

**NADJANARA DORNA BUENO**

**O transplante de células tronco hematopoéticas alogênico e autogênico na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa:  
análise de 62 pacientes.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

São Paulo  
2008

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**NADJANARA DORNA BUENO**

**O transplante de células tronco hematopoéticas alogênico e autogênico na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa:  
análise de 62 pacientes.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

São Paulo  
2008

Dorna Bueno

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Bueno, Nadjanara Dorna

O transplante de células tronco hematopoéticas alogênico e autogênico na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa : análise de 62 pacientes / Nadjanara Dorna Bueno. -- São Paulo, 2008.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Departamento de Clínica Médica.

Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.

Orientador: Frederico Luiz Dulley.

Descritores: 1.Transplante de células-tronco hematopoéticas 2.Transplante homólogo/estatística & dados numéricos 3.Transplante autólogo/estatística & dados numéricos 4.Leucemia mielocítica aguda/mortalidade 5.Toxicidade de drogas/mortalidade 6.Doença enxerto-hospedeiro/mortalidade

USP/FM/SBD-001/08

*Nadjanara Dorna Bueno*

**In Memoriam**

**Prof. Dr. Michel Jamra**

Nadjanara Dorna Bueno

Aos meus pais

**João e Aparecida (In Memoriam)**

Por terem me proporcionado mais esta chegada.

**Eduardo, Kátia e João**

Presentes em todos os momentos da minha vida.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador **Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley** por sua amizade, confiança, e, por mais uma vez ter me aberto às portas do Serviço de Transplante de Medula Óssea.

Aos meus amigos **Rosaura Saboya, Milton Arthur Ruiz, Silvia Piron-Ruiz, Ulisses Amigo Filho e Daniel Sturaro** por colaborarem na elaboração desta tese.

Ao **Prof. Dalton de Alencar Fischer Chamone** pelo seu empenho na implantação e desenvolvimento do Serviço de Transplante de Medula Óssea, e pela oportunidade que concedeu de desenvolver mais este trabalho.

Aos colaboradores do Serviço de Transplante de Medula Óssea, pela ajuda na busca dos prontuários dos pacientes.

A **Maria do Rosário Lattorre** pelo auxílio na elaboração da estatística deste trabalho.

Em especial a **Kátia**, novamente pela paciência na execução da redação e estratificação desta.

Ao **Serviço de Hematologia da Santa Casa de São Paulo**, que teve participação fundamental na minha formação profissional.

Aos meus **amigos**, que se privaram da minha presença durante este trabalho.

Aos **pacientes**, que foram motivo desta pesquisa.

Nadjanara Dorna Bueno

## Sumário

**Abreviaturas, Símbolos e Siglas**

**Lista de Figuras, Gráficos, Tabelas e Quadros**

**Resumo**

**Summary**

<b>1. Introdução</b> .....	01
1.1. Histórico de Leucemia Mielóide Aguda .....	02
1.2. Etiologia e Patogênese .....	02
1.3. Quadro Clínico, Diagnóstico e Fatores Prognósticos .....	03
1.4. Abordagem do Tratamento da LMA .....	09
1.5. Histórico do TCTH no HCFMUSP .....	18
<b>2. Objetivos</b> .....	20
<b>3. Métodos</b> .....	22
3.1. Avaliação Prévia dos Pacientes .....	24
3.2. Avaliação do TCTH realizado .....	30
3.3. Doador e Sistema de Histocompatibilidade (HLA) .....	32
3.4. Regime de Condicionamento e Sua Toxicidade .....	34
3.5. Enxertia e Suporte Transfusional .....	39
3.6. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) .....	40
3.7. Análise das Infecções .....	42
3.8. Análise Estatística .....	44
<b>4. Resultados</b> .....	45
4.1. Análise da Toxicidade Relacionada aos Regimes de Condicionamento .....	46
4.2. Enxertia e Recuperação Plaquetária .....	51
4.3. Suporte Transfusional .....	52
4.4. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH) .....	54
4.5. Análise das Infecções .....	55
4.6. Análise da Sobrevida .....	58
4.7. Óbito e Causa de Óbito .....	90
4.8. Análise Univariada e Múltipla de Fatores Prognósticos para o Óbito pelo Modelo de Cox .....	92
<b>5. Discussão</b> .....	95
<b>6. Conclusões</b> .....	110
<b>7. Anexos</b> .....	115
<b>8. Referências</b> .....	136

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1 - Algoritmo modificado por Dulley e colaboradores, de conduta na LMA, pelo serviço de TCTH da Faculdade de Medicina da USP ..... 15

