transplantation in current management. *Current Opinion in Hematology*, v.10, n.6, p. 463-468, Nov. 2003.
147. URDEZO, Cornelio *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation versus chemotherapy in high-risk childhood acute lymphoblastic leukaemia in first remission. *British Journal of Haematology*, v.96, n.2, p. 387-394, Feb. 1997.
148. WHEELER, Kate A. *et al.* Bone marrow transplantation versus chemotherapy in the treatment of very high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia in first remission: results from Medical Research Council UKALL X and XI. *Blood*, v.96, n.7, p. 2412-2418, Oct. 2000.
149. RIBERA, Jose-Maria *et al.* Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 trial. *Journal of Clinical Oncology*, v.25, n.1, p. 16-24, Jan 2007.
150. URDEZO, Cornelio *et al.* Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia after the first relapse: curative strategies. *Haematologica*, v.86, n.1, p. 1-7, Jan. 2001.

151. WHELLER, Kate *et al.* Comparison of bone marrow transplant and chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia: the MRC UK ALL Experience. *British Journal of Haematology*, v.101, n.1, p. 94-103, Apr. 1998.
152. HARRISON G. *et al.* Comparison of allogeneic transplant versus chemotherapy for relapsed childhood acute lymphoblastic leukaemia in the MRC UKALL RI trial. *Annals of Oncology*, v.11, n.8, p. 999-1006, Aug. 2000.
153. BLEAKLEY, M. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for childhood relapsed acute lymphoblastic leukemia: comparison of outcome in patients with and without a matched family donor. *Bone Marrow Transplantation*, v.30, n.1, p. 1-7, July 2002.
154. TORRES, A. *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation vs chemotherapy for the treatment of childhood acute lymphoblastic leukaemia in second complete remission (revisited 10 years on). *Bone Marrow Transplantation*, v. 23, n.12, p. 1257-1260, June 1999.
155. SADOWITZ, P. David *et al.* Treatment of late bone marrow relapse in children with acute lymphoblastic leukemia: a pediatric oncology group study. *Blood*, v.81, n.3, p. 602-609, Feb. 2008
156. BÜHRER, Christoph *et al.* Peripheral blast counts at diagnosis of late isolated bone marrow relapse of childhood acute lymphoblastic leukemia predict response to salvage chemotherapy and outcome. *Journal of Clinical Oncology*, v.14, n.10, p. 2812-2817, Oct. 1996.
157. ROY, Anindita *et al.* Outcome after first relapse in childhood acute lymphoblastic leukemia - lessons from the United Kingdom R2 trial. *British Journal of Haematology*, v.130, n.1, p.67-75, July 2005.
158. FIELDING, Adele K. *et al.* Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL): an MRC UKALL12/ ECOG 2993 study. *Blood*, v.109, n.3, p. 944-950, Feb. 2007.
159. HUNAULT, Mathilde *et al.* Better outcome of adult acute leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*, v.104, n.10, p. 3028-3037, Nov. 2004.

160. SEBBAN, Catherine *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. *Journal of Clinical Oncology*, v.12, n.12, p. 2580-2587, Dec. 1994.
161. RIBERA, Jose-Maria *et al.* Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica*, v.90, n.10, p. 1346-1356, Oct. 2005.
162. ORSI, C. *et al.* Event-free survival and cost-effectiveness in adult acute lymphoblastic leukaemia in first remission treated with allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, v.40, n.7, p. 643-649, July 2007.
163. CAMERA, Andrea *et al.* GIMEMA ALL - Rescue 97: a salvage strategy for primary refractory or relapsed adult acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica*, v.89, n.2, p. 145-153, Feb. 2004.
164. BACIGALUPO, A. *et al.* Allogeneic hemopoietic stem cell transplants for patients with relapsed acute leukemia: long-term outcome. *Bone Marrow Transplantation*, v.39, n.6, p. 341-346, Mar. 2007.
165. SOUZA, Mair Pedro *et al.* Transplante de células progenitoras hematopoiéticas alogênico (TCPH-ALO) em pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA). In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 10., 2006, Curitiba. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, suplemento 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.48-49.
166. RUIZ, Jefferson *et al.* Transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) em leucemia linfóide aguda (LLA): Resultados da UFPR. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 10., 2006, Curitiba. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, suplemento 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.58.
167. GOUVEIA, Roseane Vasconcelos *et al.* Recidiva de leucemias agudas em adolescentes e crianças após TMO. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.25.

