

Artigo / Article

## Estudo retrospectivo do tratamento de leucemia mielóide aguda com o transplante de medula óssea –A experiência brasileira

*Retrospective study of stem cell transplantation for acute myeloid leukemia (AML): the Brazilian experience*

Nelson Hamerschlak<sup>1</sup>  
 Débora Barton<sup>1</sup>  
 Ricardo Pasquini<sup>2</sup>  
 Yana N. Sarquis<sup>1</sup>  
 Eurípedes Ferreira<sup>1</sup>  
 Frederico R. Moreira<sup>1</sup>  
 Vergílio A. R. Colturato<sup>3</sup>  
 Carmino A. Souza<sup>4</sup>  
 Júlio Voltarelli<sup>5</sup>  
 Lilian Piron-Ruiz<sup>6</sup>  
 Daniela C. Setúbal<sup>2</sup>  
 Maria A. Zanichelli<sup>7</sup>  
 Cláudio G. de Castro<sup>8</sup>  
 Nadjanara D. Bueno<sup>9</sup>  
 Adriana Seber<sup>10</sup>  
 Marco A. Rotolo<sup>11</sup>  
 Lucia M. R. Silla<sup>12</sup>  
 Henrique Bittencourt<sup>12</sup>  
 Mair P. Souza<sup>8</sup>  
 Afonso C. Vigorito<sup>4</sup>  
 Sílvia R. Brandalise<sup>13</sup>  
 Angelo Maiolino<sup>14</sup>  
 Márcio Nucci<sup>14</sup>  
 Érika Coelho<sup>15</sup>  
 Maurício Ostronoff<sup>6</sup>  
 Belinda Simões<sup>5</sup>  
 Milton A. Ruiz<sup>6</sup>

Dados do Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea, International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) contribuem para o progresso do transplante de medula óssea (TMO) em todo o mundo. Neste artigo relatamos a experiência brasileira em leucemia mielóide aguda e comparamos os resultados do TMO com os dados internacionais. Foi realizado um estudo retrospectivo com dados de tratamento de LMA com o TMO de 16 instituições brasileiras. A análise estatística dos transplantes da modalidade autogênica (TMO auto) e alogênica (TMO alo) foi realizada com o método de Kaplan-Meier e log-rank. Todos os valores de p foram bicaudados. Foram avaliados os dados de 731 pacientes (205 TMO auto e 526 TMO alo). A mediana de sobrevida global dos pacientes submetidos ao TMO auto foi superior à dos submetidos ao TMO alo (1.035 vs 466 dias,  $p=0,0012$ ). A origem das células-tronco (OCT) no TMO alo em 73% dos pacientes foi de medula óssea (CTMO), em 23% de sangue periférico (CTSP) e em 4% de cordão umbilical. No TMO auto, a OCT foi 63% de CTSP, 22% CTMO e 15% de ambas as fontes. A OCT não teve impacto na sobrevida global (SG). Não houve diferença na SG também entre os pacientes segundo a classificação FAB no TMO alo, mas os pacientes com LMA M3 com o TMO auto tiveram SG longa. Como esperado, a principal causa de óbito entre os pacientes do TMO auto foi relacionada à recidiva de doença (60%), enquanto no TMO alo as principais causas foram a doença enxerto versus hospedeiro e infecções (38%). Em ambos os grupos foi observada SG mais longa nos pacientes tratados em primeira remissão completa (IRC) quando comparados aos de segunda remissão (2RC) e outras fases ( $p<0,0001$ ), tendo sido observado SG mais longa nos pacientes com LMA de novo quando comparados aos de LMA secundária. No TMO alo a SG foi mais longa com doadores aparentados (538 versus 93 dias  $p=0,001$ ). A SG foi mais curta nos pacientes que utilizaram irradiação corpórea total no regime de condicionamento ( $p=0,0001$ ). No TMO alo foram observados mais pacientes com doença avançada (60%) enquanto no grupo de TMO auto 24% eram da morfologia M3, o que pode explicar a diferença de SG entre os grupos. O resultado do estudo está em concordância com os dados do IBMTR. Considerando a natureza do estudo, retrospectivo e multicêntrico, os resultados devem ser analisados com cautela. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(1):11-18.

**Palavras-chave:** Leucemia mielóide aguda; transplante de medula óssea; tratamento.

### Introdução

Os avanços no tratamento da leucemia mielóide aguda (LMA) resultaram no aumento substancial das remissões completas (RC),<sup>1</sup> sendo consensual que o tratamento deve ser agressivo o suficiente para produzir RC já que remissões parciais (RP) não oferecem vantagem na sobrevida global (SG) destes pacientes.

Aproximadamente 60% a 70% dos adultos com LMA atingem RC após tratamento de indução. A sobrevida em

três anos deste subgrupo com quimioterapia é cerca de 25%. As taxas de RC em adultos com LMA são inversamente proporcionais à idade, assim como a sua duração.