Nadjanara Dorna Bueno

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 -	Distribuição do número de TCTH realizadas no HCFMUSP por ano ....	19
Gráfico 2 -	Distribuição do número de TCTH por doença de fevereiro de 1988 a abril de 2007, no HCFMUSP .....	19
Gráfico 3 -	Sobrevida Global da LMA em 1ª RC após TCTH segundo os meses.....	61
Gráfico 4 -	Sobrevida Global da LMA em 1ª RC em relação aos tipos de transplante .....	61
Gráfico 5 -	Sobrevida Global na LMA em 1ª RC submetidos à TCTH Alo segundo o sexo dos pacientes .....	63
Gráfico 6 -	Sobrevida Global na LMA em 1ª RC após TCTH Alo em relação ao sexo dos pacientes e doadores .....	63
Gráfico 7 -	Sobrevida Global na LMA em 1ª RC após o TCTH Auto em relação ao sexo dos pacientes .....	64
Gráfico 8 -	Sobrevida Global no TCTH Alo em meses, em relação ao tipo de LMA .....	66
Gráfico 9 -	Sobrevida Global no TCTH Auto em meses, em relação ao tipo de LMA .....	67
Gráfico 10 -	Sobrevida Global no TCTH Alo, em meses, em relação ao protocolo de indução do tratamento .....	69
Gráfico 11 -	Sobrevida Global no TCTH Auto, em meses, em relação ao protocolo de indução do tratamento .....	69
Gráfico 12 -	Sobrevida Global comparando-se Consolidação intensiva ou não com ADAra-C, no TCTH Alo .....	71
Gráfico 13 -	Sobrevida Global comparando-se Consolidação intensiva ou não com ADAra-C, no TCTH Auto .....	71
Gráfico 14 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo Remissão Completa após 1º ciclo de Indução no TCTH Alo .....	75
Gráfico 15 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo Remissão Completa após 1º ciclo de Indução no TCTH Auto .....	76
Gráfico 16 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo a análise citogenética no TCTH Alo .....	78
Gráfico 17 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo a análise citogenética no TCTH Auto .....	78
Gráfico 18 -	Análise da Sobrevida Global dos pacientes em relação ao tipo de Condicionamento no TCTH Alo .....	80
Gráfico 19 -	Análise da Sobrevida Global dos pacientes em relação ao tipo de Condicionamento no TCTH Auto .....	80
Gráfico 20 -	Sobrevida Global dos pacientes, segundo o tipo de células infundidas no TCTH Auto .....	82
Gráfico 21 -	Sobrevida Global da LMA em 1ª RC, no TCTH Alo, em relação à profilaxia da DECH .....	83
Gráfico 22 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo ausência, grau I, grau II e grau III de DECH Agudo no TCTH Alo .....	85
Gráfico 23 -	Sobrevida Global dos pacientes segundo ausência, grau I, grau II e grau III de DECH Agudo no TCTH Alo .....	86
Gráfico 24 -	Sobrevida Global dos pacientes no TCTH Alo, em relação à DECH	

	Crônica .....	87
Gráfico 25 -	Sobrevida livre de doença após TCTH Alo na LMA em 1ªRC .....	134
Gráfico 26 -	Sobrevida livre de doença após TCTH Auto na LMA em 1ªRC .....	134
Gráfico 27 -	Sobrevida livre de doença na LMA em 1ªRC em relação ao tipo de transplante .....	135

Nadjanara Dorna Bueno

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Classificação Franco-Americo-Brasileiro (FAB) da LMA e anomalias citogenéticas associadas .....	05
Quadro 2 -	Estadiamento Clínico da DECH Aguda .....	40
Quadro 3 -	Gradação Clínica da DECH Aguda .....	40
Quadro 4 -	Classificação da DECH Crônica .....	41