168. CASTRO, Helaine Cristina *et al.* Transplante de células-tronco hematopoiéticas para o tratamento de leucemias agudas na infância. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.26-27.
169. PITHAN, Carolina F. *et al.* Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas em leucemia mielóide aguda. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.65.
170. BUENO, Nadjanara Dorna *et al.* DECH aguda e crônica no transplante alogênico na LMA em primeira remissão completa. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.68-69.
171. MERCANTE, Daniel R. *et al.* Experiência no tratamento de pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) submetidos a transplante de células progenitoras hematopoiéticas em nossa instituição. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 10., 2006, Curitiba. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, suplemento 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.13-14.
172. BUENO, Nadjanara Dorna *et al.* Transplante de medula óssea alogênico e autólogo em 47 pacientes condicionados com bussulfano/melfalano na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 10., 2006, Curitiba. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, suplemento 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.14.
173. FAULHABER, Gustavo Adolpho Moreira *et al.* Transplante de medula óssea alogênico em leucemia linfoblástica aguda- série histórica no HCPA. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 10., 2006, Curitiba. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.28, suplemento 1. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p.17.

174. GRATWOHL, Alois *et al.* Predictability of hematopoietic stem cell transplantation rates. *Haematologica*, v.92, n.12, p. 1679-1686, Dec. 2007.
175. LJUNGMAN, Per; BRAND, Ronald. Factors influencing CMV seropositivity in stem cell transplant patients and donors. *Haematologica*, v.92, n.8, p. 1139-1142, Aug. 2007
176. BARRET, John A. *et al.* Effect of nucleated marrow cell dose on relapse and survival in identical twin bone marrow transplants for leukemia. *Blood*, v.95, n.11, p. 3323-3327, June 2000.
177. COUBAN, Stephen *et al.* A randomized multicenter comparison of bone marrow and peripheral blood in recipients of matched sibling allogeneic transplants for myeloid malignancies. *Blood*, v.100, n.5, p. 1525-1531, Sep. 2002.
178. CHAMPLIN, Richard E. *et al.* Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood*, v.95, n.12, p. 3702-3705, June 2000.
179. GRATWOHL, Alois *et al.* Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*, v.100, n.7, p. 2374-2386, Oct. 2002.
180. AZEVEDO, W. M. *et al.* Allogeneic transplantation with blood stem cells mobilized by rhG-CSF for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplantation*, v.16, n.5, p. 647-653, Nov. 1995.
181. GORIN, Norbert C. *et al.* Marrow versus peripheral blood for geno-identical stem cell transplantation in acute myeloid leukemia: influence of dose and stem cell source shows better outcome with rich marrow. *Blood*, v.102, n.8, p. 3043-3051, Oct. 2003.
182. ROCHA, Vanderson *et al.* Relevance of bone marrow cell dose on allogeneic transplantation outcomes for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: results of a European survey. *Journal of Clinical Oncology*, v.20, n.21, p. 4324-4330, Nov. 2002.
183. METHA, Jayesh *et al.* Number of nucleated cells infused during allogeneic and autologous bone marrow transplantation: an important modifiable factor influencing outcome. *Blood*, v.90, n.9, p. 3808-3810, Nov.1997.

184. MARTINO, Rodrigo *et al.* Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*, v.108, n.3, p. 836-846, Aug. 2006.
185. SHIMONI, A. *et al.* Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia*, v.20, n.2, p. 322-328, Feb. 2006.
186. LIMA, Marcos de *et al.* Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, v.104, n.3, p. 865-872, Aug. 2004.
187. TAURO, Sudhir *et al.* Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*, v.23, n.36, p. 9387-9393, Dec. 2006.
188. GIRALT, Sergio *et al.* Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood*, v. 97, n.3, p. 631-637, Feb. 2001.
189. SAYER, H. G. *et al.* Reduced intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: disease status by marrow blasts is the strongest prognostic factor. *Bone Marrow Transplantation*, v.31, n.12, p. 1089-1095, June 2003.
190. REMBERGER, Mats *et al.* Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.8, n.12, p. 674-682, Dec. 2002.
191. PAVLETIC, Steven Z. *et al.* Prognostic factors of chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem-cell transplantation. *American Journal of Hematology*, v.78, n.4, p. 265-274, Apr. 2005.

192. BOSI, Alberto et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: results of a survey by the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, v.19, n.16, p. 3675-3684, Aug. 2001.

193. MELO, Leila Maria Magalhães Pessoa de et al. Transplante de células-tronco em LLA: experiência do HIAE. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p. 21-22.

194. SEEBACH, Jörg et al. ABO blood group barrier in allogeneic bone marrow transplantation revised. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, v.11, n.12, p. 1006-1013, Dec. 2005.

195. ROZMAN, P.; KOSIR, A.; BOHINJEC, M. Is incompatibility a risk factor in bone marrow transplantation? *Transplant Immunology*, v.14, n.3-4, p. 159-69, Aug. 2005.

196. GOLDMAN, James et al. ABO incompatibility between donor and recipient and clinical outcomes in stem cell transplantation. *Leukemia Research*, v.27, n.6, p. 489-491, Jun. 2003.

197. WOREL, Nina et al. ABO mismatch increases transplant-related morbidity and mortality in patients given nonmyeloablative allogeneic HPC transplantation. *Transfusion*, v.43, n.8, p. 1153-1161, Aug. 2003.