A morbimortalidade do tratamento também está relacionada com a idade. Fatores prognósticos adversos incluem a infiltração de sistema nervoso central, infecção ao diagnóstico e hiperleucocitose acima de  $10^5$ /dl, LMA droga induzida e antecedente da síndrome mielodisplásica. Também têm pior prognóstico as leucemias CD34+ e Glicoproteína P (produto do gene MDR1).<sup>2-4</sup> As anomalias cito-

genéticas são fatores prognósticos importantes,<sup>5</sup> sendo considerado de baixo risco se estiverem presentes as alterações t(8;21), inv (16) e t(15;17). A citogenética normal indica risco moderado. A deleção do braço longo ou monossomias dos cromossomos 5 ou 7, translocações ou inversões do cromossomo 3, t(6;9), t(9;22) ou anormalidades do cromossomo 11q23 indicam prognóstico de alto risco.<sup>6</sup> A fusão dos genes formados na t(8;21), inv (16) e na t(15;17) pode também ser detectada por reação em cadeia da polimerase (*reverse transcriptase – polymerase chain reaction* ou RT – PCR).<sup>7</sup>

A classificação da LMA utilizada é a preconizada pela Organização Mundial da Saúde (WHO), mas mantém elementos da classificação Franco-Americano-Britânica (FAB).<sup>8-10</sup> Apesar de apresentarem diferentes prognósticos, com exceção da leucemia promielocítica, as LMAs de diferentes classificações são tratadas de forma semelhante. Após o tratamento há uma incidência de 13% de neoplasias secundárias.<sup>11</sup>

O tratamento da LMA é baseado em poliquimioterapia sistêmica. A profilaxia do SNC não é indicada rotineiramente em adultos pela baixa incidência da complicação.<sup>12-13</sup>

O tratamento consiste de uma fase de indução, usualmente com antracíclicos e citarabina (Ara-C),<sup>14</sup> e de uma segunda fase de pós-remissão, geralmente utilizando-se altas doses de Ara-C. A fase de manutenção não está mais presente nos recentes protocolos de tratamento.<sup>14,15</sup>

A RC pode ser definida pelo desaparecimento dos sinais e sintomas da doença, associado ao hemograma normal e não somente por menos de 5% de blastos no estudo citológico da medula óssea. Apesar da elevada taxa de RC após a indução, é também elevada a taxa de recidiva, sendo, portanto, indicado em todos os casos o tratamento pós-remissão com intenção curativa.<sup>16-17</sup>

Atualmente as opções de tratamento incluem o Ara-C em esquema de consolidação pós-remissão, (mortalidade relacionada ao tratamento < 10% a 20%, com intervalo livre de doença (ILD) de 20% a 50%<sup>18-19</sup>), quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco autólogas (TMO auto) ou terapia ablativa com resgate de células-tronco alogênicas (TMO alo). Decorridos 25 anos de transplante de medula óssea no Brasil (1979 a 2004), foi objetivo do presente estudo a avaliação de pacientes portadores de leucemia mielóide aguda tratados nos centros de transplante de medula óssea do Brasil, e comparar os resultados com os dados do International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) e da literatura internacional.

## Casuística e Métodos

Trata-se de “coorte” histórica produzida através de questionário enviado aos responsáveis pelos 16 centros de transplante de medula óssea do Brasil, considerando variáveis clínicas e terapêuticas. Os centros estavam distribuídos em nove cidades nos seguintes estados: São Paulo (oito centros, 62,3% dos casos), Paraná (um centro, 31,3% dos casos), Rio Grande do Sul (dois centros, 4,1% dos casos), Pernambuco (dois centros, 2,3% dos casos), Rio de Janeiro e Santa Catarina.

Foram analisados 731 pacientes portadores de LMA sendo 205 submetidos ao TMO auto e 526 ao TMO alo.

Os dados do questionário incluíram: sexo, idade, leucemia primária ou secundária, classificação FAB, citogenética (favorável, intermediária ou desfavorável), situação clínica da doença (primeira ou segunda remissão completa, ou doença avançada), doenças coexistentes, tipo de doador (aparentado ou não aparentado), compatibilidade HLA.

<sup>1</sup>Programa de Oncologia do Hospital Israelita Albert Einstein / Instituto Israelita Albert Einstein de Ensino e Pesquisa, São Paulo-SP.

<sup>2</sup>Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Curitiba/ UFPR, Curitiba-PR.

<sup>3</sup>Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho, Jauá-SP.

<sup>4</sup>Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro – Unicamp, Campinas-SP.

<sup>5</sup>Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto-SP.

<sup>6</sup>Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base – Funfarme, Cintrans, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SJ Rio Preto-SP.

<sup>7</sup>Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro, São Paulo-SP.

<sup>8</sup>Serviço de Oncologia Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre-RS.

<sup>9</sup>Departamento de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo-SP.

<sup>10</sup>Serviço de Oncologia Pediátrica (GRAAC) da Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP.

<sup>11</sup>Cepon de Florianópolis, Florianópolis-SC.

<sup>12</sup>Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – UFRGS, Porto Alegre-RS.

<sup>13</sup>Hospital Infantil Dr. Boldrini, Campinas-SP.

<sup>14</sup>Departamento de Hematologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro-RJ.

<sup>15</sup>Centro de Transplantes de Medula Óssea do Hemope, Recife-PE.

<sup>16</sup>Real Hospital Portugêses de Beneficência em Pernambuco, Recife-PE.

**Correspondência para:** Nelson Hamerschlak

Hospital Israelita Albert Einstein

Av. Albert Einstein 627

05651-901 – São Paulo-SP

Tel.: 11-37473203 - Fax 11-37473522 – E-mail: hamer@einstein.com.br

As variáveis terapêuticas incluíram: tipo de transplante (autólogo ou alogênico), origem da célula infundida, número de células infundidas, tipo de regime de condicionamento, tratamento das células (*purging*), tipo de profilaxia da doença enxerto versus hospedeiro e uso de fator de crescimento após o transplante.

Também foram incluídas questões sobre as complicações do tratamento como grau da mucosite, cistite, doença veno-oclusiva hepática, hemorragia, infecção (bacteriana, viral, fúngica ou parasitária).

Foram também estudadas a enxertia (pega) e a frequência da doença do enxerto versus o hospedeiro (GVHD - agudo e/ou crônico), a ocorrência de recidiva, o uso de infusão de linfócitos do doador e as causas de óbito.