Nadjanara Dorna Bueno

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Grupos de Risco Citogenético na LMA .....	06
Tabela 2 -	Sobrevida e Toxicidade no TCTH Alo e TCTH Auto Para Consolidação na LMA em 1º Remissão Completa .....	17
Tabela 3 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo Características Sócio Demográficas - STMO HCFMUSP 1989 – 2006 .....	24
Tabela 4 -	Número e Porcentagem de Pacientes do Estudo Segundo a Classificação FAB, Imunofenotipagem, Citoquímica, Análise Citogenética e Tratamento Anterior .....	27
Tabela 5 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo Transfusões Prévias .....	28
Tabela 6 -	Número e Porcentagem de Pacientes Submetidos TCTH Alo e Auto em Relação a Fonte de Células .....	30
Tabela 7 -	Número e Porcentagem de Doadores e Receptores no TCTH Alo Segundo o Sexo e Gestação Anterior do Doador .....	33
Tabela 8 -	Número e Porcentagem de Doadores e Receptores Segundo a Compatibilidade ABO e RH entre Doador e Receptor .....	34
Tabela 9 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo o Tipo de Transplante e Regime de Condicionamento .....	35
Tabela 10 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo a Toxicidade Segundo a Toxicidade do Regime de Condicionamento .....	50
Tabela 11 -	Enxertia e Recuperação dos Pacientes Segundo o Estudo .....	52
Tabela 12 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo Transfusões Pós TCTH	53
Tabela 13 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo DECH Aguda e Crônica	54
Tabela 14 -	Número e Porcentagem de Pacientes Que Apresentaram Infecção ao Tipo de TCTH .....	55
Tabela 15 -	Número e Porcentagem de Episódios Infeciosos nos Pacientes pós TCTH Alo e Auto .....	56
Tabela 16 -	Número e Porcentagem de Pacientes Segundo a Avaliação da Antigenemia para CMV nos Pacientes Submetidos a TCTH pós LMA .	57
Tabela 17 -	Número e Porcentagem dos Pacientes Submetidos a TCTH pós LMA em 1ª RC .....	59
Tabela 18 -	Estatística Descritiva de Seguimento (em meses) dos Pacientes Vivos pós TCTH por LMA até 23/01/2007 .....	60
Tabela 19 -	Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo Segundo o Sexo do Paciente e do Doador .....	62
Tabela 20 -	Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Auto Segundo o Sexo do Paciente e do Doador .....	64
Tabela 21 -	Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Auto Segundo o Tipo de LMA (FAB) .....	66
Tabela 22 -	Número e Porcentagem de Óbitos no TCTH Alo e Auto em Relação ao Tratamento de Indução .....	68
Tabela 23 -	Número e Porcentagem de Óbitos no TCTH Alo e Auto em Relação à Consolidação Intensiva .....	70
Tabela 24 -	Número e Porcentagem de Vivos e Óbitos na LMA em 1ª RC no TCTH Alo em Relação à Consolidação Intensiva, Análise Citogenética e Tipo de Leucemia pela Classificação FAB .....	73

Tabela 25 -	Probabilidade de Sobrevida aos 12, 24 e 36 meses, dos Pacientes Portadores de LMA em 1ª RC. Submetidos a TCTH Alo; em Relação à Consolidação Intensiva, Análise Citogenética e Tipo de Leucemia pela Classificação FAB .....	73
Tabela 26 -	Número e Porcentagem de Óbitos na LMA no TCTH Alo e Auto em Relação à Remissão Completa após o 1º Ciclo de Indução .....	75
Tabela 27 -	Número e Porcentagem de Óbitos na LMA no TCTH Alo e Auto em Relação a Análise Citogenética .....	77
Tabela 28 -	Número e Porcentagem de Óbitos na LMA no TCTH Alo e Auto em Relação ao Tipo de Condicionamento .....	79
Tabela 29 -	Número e Porcentagem de Pacientes Submetidos a TCTH Auto, Segundo a Fonte de Células .....	81
Tabela 30 -	Número e Porcentagem de Óbito Quanto à Profilaxia da DECH no TCTH Alo .....	83
Tabela 31 -	Número e Porcentagem de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo, em Relação à DECH Aguda .....	85
Tabela 32 -	Número e Porcentagem de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo, em Relação à DECH Crônica .....	87
Tabela 33 -	Probabilidade de Sobrevida na LMA em 1ª RC no TCTH Alo Segundo as Variáveis do estudo .....	88
Tabela 34 -	Probabilidade de Sobrevida na LMA em 1ª RC no TCTH Auto Segundo as Variáveis do estudo .....	89
Tabela 35 -	Causa de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo e Auto pós LMA em 1ª RC de Forma Global e nos Primeiros 100 dias pós TCTH .	90
Tabela 36 -	Análise Univariada dos Fatores Prognósticos para Óbito (modelo de Cox) nos Pacientes com LMA em 1ª RC Submetidos a TCTH .....	93
Tabela 35	Análise Múltipla dos Fatores Prognósticos para Óbito (modelo de Cox) nos Pacientes com LMA em 1ª RC Submetidos a TCTH .....	94

Nadjanara Docida Biomed

*Nadjanara Dorna Bueno*

**Resumo**

BUENO, N.D. - *O transplante de células tronco hematopoéticas alogênico e autogênico na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa: análise de 62 pacientes* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2008. 152p.