198. STRUSSI, Georg et al. Graft-versus-host disease and survival after ABO-incompatible allogeneic bone marrow transplantation: a single-centre experience. *British Journal of Haematology*, v.113, n.1, p. 251-253, Apr. 2001.

199. STRUSSI, Georg et al. Consequences of ABO incompatibility in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, v.30, n.2, p. 87-93, July 2002.

200. ERKER, Christian G. et al. The influence of blood group differences in allogeneic hematopoietic peripheral blood progenitor cell transplantation. *Transfusion*, v.45, n.8, p. 1382-1390, Aug. 2005.

201. BUENO, Nadjanara Dorna *et al.* Transplante de CTH autogênico na LMA em primeira remissão completa. In: CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA, 11., 2007, Gramado. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia*, v.29, suplemento 2. Rio de Janeiro: Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2007. p. 80.

Anexo A – Formulários para coleta de dados dos pacientes

Ficha – Consolidação de informações

UPN : _____ Nome : _____

Tipo: 1 – “de novo” 2 – secundária ()

Dados do diagnóstico : LG: _____ X 10⁶/microl plaquetas: _____ X 10⁶/microl

Blastos em sangue periférico: _____ %

Fenótipo (LLA) : 1 – B 2 – T 3 – Não disponível ()

FAB (LMA): _____

Cariótipo: 0 – Não disponível 1 – Normal 2 – Anormal ()

Se anormal: () 1 – t(9;22) 2 – t(4;11) 3 – t(1;19) 4 – alterações 11q

5 – hiperdiploidia > 50 6 – hipodiploidia < 45

7 – t(8;14) 8 – t(15;17) 9 – inv 16 10 – t(8;21)

11 – complexas 12 – outras: _____

Data da remissão: ____/____/____ N^o ciclos para 1^a remissão (LMA) : _____

Data da recidiva: ____/____/____ 1 – medular 2 – extramedular ()

Situação na internação para transplante:

Blastos MO: _____ % Blastos em sangue periférico: _____ %

LG: _____ X 10⁶/microl Plaquetas: _____ X 10⁶/microl

Número de recidivas : _____ Data da última QT: ____/____/____

Status no momento do transplante : ()

0 – desconhecido 1 – nunca tratada 2 – refratária 3 – 1^a remissão

4 – 2^a remissão 5 - ≥ 3^a remissão 6 – resposta parcial

7 – 1^a recidiva não tratada 8 - ≥ 2^a recidiva / 1^a recidiva refratária

Uso de imunossupressão para profilaxia/tratamento de GVHD :

Data início: ____/____/____ Data término: ____/____/____

Reinício da imunossupressão:

Data início 2: ____/____/____ Data término 2: ____/____/____

Data início 3: ____/____/____ Data término 3: ____/____/____

Data início 4: ____/____/____ Data término 4: ____/____/____

Data início 5: ____/____/____ Data término 5: ____/____/____

Data início 6: ____/____/____ Data término 6: ____/____/____

STEM CELLS TRANSPLANTATION - INITIAL REGISTRATION FORM

Asterisk code * : If many responses, please make the addition of the number codes :
 example : T Prophyllaxis 0/ no
 1) CA 2) Corticoids
 if Glucoparine (1) + Prednisone (2) write [01,1]
 - if you don't have data, please leave empty.

Team : _____
 Reporter : _____
 Date : ____/____/____

Country : _____
 Center identification : _____
 Family Name or initials : _____
 First Name or initials : _____
 Date of birth : _____
 Sex : 1) M 2) F
 ABO group 1) A 2) B 3) AB 4) O
 Rh 1) negative 2) positive

Diagnosis : 1) ALL 2) NHL 3) Hodgkin's disease 4) Myelodysplasia 5) Solid tumour 6) CLL 7) Acute leukemia 8) Myeloid leukemia 9) Myeloma 10) Myelodysplasia 11) Acute leukemia 12) Hemoglobinopathy 13) Other : _____
 Date of diagnosis : ____/____/____
 Date of transplantation : ____/____/____
 Source of stem cells : 1) bone marrow 2) PBSC (see annex) 3) cord blood (see annex) 4) other : _____
 Number of previous transplants : ____
 Karnofsky scale (> 16 years) at transplant (%) (see definition) : ____
 Lansky scale (< 16 years) at transplant (%) (see definition) : ____

Diagnosis : 1) ALL 2) NHL 3) Hodgkin's disease 4) Myelodysplasia 5) Solid tumour 6) CLL 7) Acute leukemia 8) Myeloid leukemia 9) Myeloma 10) Myelodysplasia 11) Acute leukemia 12) Hemoglobinopathy 13) Other : _____
 Date of diagnosis : ____/____/____
 Date of transplantation : ____/____/____
 Source of stem cells : 1) bone marrow 2) PBSC (see annex) 3) cord blood (see annex) 4) other : _____
 Number of previous transplants : ____
 Karnofsky scale (> 16 years) at transplant (%) (see definition) : ____
 Lansky scale (< 16 years) at transplant (%) (see definition) : ____