A análise estatística foi feita comparando-se as médias utilizando-se o teste T de Student, e as medianas, o teste de Mann-Whitney. As proporções foram comparadas usando-se o teste qui quadrado de Pearson. As curvas de sobrevivência foram feitas utilizando-se o método de Kaplan Meyer, e os diferentes grupos comparados pelo *log-rank test*. Todos os valores de p foram bicaudados e valores <0,05 foram considerados significativos.

A análise estatística foi feita utilizando-se os softwares Minitab (State College, PA, USA) e SAS (Statistical Analysis System, Cary, NC, USA).

Na tabela 1 está a casuística de TMO e sua distribuição entre os participantes.

O regime de condicionamento, bussulfan e ciclofosfamida foi o escolhido em 70% das vezes nos TMOs auto e alo. Menos de 20% dos procedimentos utilizou a irradiação corporal total no regime de condicionamento. Os demais utilizaram outros esquemas quimioterápicos, sobressaindo-se a combinação bussulfan e melfalan.

A profilaxia da doença enxerto contra o hospedeiro utilizou em mais de 80% dos casos duas drogas (ciclosporina e methotrexate), sendo o restante com o acréscimo de corticosteróide. Os raros casos de transplantes de cordão umbilical da casuística utilizaram a combinação de ciclosporina e corticoesteróides.

**Resultados**

Dados de 731 pacientes de todo o Brasil foram analisados, sendo 205 pertencentes ao grupo TMO auto e 526 pertencentes ao grupo TMO alo. A idade mediana dos pacientes transplantados do grupo de TMO auto foi de 27 anos, e do TMO alo foi de 25,6 anos (p=0,022).

Foi encontrada sobrevivência global (SG) significativamente mais longa no subgrupo de TMO auto (1.035 versus 466 dias, p=0,0012), resultado da heterogeneidade dos pacientes distribuídos

para cada tipo de tratamento. A curva de SG pode ser observada na figura 1.

No grupo de TMO auto foi observado um mesmo número de pacientes do sexo feminino e masculino, com

Tabela 1

Centro de Transplante	autólogo	alogênico	Total
HC UFPR-PR	41	186	227
HC USP-SP	51	107	158
HAC-Jaú-SP	20	63	83
Hemocentro Unicamp + Boldrini-SP	6	60	66
HIAE-SP	39	16	55
HC USP Rib Preto-SP	-	36	36
H Base FM SJRP-SP	12	12	24
Cepon – Florianópolis, SC	23	-	23
Unifesp GRAAC-SP	6	11	17
R Português-PE	4	10	14
H Brigadeiro-SP	-	13	13
SONco Ped-HCPA-RS	3	4	7
UFRJ-RJ	-	5	5
Hemope-PE	-	3	3
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>526</b>	<b>731</b>

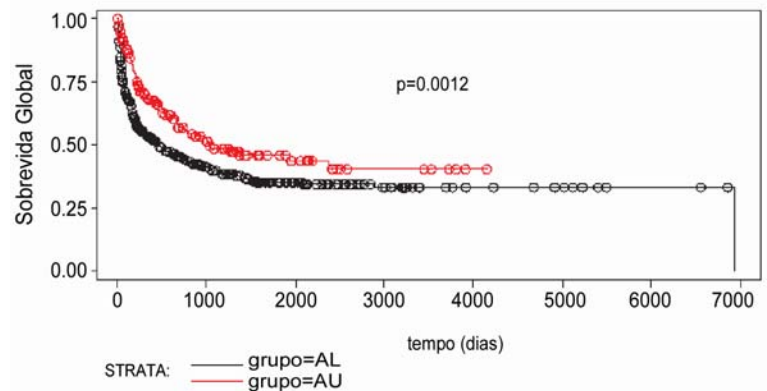


Figura 1. Sobrevida global dos grupos TMO auto e TMO alo

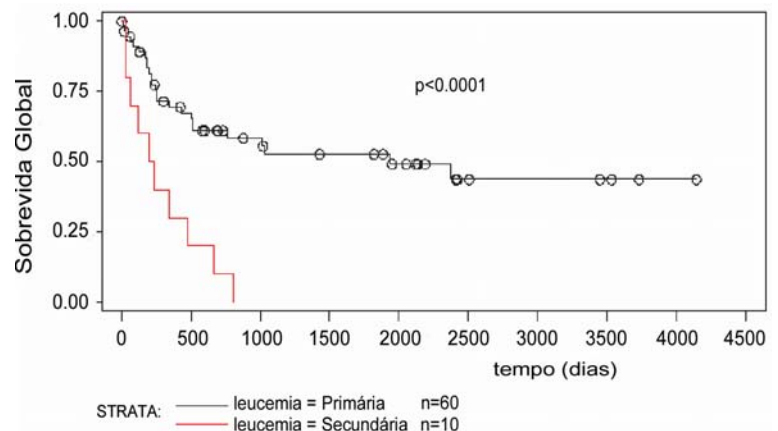


Figura 2. Sobrevida global do grupo TMO auto de acordo com o tipo de leucemia

idade predominante entre 20 a 40 anos (47%), sendo que o grupo de mais de 40 anos foi de 21% do total. Oitenta e cinco por cento dos pacientes eram portadores de leucemia primária, e estes tiveram SG significativamente superior ao do grupo com diagnóstico de leucemia secundária (1.937

versus 216 dias,  $p < 0,0001$ ) (Figura 2). Sessenta e um por cento destes pacientes estavam em primeira remissão completa (1RC) e apresentaram sobrevida superior aos 27% que estavam em segunda (2RC) e aos 12% que estavam em outras fases (Figura 3).