DIAGNOSIS DATA Type 1) "de novo" 2) secondary
 BIOLOGICAL FINDINGS AT DIAGNOSIS
 WBC (10⁹/l) : _____
 Hb (g/100 ml) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____
 Blasts in blood (%) : _____
 ORGANS INVOLVED AT DIAGNOSIS* 0) no 1) liver 2) spleen 3) lymph nodes 4) mediastinum 5) CNS 6) Others : _____
 IMMUNOPHENOTYPE 0) not done 1) B cell 2) preB cell 3) T cell 4) null cell 5) biphenotypic 6) others : _____
 FAB MORPHOLOGY If myeloblastic leukaemia, from 0 to 7 : _____
 CARTOYPE 0) not done 1) not evaluable 2) normal 3) abnormal
 If abnormal, 1) t (9;22) 2) t (4;11) 3) t (1;19) 4) t (1;12) 5) hyperploidy > 50 6) hypoploidy 7) t (8;14) 8) t (15;17) 9) inv 16 10) t (8;21) 11) others : _____
 If yes, molecular biology identification : _____

DIAGNOSIS DATA Type 1) "de novo" 2) secondary
 BIOLOGICAL FINDINGS AT DIAGNOSIS
 WBC (10⁹/l) : _____
 Hb (g/100 ml) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____
 Blasts in blood (%) : _____
 ORGANS INVOLVED AT DIAGNOSIS* 0) no 1) liver 2) spleen 3) lymph nodes 4) mediastinum 5) CNS 6) Others : _____
 IMMUNOPHENOTYPE 0) not done 1) B cell 2) preB cell 3) T cell 4) null cell 5) biphenotypic 6) others : _____
 FAB MORPHOLOGY If myeloblastic leukaemia, from 0 to 7 : _____
 CARTOYPE 0) not done 1) not evaluable 2) normal 3) abnormal
 If abnormal, 1) t (9;22) 2) t (4;11) 3) t (1;19) 4) t (1;12) 5) hyperploidy > 50 6) hypoploidy 7) t (8;14) 8) t (15;17) 9) inv 16 10) t (8;21) 11) others : _____
 If yes, molecular biology identification : _____

REMISSION AND RELAPSE
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of last relapse : ____/____/____
 If on therapy 2) off therapy
 site : 1) blood 2) bone marrow 3) CNS 4) Gonads 5) other : _____
 Date of CR2 : ____/____/____
 Date of second relapse : ____/____/____
 Date of CR3 : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : (see code n° 1) : _____

REMISSION AND RELAPSE
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of last relapse : ____/____/____
 If on therapy 2) off therapy
 site : 1) blood 2) bone marrow 3) CNS 4) Gonads 5) other : _____
 Date of CR2 : ____/____/____
 Date of second relapse : ____/____/____
 Date of CR3 : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : (see code n° 1) : _____

REMISSION AND RELAPSE
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of last relapse : ____/____/____
 If on therapy 2) off therapy
 site : 1) blood 2) bone marrow 3) CNS 4) Gonads 5) other : _____
 Date of CR2 : ____/____/____
 Date of second relapse : ____/____/____
 Date of CR3 : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : (see code n° 1) : _____

LYMPHOMA
 If non Hodgkin lymphoma 1) Precursor B-lymphoblastic 2) Burkitt's 3) Precursor T-lymphoblastic 4) other : _____
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of first relapse : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : _____
 If patient has achieved CR 1) 1st CR 2) 2nd CR 3) 3rd CR subsequent CR 4) resistant relapse 5) untreated relapse
 If patient has never achieved CR 6) very good PR (> 90%) 7) PR 8) refractory disease

LYMPHOMA
 If non Hodgkin lymphoma 1) Precursor B-lymphoblastic 2) Burkitt's 3) Precursor T-lymphoblastic 4) other : _____
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of first relapse : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : _____
 If patient has achieved CR 1) 1st CR 2) 2nd CR 3) 3rd CR subsequent CR 4) resistant relapse 5) untreated relapse
 If patient has never achieved CR 6) very good PR (> 90%) 7) PR 8) refractory disease

LYMPHOMA
 If non Hodgkin lymphoma 1) Precursor B-lymphoblastic 2) Burkitt's 3) Precursor T-lymphoblastic 4) other : _____
 Date of first CR : ____/____/____
 Date of first relapse : ____/____/____
 Date of last CR : ____/____/____
 Status at transplant : _____
 If patient has achieved CR 1) 1st CR 2) 2nd CR 3) 3rd CR subsequent CR 4) resistant relapse 5) untreated relapse
 If patient has never achieved CR 6) very good PR (> 90%) 7) PR 8) refractory disease

ACUTE LEUKEMIA
 Type 1) "de novo" 2) secondary
 BIOLOGICAL FINDINGS AT DIAGNOSIS
 WBC (10⁹/l) : _____
 Hb (g/100 ml) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____
 Blasts in blood (%) : _____
 ORGANS INVOLVED AT DIAGNOSIS* 0) no 1) liver 2) spleen 3) lymph nodes 4) mediastinum 5) CNS 6) Others : _____
 IMMUNOPHENOTYPE 0) not done 1) B cell 2) preB cell 3) T cell 4) null cell 5) biphenotypic 6) others : _____
 FAB MORPHOLOGY If myeloblastic leukaemia, from 0 to 7 : _____
 CARTOYPE 0) not done 1) not evaluable 2) normal 3) abnormal
 If abnormal, 1) t (9;22) 2) t (4;11) 3) t (1;19) 4) t (1;12) 5) hyperploidy > 50 6) hypoploidy 7) t (8;14) 8) t (15;17) 9) inv 16 10) t (8;21) 11) others : _____
 If yes, molecular biology identification : _____

ACUTE LEUKEMIA
 Type 1) "de novo" 2) secondary
 BIOLOGICAL FINDINGS AT DIAGNOSIS
 WBC (10⁹/l) : _____
 Hb (g/100 ml) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____
 Blasts in blood (%) : _____
 ORGANS INVOLVED AT DIAGNOSIS* 0) no 1) liver 2) spleen 3) lymph nodes 4) mediastinum 5) CNS 6) Others : _____
 IMMUNOPHENOTYPE 0) not done 1) B cell 2) preB cell 3) T cell 4) null cell 5) biphenotypic 6) others : _____
 FAB MORPHOLOGY If myeloblastic leukaemia, from 0 to 7 : _____
 CARTOYPE 0) not done 1) not evaluable 2) normal 3) abnormal
 If abnormal, 1) t (9;22) 2) t (4;11) 3) t (1;19) 4) t (1;12) 5) hyperploidy > 50 6) hypoploidy 7) t (8;14) 8) t (15;17) 9) inv 16 10) t (8;21) 11) others : _____
 If yes, molecular biology identification : _____

ACUTE LEUKEMIA
 Type 1) "de novo" 2) secondary
 BIOLOGICAL FINDINGS AT DIAGNOSIS
 WBC (10⁹/l) : _____
 Hb (g/100 ml) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____
 Blasts in blood (%) : _____
 ORGANS INVOLVED AT DIAGNOSIS* 0) no 1) liver 2) spleen 3) lymph nodes 4) mediastinum 5) CNS 6) Others : _____
 IMMUNOPHENOTYPE 0) not done 1) B cell 2) preB cell 3) T cell 4) null cell 5) biphenotypic 6) others : _____
 FAB MORPHOLOGY If myeloblastic leukaemia, from 0 to 7 : _____
 CARTOYPE 0) not done 1) not evaluable 2) normal 3) abnormal
 If abnormal, 1) t (9;22) 2) t (4;11) 3) t (1;19) 4) t (1;12) 5) hyperploidy > 50 6) hypoploidy 7) t (8;14) 8) t (15;17) 9) inv 16 10) t (8;21) 11) others : _____
 If yes, molecular biology identification : _____

APLASTIC ANEMIA
 Subclassification 1) aplastic anemia 2) PNH 3) Fanconi 4) other : _____
 Previous treatment 1) Prednisone 2) ALG/ATG 3) Growth factors 4) CSA, 16) Androgens 32) other : _____
 Transfusions : Red blood cell transf. 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Platelet transfusions 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Hemoglobin (g/dl) : _____
 Neutrophils (10⁹/l) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____

APLASTIC ANEMIA
 Subclassification 1) aplastic anemia 2) PNH 3) Fanconi 4) other : _____
 Previous treatment 1) Prednisone 2) ALG/ATG 3) Growth factors 4) CSA, 16) Androgens 32) other : _____
 Transfusions : Red blood cell transf. 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Platelet transfusions 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Hemoglobin (g/dl) : _____
 Neutrophils (10⁹/l) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____

APLASTIC ANEMIA
 Subclassification 1) aplastic anemia 2) PNH 3) Fanconi 4) other : _____
 Previous treatment 1) Prednisone 2) ALG/ATG 3) Growth factors 4) CSA, 16) Androgens 32) other : _____
 Transfusions : Red blood cell transf. 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Platelet transfusions 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Hemoglobin (g/dl) : _____
 Neutrophils (10⁹/l) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____

MYELODYSPLASIA
 FAB classification at diagnosis
 1) Refractory anemia (RA)
 2) Refractory anemia with ring sideroblasts (RAS)
 3) Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
 4) Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
 5) Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-t)
 Type 1) "de novo" 2) secondary : _____
 Cytogenetics (at diagnosis) 1) normal 2) abnormal : _____
 If abnormal : _____
 Classification of initial treatment 1) AL 2) MDS International Prognostic Scoring System (IPSS) at diagnosis 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 Treatment : 1) Remission induc. chemotherapy 2) Hematopoietic growth factor 3) Low dose AGC 4) Hormones 16) others : _____
 Date of starting treatment : ____/____/____
 Status at transplant : 1) AL 2) myelodysplasia
 If AL status of disease : (see code n° 1) : _____
 International Prognostic Scoring System (IPSS) at transplant 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 If myelodysplasia, FAB classification at transplant 1) AP 2) RAS 3) CMML 4) RAEB 5) RAEB-t