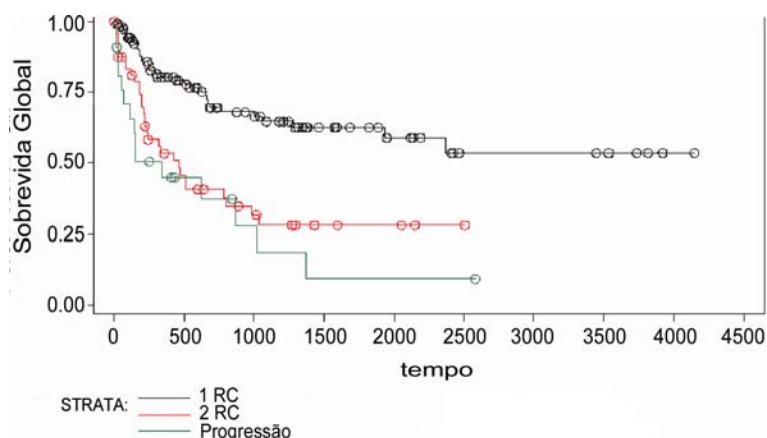


Figura 3. Pacientes em primeira remissão clínica tiveram sobrevida mais longa no grupo TMO auto ( $p < 0,0001$ )

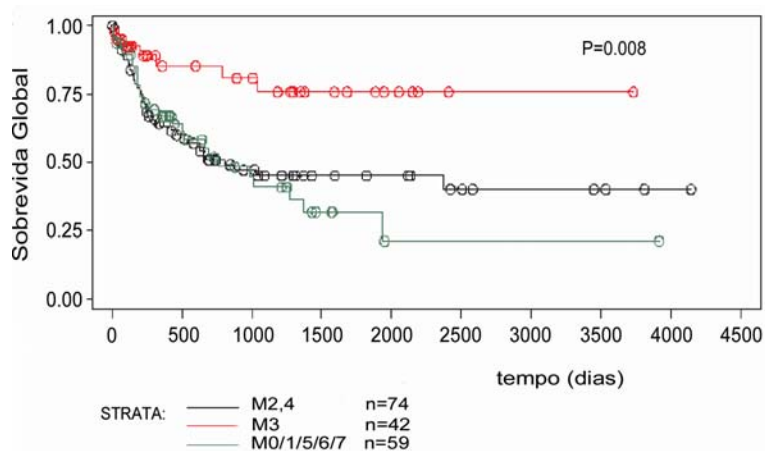


Figura 4. Sobrevida dos diferentes FAB no grupo TMO auto, mostrando nítida superioridade para o subgrupo M3

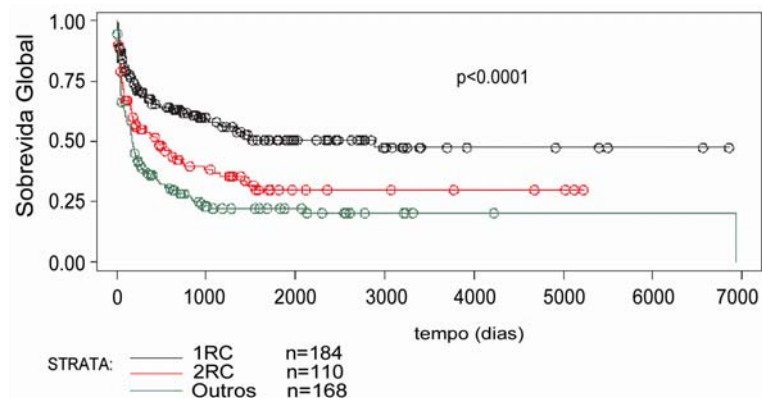


Figura 5. Assim como no grupo TMO auto, os pacientes em 1RC que fizeram TMO alo tiveram sobrevida prolongada

De acordo com a Classificação FAB, encontramos 28% dos pacientes no subgrupo M2, 24% no M3, 16% no M1, 14% no M4, 10% no M5 e 8% nos outros subgrupos. O subgrupo M3 teve uma sobrevida mediana estatisticamente superior e ainda não alcançada (Figura 4). O dado da citogenética foi enviado pelos diferentes centros de maneira incompleta, sendo que, no conjunto de transplantes, foram obtidos apenas 30% dos resultados. No grupo de TMO auto, a citogenética era intermediária em 53% dos casos, favorável em 22% e desfavorável em 16%. Houve apenas uma tendência não significativa de melhor sobrevida no subgrupo de citogenética favorável.

Sessenta e três por cento dos pacientes receberam células-tronco de sangue periférico (CTSP), 22% receberam células-tronco de medula óssea (CTMO) e 15% receberam de ambas as fontes, e 25% dos enxertos sofreram *purging*. Foi usado fator de crescimento em 83% dos casos. Nenhum destes fatores influenciou na sobrevida dos transplantados. Trinta por cento dos pacientes do grupo TMO auto recidivaram e, destes, 11% resgataram com TMO alo ( $n=6$ ).

Evoluíram para o óbito até a presente análise 43,4% dos pacientes, sendo a principal causa a recidiva da doença, que aconteceu em 60% dos casos de óbito, 30% de todos os casos submetidos ao transplante. Infecção foi a segunda causa de óbito neste grupo (22%).

Assim como os fatores previamente mencionados, também não influenciaram na sobrevida o sexo, a citogenética, o número de células infundidas e o regime de condicionamento.

Já no grupo TMO alo, 57% eram do sexo masculino e a distribuição de idade era semelhante ao grupo TMO auto. Apenas 40% estavam em 1RC, 24% estavam em 2RC e 36% em outras fases. Houve uma melhor sobrevida no grupo de 1RC (2.880 versus 455 dias para 2RC versus 173 dias para outros) (Figura 5). O pequeno grupo FAB M3 era representado por 13% dos casos, sendo a maioria M2 (31%), M1 (19%) ou M4 (15%). Diferente do resultado encontrado no subgrupo TMO auto, esta variável não influenciou na sobrevida dos pacientes.

Embora obtendo dados incompletos nesta variável, a minoria dos pacientes apresentava citogenética favorável (17%), sendo desfavorável em 32%, intermediária em 48% dos casos, mas este

fator não influenciou na sobrevida. Oitenta e um por cento dos pacientes eram portadores de leucemia primária e 19% de secundária, sendo que estes últimos tiveram sobrevida estatisticamente inferior (192 versus 754 dias,  $p=0,005$ ) (Figura 6).

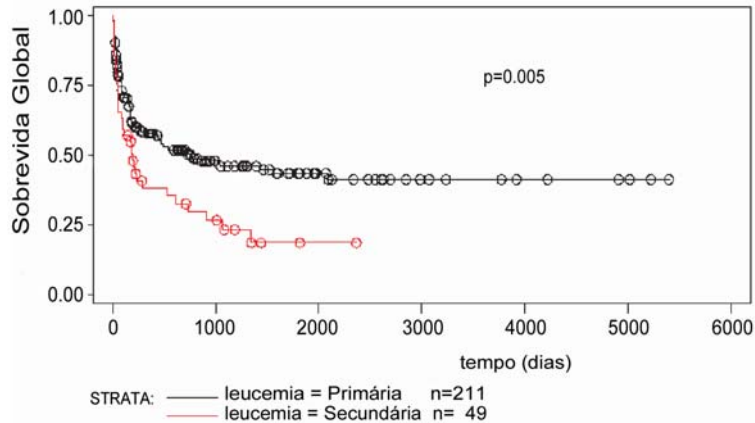


Figura 6. Pacientes com leucemia primária no grupo TMOalo tiveram melhor sobrevida

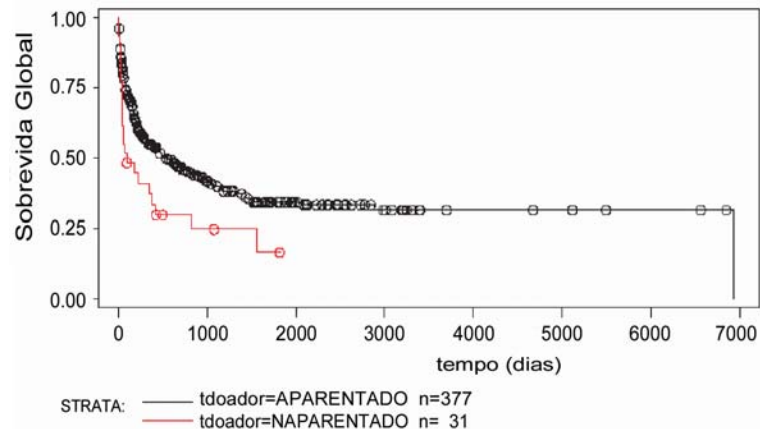


Figura 7. Tipo de doador

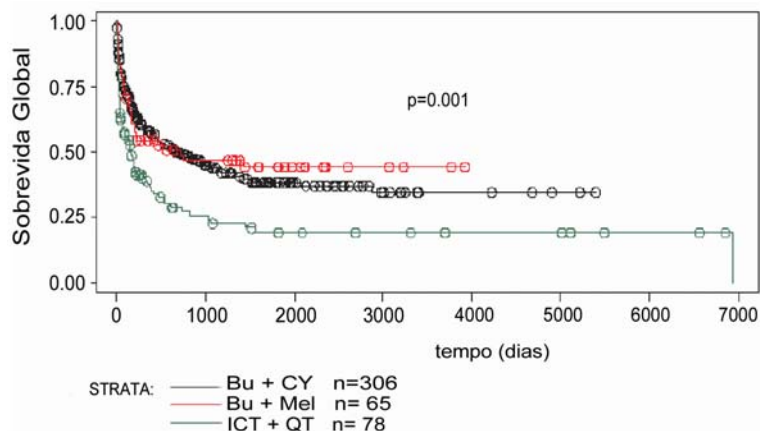


Figura 8. Regime de condicionamento no grupo TMOalo: Irradiação Corporal Total resultou em menor sobrevida

Noventa e dois por cento dos doadores eram aparentados, e estes tiveram sobrevida de 538 dias, em comparação com 93 dias dos que receberam de doadores não aparentados (Figura 7). Setenta e quatro por cento dos pacientes receberam medula óssea, 23%, sangue periférico e 4% recebendo células de cordão umbilical. A origem da célula foi um fator sem significância estatística para impacto da SG. Dezesesseis por cento dos pacientes fizeram condicionamento incluindo irradiação corporal total (TBI), todos os restantes utilizaram bussulfan com ciclofosfamida ou com melfalan. O uso da TBI como parte do regime de condicionamento resultou numa pior sobrevida em comparação com os outros grupos (165 dias,  $p=0,0001$ ) (Figura 8)

A doença enxerto versus o hospedeiro (GVHD) agudo graus III e IV comprometeu 10% dos pacientes do grupo TMO alo, enquanto o GVHD crônico extenso comprometeu 19%, e o limitado, 16% dos pacientes. A mucosite grau 3 e 4 foi observada em 58% dos pacientes, cistite em 11% e doença veno-oclusiva hepática (VOD) em 14% dos pacientes. Infecção bacteriana foi observada em 54% dos casos, sendo que em 40 casos a infecção foi por *Staphylococcus sp*, em 30 por *Pseudomonas sp* e em 17 por *Enterococos*. A infecção viral comprometeu o transplante de 37,5% dos pacientes e 14% tiveram infecção fúngica. Durante o procedimento, 21% dos pacientes apresentaram algum grau de hemorragia.