MYELODYSPLASIA
 FAB classification at diagnosis
 1) Refractory anemia (RA)
 2) Refractory anemia with ring sideroblasts (RAS)
 3) Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
 4) Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
 5) Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-t)
 Type 1) "de novo" 2) secondary : _____
 Cytogenetics (at diagnosis) 1) normal 2) abnormal : _____
 If abnormal : _____
 Classification of initial treatment 1) AL 2) MDS International Prognostic Scoring System (IPSS) at diagnosis 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 Treatment : 1) Remission induc. chemotherapy 2) Hematopoietic growth factor 3) Low dose AGC 4) Hormones 16) others : _____
 Date of starting treatment : ____/____/____
 Status at transplant : 1) AL 2) myelodysplasia
 If AL status of disease : (see code n° 1) : _____
 International Prognostic Scoring System (IPSS) at transplant 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 If myelodysplasia, FAB classification at transplant 1) AP 2) RAS 3) CMML 4) RAEB 5) RAEB-t

MYELODYSPLASIA
 FAB classification at diagnosis
 1) Refractory anemia (RA)
 2) Refractory anemia with ring sideroblasts (RAS)
 3) Chronic myelomonocytic leukemia (CMML)
 4) Refractory anemia with excess blasts (RAEB)
 5) Refractory anemia with excess blasts in transformation (RAEB-t)
 Type 1) "de novo" 2) secondary : _____
 Cytogenetics (at diagnosis) 1) normal 2) abnormal : _____
 If abnormal : _____
 Classification of initial treatment 1) AL 2) MDS International Prognostic Scoring System (IPSS) at diagnosis 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 Treatment : 1) Remission induc. chemotherapy 2) Hematopoietic growth factor 3) Low dose AGC 4) Hormones 16) others : _____
 Date of starting treatment : ____/____/____
 Status at transplant : 1) AL 2) myelodysplasia
 If AL status of disease : (see code n° 1) : _____
 International Prognostic Scoring System (IPSS) at transplant 1) low 2) intermediate-1 3) intermediate-2 4) high
 If myelodysplasia, FAB classification at transplant 1) AP 2) RAS 3) CMML 4) RAEB 5) RAEB-t

MYELOPROLIFERATIVE SYNDROME
 Type 1) Agnogenic myeloid metaplasia myelofibrosis 2) Hypereosinophilic syndrome 3) Polycythemia vera 4) others : _____
 Transfusions : Red blood cell transf. 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Platelet transfusions 0) no 1) < 20 2) ≥ 20
 Hemoglobin (g/dl) : _____
 Neutrophils (10⁹/l) : _____
 Platelets (10⁹/l) : _____