A enxertia teve uma mediana de 17 dias, ocorrendo em até 148 dias. Receberam infusão de linfócitos do doador 13% dos pacientes. O óbito ocorreu em 57% dos casos, sendo a maioria por infecção (38%), doença (32%), toxicidade (9,5%) e GVHD (7,5%). Os fatores sexo, idade, origem da célula, classificação FAB e citogenética não influenciaram na sobrevida destes pacientes.

## Discussão e Conclusões

Apesar de ser um estudo retrospectivo, o presente levantamento apresenta como diferencial o significativo número de casos incluídos e a possibilidade de cooperação entre os diversos centros de transplante de medula óssea do Brasil. Constitui um início para análise crítica de nossos resultados para melhoria contínua de nossos protocolos.

Conforme esperado, as populações estudadas comparando-se TMO alo com TMO auto não foram uniformes, sendo que no grupo dos TMO alo prevaleceram pacientes de pior prognóstico, enquanto no grupo TMO auto prevaleceram pacien-

tes com LMA subtipo FAB M3, e mais pacientes em primeira RC, o que explica os melhores resultados neste grupo de pacientes. Este fato dificulta a análise comparativa de sobrevida já que temos pacientes de prognósticos diferentes nos diferentes grupos estudados (Figura 8). Tanto no grupo TMO auto quanto no TMO alo, pacientes em primeira remissão completa tiveram maior sobrevida quando comparados com segunda RC e outros ( $p < 0,0001$ ), fato concordante quando observamos os dados internacionais.<sup>28</sup>

Sabe-se que o TMO alo apresenta a menor incidência de recidiva de doença (mesmo se comparado com singênico), de onde se conclui que há um efeito enxerto versus leucemia. Apesar dos bons resultados, há uma grande morbimortalidade causada pelo GVHD, doença veno oclusiva hepática (VOD), infecções e pneumonite intersticial. A sobrevida livre de doença com o TMO alo em IRC oscila entre 45% a 60% dos casos.<sup>20-22</sup>

A limitação do método é a necessidade de um doador relacionado compatível no sistema HLA (*human leukocyte antigen*) e a grande mortalidade observada nos pacientes acima de 50 anos, que pode variar entre 20% a 40%. O uso de doadores não relacionados apresenta grande mortalidade relacionada ao tratamento, com intervalo livre de doença abaixo de 35%.<sup>23</sup>

Como o TMO pode ser curativo em cerca de 30% dos pacientes que recidivam, alguns investigadores sugerem que este tratamento deva ser reservado para a recaída ou para a segunda RC.<sup>30</sup> Fatores de bom prognóstico incluem t(8;21), inv (16) em LMA M4 com eosinofilia e t(15;17) associado a LMA M3, e fatores de mau prognóstico incluem deleção de 5q e 7q, trissomia do 8, t(6;9), t(9;22) e antecedentes de mielodisplasia ou antecedente de doença hematológica.

Pacientes de baixo risco podem fazer o TMO quando da recidiva, mas os de mau prognóstico não são curados na mesma proporção e devem fazer o TMO na primeira RC quando houver doador relacionado. Nestes casos, a sobrevida livre de doença (SLD) em cinco anos é de 8% a 30% se leucemia secundária.<sup>31</sup>

Conforme dados encontrados na literatura sobre TMO auto e TMO alo, no presente estudo observou-se maior sobrevida global entre pacientes que receberam células de doadores aparentados versus não aparentados. Pacientes com diagnóstico de leucemia primária também tiveram maior sobrevida em comparação com secundária, assim como os que fizeram o TMO em primeira RC em relação à segunda e estes em relação à doença avançada. No grupo dos TMO alo não houve diferença na sobrevida com relação à classificação FAB. Já nos TMO auto, os pacientes classificados como M3 tiveram sobrevida maior que os demais grupos.

Encontramos dados conflitantes com a literatura no que concerne ao condicionamento com irradiação corpórea total, que em nossa casuística mostrou menor sobrevida, sendo que na literatura não há diferença significativa. Acreditamos que este fato possa estar ligado com a pouca expe-

Tabela 2  
Principais causas de óbito nos dois grandes grupos, e a comparação com dados do IBMTR

Causa de Óbito	TMOalo		TMOauto	
	IBMTR	Brasil	IBMTR	Brasil
Doença	34%	32%	78%	60%
Toxicidade/ Infecção/ GVHD	66%	68%	22%	40%

riência dos serviços de radioterapia de nosso meio com o uso de radiação corporal total.

Conforme esperado, a mortalidade nos TMO auto esteve principalmente relacionada à recidiva da doença, enquanto, nos alo, à toxicidade do tratamento, infecção e GVHD (Tabela 2).

Há necessidade de enriquecer este estudo com dados de sobrevida livre de doença e taxa de recidiva.

É importante ressaltar que muitos dados não foram encaminhados de forma completa pelos serviços, principalmente dados relacionados a citogenética. Este fato nos remete à preocupação de que nem todos os hospitais brasileiros estejam realizando citogenética e, portanto, tratando adequadamente pacientes com LMA.