COMMENTS

<p style="text-align: center;">CML</p> <p>Philadelphia chromosome <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> 3^d</p> <p>Status at diagnosis <input type="checkbox"/> chronic phase <input type="checkbox"/> accelerated phase <input type="checkbox"/> blast crisis</p> <p>Blast in the bone marrow (%) <input type="checkbox"/></p> <p>Treatment* <input type="checkbox"/> Hydroxyurea <input type="checkbox"/> Busulfan <input type="checkbox"/> Interferon <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p style="margin-left: 20px;">8) Splenic irradiation 16) Ara-C 32) Splenectomy</p> <p style="margin-left: 20px;">if splenectomy, date <input type="checkbox"/></p> <p>At transplantation <input type="checkbox"/></p> <p>Philadelphia chromosome positivity, % <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>Status at transplantation <input type="checkbox"/></p> <p>hematologic remission <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/></p> <p>cytogenetic remission <input type="checkbox"/></p> <p>molecular remission <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>Chronic phase <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1st <input type="checkbox"/> 2nd <input type="checkbox"/> 3rd <input type="checkbox"/> subsequent <input type="checkbox"/></p> <p>Accelerated phase <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1st <input type="checkbox"/> 2nd <input type="checkbox"/> 3rd <input type="checkbox"/> subsequent <input type="checkbox"/></p> <p>Blastic crisis <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1st <input type="checkbox"/> 2nd <input type="checkbox"/> 3rd <input type="checkbox"/> subsequent <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p style="text-align: center;">HEMOGLOBINOPATHIES</p> <p>Type <input type="checkbox"/> 1) Thalassemia <input type="checkbox"/> 2) sickle cell disease <input type="checkbox"/> 2^d</p> <p>If thalassemia: <input type="checkbox"/> 1) B* <input type="checkbox"/> 2) B* <input type="checkbox"/> 3) B* <input type="checkbox"/> 4) other <input type="checkbox"/></p> <p>Chelation pre-transplant* <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1) regular <input type="checkbox"/> 2) irregular <input type="checkbox"/></p> <p>Peterson classification of transplant <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> 1) no hepatomegaly (or < 3cm), no fibrosis in the liver, regular chelation</p> <p><input type="checkbox"/> 2) one or two of these conditions</p> <p><input type="checkbox"/> 3) hepatomegaly (≥3cm), fibrosis in the liver and irregular chelation</p> <p>If sickle cell disease, presence of stroke or CNS haemorrhage <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> 1) yes <input type="checkbox"/> 2) no <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p style="text-align: center;">DONOR</p> <p><input type="checkbox"/> 1) Related <input type="checkbox"/> 2) Unrelated <input type="checkbox"/></p> <p>if unrelated donor, Registry <input type="checkbox"/> Donor code <input type="checkbox"/></p> <p>HLA match <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> 1) genotyp. HLA identical, sibling <input type="checkbox"/> 4) identical unrelated <input type="checkbox"/> 3^d</p> <p><input type="checkbox"/> 2) monozygotic twin <input type="checkbox"/> 5) non-identical related <input type="checkbox"/></p> <p><input type="checkbox"/> 3) phenotypic identical, related <input type="checkbox"/> 6) non-identical unrelated <input type="checkbox"/></p> <p>Date of birth <input type="checkbox"/></p> <p>Sex <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/></p>	<p>Infectious markers</p> <p>- CMV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> 4^d</p> <p>- HIV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>- HCV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>- EBV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>- Toxo <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>- HTLV I <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/></p> <p>ABO group <input type="checkbox"/> 1) A <input type="checkbox"/> 2) B <input type="checkbox"/> 3) AB <input type="checkbox"/> 4) O <input type="checkbox"/></p> <p>Rh <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> 5^d</p> <p>HLA compatibility code: <input type="checkbox"/> identical <input type="checkbox"/> one difference <input type="checkbox"/> two differences <input type="checkbox"/> not performed</p> <p>Class I (serology) <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> s₁ <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> s₁ <input type="checkbox"/></p> <p>Class I (DNA) <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/></p> <p>Class II (DNA generic), DR <input type="checkbox"/> s₁ <input type="checkbox"/> DP <input type="checkbox"/> DQ <input type="checkbox"/> e₁ <input type="checkbox"/></p> <p>Class II (DNA specific), DR <input type="checkbox"/> DP <input type="checkbox"/> DQ <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p style="text-align: center;">PATIENT'S INFECTIOUS MARKERS (before transplant)</p> <p>CMV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>HIV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>HCV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>EBV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>Toxo <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>HV <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/></p> <p>HTLV I <input type="checkbox"/> negative <input type="checkbox"/> positive <input type="checkbox"/> unknown <input type="checkbox"/> 2^d <input type="checkbox"/></p> <hr/> <p style="text-align: center;">HLA TYPING</p> <p>Class I (serology) DONOR RECIPIENT</p> <p>A <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>B <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>C <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>Class II (DNA) <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>A <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>B <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>C <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>Class II (DNA generic) <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>DRB1 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>Class II (DNA specific) <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>DRB1 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>DPB1 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p> <p>DQB1 <input type="checkbox"/> / <input type="checkbox"/></p>
--	---

STEM CELLS TRANSPLANTATION
Report at 3 months follow-up

OBS
Country _____ Center identification _____
Family Name or initial _____ First Name or initial _____
Date of bone marrow transplantation _____
Team : _____ Reporter _____
Hospital : _____ Fax : _____
Address : _____

CENTER CHARACTERISTICS

Room* 0) Conventional 1) HEPA 2) Laminar airflow 3) _____

TRANSPLANTATION

Date _____
Conditioning (total dose/kg) _____
Chemother. 1) Cyclophosphamide _____
2) Melphalan _____ 4) A/a-C _____ 8) Thiolepa _____
1b) Busulfan _____ 3) VP16 _____ 6) other _____
TBI 0) no 1) yes 1d) total dose (Gy) _____
TLI 0) no 1) yes _____
Serotherapy 0) no 1) ALG/ATG (mg/kg/day) _____
2) monoclonal antibody (name) (mg/kg/day) _____
Day of onset - _____ Day of end - _____

Weight at time of transplant (kg) _____
Cells infused per kg of recipient body weight (in case of cord blood, see annex) _____
Total number of nucleated cells (10^6 /kg) _____
Total number of CFU-GM (10^5 /kg) _____
Total number of CD34 (10^6 /kg) _____
Total number of CD3 (10^6 /kg) _____
Hematopoietic growth factors
0) no 1) G-CSF 2) GM-CSF 4) EPO 8) other _____
Day of onset of growth factors _____ Day 51 _____

ACUTE GVH

Prophylaxis* in vivo 0) no 1) CsA 2) corticoids 3) _____
(associated cost) 4) Methotrexate 8) ALG/ATG (mg/kg/day) _____
1b) monoclonal antibody (mg/kg/day) _____
3) other _____
if 8 or 1b) Day of onset - _____ Day of end (*) + _____
if corticoids : dose 0) 0 1) < 2mg/kg/d 2) ≥ 2mg/kg/d 3) _____

Prophylaxis in vitro 0) no 1) Campath 2) Elutization 3) _____
3) E-roselecting 4) Complement mediated lysis 5) CD34 positive selection 6) other monoclonal antibody (name) (mg/kg/day) _____
Manifestation of a GVHD Date of onset 1) mild 2) moderate 3) severe 4) other (Glucksberg) 5) moderate/severe 6) severe
Skin grade 7) _____ Liver grade _____ Gastro-intestinal grade _____
Treatment* 0) no 1) corticoids 2) ALG/ATG 3) _____
4) monoclonal antibody 8) other _____

HEMATOPOIETIC RECONSTITUTION

Graft performance* 1) engraftment 2) no engraftment 3) _____
Date neutro > $0.5 \times 10^9/l$ _____
Date neutro > $1 \times 10^9/l$ _____
Date platelets > $20 \times 10^9/l$ _____
Date platelets > $50 \times 10^9/l$ _____
If graft failure, _____ Date _____
Treatment* 0) no 1) autograft 2) allograft 3) _____
Chimerism at 3 months 0) not performed 1) unknown 2) full (donor 100%) 3) mixed 4) autologous reconstitution (recipient 100%)

INFECTIONS

HERPES AND CMV PROPHYLAXIS 0) no 1) yes _____
Date of onset _____ last day _____
Drugs used (IV) dose nb of days /week
Aciclovir (mg/kg/day) _____
Ganciclovir (mg/kg/day) _____
Foscovir (mg/kg/day) _____
Immunoglobulins (g/kg/day) _____
Other _____

CMV MONITORING

Method of detection* 1) conventional cell culture 2) _____
2) site 3) shell vial assay 4) leucocyte antigen detection 5) _____
8) PCR 1b) other _____
if 4 or 8) precise your definition of positivity _____
Frequency of monitoring 1) once a week 2) twice a week 3) only if presence of symptoms 4) other _____

CMV INFECTION (see definition)
First day of positive test _____
Last day of positive test _____
Site detection* 1) blood 2) urine 4) throat 8) other _____
Treatment pre-emptive (see definition) _____
Date of onset _____
Date of last day _____
Drugs used (IV) dose nb of days/week
Aciclovir (mg/kg/day) _____
Ganciclovir (mg/kg/day) _____
Foscovir (mg/kg/day) _____
Immunoglobulins (g/kg/day) _____
Other _____

CMV DISEASE (see definition)

Site of detection* 1) blood 2) urine 4) bronchoalveolar lavage 8) gastro-intestinal tract (biopsy) 1b) stool 3) other _____
Disease 0) no 1) yes _____
nb of episodes date diagnosis (1st) date of diagnosis (last)
Pneumonitis _____
Gastro-intestinal _____
Hepatitis _____
Retinitis _____
Other _____

Treatment (1st episode) induction _____
Date of onset _____
Date of end _____
Drugs used (IV) dose days/week
Ganciclovir (mg/kg/day) _____
Foscovir (mg/kg/day) _____
Immunoglobulins (g/kg/day) _____
Other _____

Response to treatment 1) prog. 2) resolution 3) not evaluable
Total Number of episodes before day 100 after day 100
CMV infection _____
CMV disease _____

Anexo B – Parecer ETIC 0087/06

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP


Parecer nº. ETIC 0087/06

**Interessada: Prof.a Nelma Cristina Diogo Clementino
Depto. de Propedêutica Complementar
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 25 de maio de 2006, depois de atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado "**Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar HLA-idêntico para leucemias agudas - análise dos dados do serviço de transplante de medula óssea do Hospital das Clínicas da UFMG**" bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Prof.a. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG

Anexo C – Processo Nº 016/06



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Diretoria de Ensino, Pesquisa e Extensão - DEPE

UFMG

Belo Horizonte-MG, 16 de junho de 2006.

PROCESSO Nº 016/06

TÍTULO: "Transplante alogênico de células-tronco hematopoiéticas com doador familiar HLA-idêntico para leucemias agudas – análise dos dados do serviço de transplante de medula óssea do HC/UFMG."

Sr(a) Pesquisador(a):

Reportando-nos ao projeto de pesquisa acima referenciado, considerando sua concordância com o parecer da Comissão de Avaliação Econômico Financeira de Projetos de Pesquisa e a aprovação pelo COEP/UFMG em 25/maio/2006, esta Diretoria aprova seu desenvolvimento no âmbito institucional. Solicitamos enviar à DEPE relatório parcial ou final, após um ano.

Atenciosamente,


PROF. HENRIQUE VITOR LEITE
Diretor de Ensino, Pesquisa e Extensão/HC-UFMG

À
Rosana Morais Lamego
Depto. Propedêutica – PG
Faculdade de Medicina