De qualquer forma, podemos concluir que os centros de transplantes no Brasil apresentam resultados adequados de sobrevida tanto nos transplantes alogênicos como autólogos e comparáveis a dados da literatura. No entanto, seria interessante que nos organizássemos no sentido de obtermos estudos prospectivos que possam responder a questões específicas ligadas à qualidade do atendimento no Brasil.

**Abstract**

Data from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) contribute for the improvement of Bone Marrow Transplant (BMT) worldwide. We studied the Brazilian experience in BMT for AML to compare this with international data. We performed a retrospective study by sending questionnaires to 16 BMT centers regarding clinical and treatment variables. Statistical analyses concerning autologous BMT (autoBMT) and allogeneic BMT (alloBMT) were performed using the Kaplan-Meier method and the log-rank test. All p-values were two-tailed. We collected data from 731 patients (205 autoBMT and 526 alloBMT). Median overall survival (OS) for autoBMT patients was longer than alloBMT patients (1035 vs. 466 days,  $p=0.0012$ ). AlloBMT stem cell source (SCS): 73% bone marrow stem cell (BMSC), 23% peripheral blood stem cells (PBSC) and 4% umbilical cord blood. Among the autoBMT patients, the SCS was 63% PBSC, 22% BMSC and 15% both. The SCS did not impact on OS. There was no difference in OS between different FAB classifications in the alloBMT group, but in the autoBMT the M3 patients had longer survival. As expected, the main cause of mortality among autoBMT patients was related to disease relapse (60%), while in the alloBMT, to infection (38%). In both groups we found longer OS in first complete remission (ICR)

compared to second (2CR) and other ( $p < 0.0001$ ), and longer OS in de novo AML than in secondary. In the alloBMT group we found more patients with advanced disease (60%), while in the autoBMT group, we found more M3 patients (24%), which could explain the difference in OS. Most of our results are in accordance with IBMTR data. One should consider the fact that this is a retrospective study and our findings should be analysed with caution. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(1):11-18.

**Key words:** Acute myeloid leukemia; bone marrow transplantation; treatment.

## Referências Bibliográficas

- Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2.404-32.
- Myint H, Lucie NP. The prognostic significance of the CD34 antigen in acute myeloid leukaemia. *Leuk Lymphoma* 1992;7(5-6):425-9.
- Geller RB, Zahurak M, Hurwitz CA et al. Prognostic importance of immunophenotyping in adults with acute myelocytic leukaemia: the significance of the stem-cell glycoprotein CD34 (My10) *Br J Haematol* 1990;76 (3):340-7.
- Campos L, Guyotat D, Archimbaud E et al. Clinical significance of multidrug resistance P-glycoprotein expression on acute non-lymphoblastic leukemia cells at diagnosis. *Blood* 1992;79(2):473-6.
- Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood* 2000;96(13):4075-83.
- Grimwade D, Walker H, Harrison G et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood* 2001;98(5):1312-20.
- Mrózek K, Prior TW, Edwards C et al. Comparison of cytogenetic and molecular genetic detection of t(8;21) and inv(16) in a prospective series of adults with de novo acute myeloid leukemia: a Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2001;19(9):2482-92.
- Brunning RD, Matutes E, Harris NL et al. Acute myeloid leukaemia: introduction. In: Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al., eds.: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press, 2001. World Health Organization Classification of Tumours, 3, pp 77-80.
- Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT et al.: Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) co-operative group. *Br J Haematol* 1976;33(4):451-8.
- Cheson BD, Cassileth PA, Head DR, et al.: Report of the National Cancer Institute-sponsored workshop on definitions of diagnosis and response in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8(5):813-9.
- Micallef IN, Rohatiner AZ, Carter M et al.: Long-term outcome of patients surviving for more than ten years following treatment for acute leukaemia. *Br J Haematol* 2001;113(2):443-5.
- Scheinberg DA, Maslak P, Weiss M. Acute leukemias. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds.: Cancer: Principles and Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 2404-32.
- Wiernik PH. Diagnosis and treatment of acute nonlymphocytic leukemia. In: Wiernik PH, Canellous GP, Dutcher JP, et al., eds.: Neoplastic Diseases of the Blood. 3rd ed. New York, NY: Churchill Livingstone, 1996, pp 283-302.
- Wiernik PH, Banks PL, Case DC Jr et al.: Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79 (2): 313-9.
- Cassileth PA, Lynch E, Hines JD et al.: Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood* 1992;79 (8):1.924-30.
- Vaughan WP, Karp JE, Burke PJ: Long chemotherapy-free remissions after single-cycle timed-sequential chemotherapy for acute myelocytic leukemia. *Cancer* 1980;45(5):859-65.
- Cassileth PA, Harrington DP, Hines JD et al.: Maintenance chemotherapy prolongs remission duration in adult acute non-lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1988;6(4):583-7.
- Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA et al.: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994;331(14):896-903.
- Champlin R, Gajewski J, Nimer S et al.: Postremission chemotherapy for adults with acute myelogenous leukemia: improved survival with high-dose cytarabine and daunorubicin consolidation treatment. *J Clin Oncol* 1990;8(7):1.199-206.
- Clift RA, Buckner CD, Thomas ED et al.: The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987;2(3):243-58.
- Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D et al.: Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br J Haematol* 1989;72(1):57-63.
- Bostrom B, Brunning RD, McGlave P, et al.: Bone marrow transplantation for acute non-lymphocytic leukemia in first remission: analysis of prognostic factors. *Blood* 1985;65(5):1.191-6.
- Busca A, Anasetti C, Anderson G et al.: Unrelated donor or autologous marrow transplantation for treatment of acute leukemia. *Blood* 1994;83 (10): 3.077-84.
- Tallman MS, Rowlings PA, Milone G et al.: Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood* 2000;96(4):1.254-8.
- Cassileth PA, Andersen J, Lazarus HM et al.: Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1993;11(2):314-9.
- Jones RJ, Santos GW. Autologous bone marrow transplantation with 4-hydroperoxycyclophosphamide purging. In: Gale RP, ed.: Acute Myelogenous Leukemia: Progress and Controversies: Proceedings of a Wyeth-Ayerst-UCLA Symposia Western Workshop Held at Lake Lanier, Georgia, November 28-December 1, 1989. New York: Wiley-Liss, 1990, pp 411-419.
- Gorin NC, Aegerter P, Auvert B et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myelocytic leukemia in first remission: a European survey of the role of marrow purging. *Blood* 1990;75 (8):1.606-14.
- Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995;332(4):217-23.
- Ferrant A, Labopin M, Frassoni F et al.: Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 1997;90(8):2.931-8.
- Schiller GJ, Nimer SD, Territo MC et al. Bone marrow transplantation versus high-dose cytarabine-based consolidation chemotherapy for acute myelogenous leukemia in first remission. *J Clin Oncol* 1992;10(1):41-6.
- Witherspoon RP, Deeg HJ, Storer B et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for treatment-related leukemia or myelodysplasia. *J Clin Oncol* 2001;19(8):2.134-41.

**Grupo Cooperativo de Estudo em TMO na  
Leucemia Mielóide Aguda - SBTMO**

• Hospital Israelita Albert Einstein/Instituto Israelita Albert Einstein de Ensino e Pesquisa – S. Paulo-SP.

*Nelson Hamerschlak, Débora Barton, Frederico Rafael Moreira, Yana Sarkis Novis, Jairo Jose do Nascimento Sobrinho, Eurípides Ferreira, Marisete Popovici, Cláudia Eiko Suzuki, José Mauro Kutner, Andreza Alice Feitosa Ribeiro.*

• Serviço de Hematologia do Hospital Brigadeiro – S. Paulo-SP  
*Fausto Celso Trigo, Maria Aparecida Zanichelli*

• Serviço de Oncologia Pediátrica – Hospital de Clínicas da UFRGS – Porto Alegre-RS

*Algemir Lunardi Brunetto, Cláudio Galvão de Castro, Lauro José Gregianin.*

• Departamento de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – S. Paulo-SP

*Frederico Luiz Dulle, Rosaura Saboya, Maria Cristina Martins de Almeida Macedo, Roberto Luiz da Silva, Leila Maria Magalhães Pessoa de Melo, Nadjanara Dorna Bueno.*

• Serviço de Oncologia Pediátrica (Graac) da Universidade Federal de São Paulo – S. Paulo-SP

*Adriana Seber, Roseane Vasconcelos Gouvêa, Valéria Cortez Ginani.*

• Cepon de Florianópolis – Florianópolis-SC

*Alfredo Daura Jorge, Marco Rotolo, Ana Carolina Ribas, Mary Anne Taves, Ires Hamyra B. Massaut, Karin Beatriz L. Stoeterau, Lygia Goreti B. Peters, José Antônio Calza, Alexandre Silvério, Karla Richter Zanella, Danielle Ventura de Castro, Marta Rinaldi.*

• Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Base, Funfarme, Cintrans, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – SJ Rio Preto-SP

*Milton Artur Ruiz, Lilian Piron-Ruiz, Flavio Augusto Naoum, Leda Elias, Antonio Carmo Galante Buissa, Ana Paula Gallo.*

• Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFRGS – Porto Alegre-RS

*Lucia MR Silla, Henrique Bittencourt, Rosane Bittencourt.*

• Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital Amaral Carvalho – Jaú-SP

*Vergílio Antonio Rensi Colturato, Mair Pedro e Souza, Marcos Augusto Mauad, Wellington Moraes Azevedo.*

• Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hemocentro da Unicamp – Campinas-SP

*Afonso Celso Vigorito, Francisco José Penteado Aranha, Gislaïne B Oliveira, Katia AB Eid, Cármino Antonio de Souza.*

• Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR – Curitiba-PR

*Ricardo Pasquini, Carlos Roberto de Medeiros, José Zanis Neto, Marco Antonio Bitencourt, Carmem Maria Bonfim, Vaneuza Araujo Moreira, Daniela Carinhonha Setúbal, Jefferson Ruiz, Daniela Dourado, Marcelo Aduan.*

• Hospital Infantil Dr. Boldrini – Campinas-SP

*Erika Rodrigues, Afonso Celso Vigorito, Francisco José Penteado Aranha, Gislaïne B Oliveira, Erika R Pontes, Silvia Regina Brandalise.*

• Departamento de Hematologia da UFRJ – Rio de Janeiro, RJ  
*Angelo Maiolino, Márcio Nucci.*

• Centro de Transplantes de Medula Óssea do Hemope – Recife-PE

*Érika Coelho, Patrícia Markman, Emilton Dias.*

• Real Hospital Português de Beneficência de Pernambuco – Recife-PE

*Maurício Ostronoff, Ana Patrícia Souto Maior, Alexandre Sucupira, Rodolfo Calixto, Mariana Coutinho, Rodrigo Florêncio, Kleber Matias.*

• Centro de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da USP – Ribeirão Preto-SP

*Júlio César Voltarelli, Belinda Simões, Marina Coutinho, Ana Beatriz P. Lima Stracieri.*

Avaliação: Editor e dois revisores externos.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 05/07/2005

Aceito após modificações: 27/12/2005