Sessenta e dois pacientes consecutivos portadores de leucemia mielóide aguda submetidos a transplante alogênico e autogênico de células tronco hematopoéticas foram selecionados entre 1989 e 2006. O objetivo deste estudo foi analisar a sobrevida dos mesmos, sendo que 53,2% estavam vivos ao final do estudo, no transplante alogênico 43,3% e no transplante autogênico 62,5%. Fatores como sexo, classificação Franco-Americano-Britânico, análise citogenética, tratamento de indução, regime de condicionamento e remissão após o 1º ciclo de indução tiveram impacto na sobrevida. A consolidação intensiva com altas doses de arabinosídeo resultou em melhora na sobrevida, com um p significativo de 0,0035 no transplante autogênico. A presença de doença do enxerto contra o hospedeiro aguda teve impacto na sobrevida dos pacientes, sendo que os que a tiveram em grau II tiveram melhor sobrevida em relação à ausência da mesma, grau I e III com um  $p=0,0377$ . Diarréia teve significância estatística na forma moderada no transplante alogênico. A doença do enxerto contra o hospedeiro crônica teve impacto na sobrevida, e dois pacientes que a tiveram na forma extensa morreram ( $p=0,0008$ ).

Infecção foi a causa de óbito mais frequente no transplante alogênico (41,1% dos óbitos) seguida de recidiva (29,4% dos óbitos). No transplante autogênico, a recidiva foi a principal causa de óbito (91,7% dos óbitos). Morte por toxicidade relacionada ao procedimento ocorreu em 47% dos pacientes que, foram a óbito no transplante alogênico e em 8,3% no transplante autogênico. Na análise univariada de Cox para fatores prognósticos, tiveram significância o tipo de leucemia mielóide aguda pela classificação FAB, análise citogenética, consolidação intensiva e DECH crônica ( $p=0,019$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,009$  e  $p=0,018$ ). Na análise múltipla, consolidação intensiva e DECH crônica permaneciam com significância ( $p=0,024$ ).

Descritores: 1. Transplante de células-trono hematopoéticas 2. Transplante homólogo/estatística & dados numéricos 3. Transplante autólogo/estatística & dados numéricos 4. Leucemia mielocítica aguda/mortalidade 5. Toxicidade de drogas/mortalidade 6. Doença enxerto-hospedeiro/mortalidade

*Nadjanara Dorna Bueno*

**Summary**

BUENO, N.D. - *The allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission: analyses of 62 patients* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2008. 152 p.

Sixty two consecutive patients were submitted to allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission between 1989 and 2006. The objective of this study was to analyze the survival of the patients and by the end of the study, 53,2% were kept alive, in allogeneic 43,3% and in autologous 65,2%, without statistic significance. Factors like gender, French-American-British classification of acute myeloid leukemia, cytogenetics, induction treatment, remission after the first cycle of induction chemotherapy and conditioning regiment didn't have impact in survival. Patients in allogeneic who were consolidated with high doses of arabinoside had better survival with a p of 0,0035. Acute graft-versus-host disease had impact when it was compared grade II with absence, grade I and III with a p of 0,0377. Diarrhea had statistic significance in moderate degree in allogeneic transplant. Chronic graft-versus-host disease had impact in survival and two patients who had it in intense, died (p=0,0008). Infection was the most frequent death cause in allogeneic (41,1% of deaths) following relapse (29,4% of death). In autologous the relapse was the principal cause of death (91,7% of deaths). Toxicity related to procedure occurred in 47% of patients who died in allogeneic and 8,3% in autologous. Univariate Cox analysis to prognostic factors showed significance for the type of leukemia by FAB classification, cytogenetics analysis, intensive consolidation and chronic graft-versus-host disease (p=0,019, p=0,017, p=0,009 and p=0,018). In multiple analysis, intensive consolidation and chronic graft-versus-host disease had significance with a p=0,0244.

Descriptors: 1. Hematopoietic stem cell transplantation 2. Transplantation, homologous / statistics & numerical data 3. Transplantation, autologous / statistics & numerical data 4. Leukemia myelocytic, acute / mortality 5. Drugs toxicity / mortality 6. Graft vs host disease /mortality

*Nadjanara Dorna Bueno*

**Abreviaturas**

## Abreviaturas, Símbolos e Siglas

\* As abreviaturas, Símbolos e Siglas dos anexos estão dispostas nesta listagem.

<	Maior que
>	Menor que
2ária	Secundária
AAG	Anemia Aplastica Grave
ADArá-C	altas doses de Ara-C
AL	Alagoas
Alo	Alogênico
ALT CROMOSS	Alteração do Cromossomo
AM	Amazonas
Am	Amarelo
Ant.	Anterior
Ara-C	Citarabina
Aus.	Ausente
Auto	Autogênico
BA	Bahia
Bl	blastos
Br	Branco
BU16	Bussulfano 16mg/kg
Ca mama	Câncer de mama
CALGB	Grupo B de Câncer e Leucemia
CE	Ceará
CE	Corticóide
cel. Inf.	Célula Infundida
CFM	Ciclofosfamida
CFM120	Ciclofosfamida 120mg/kg
cGy	Centigrades
CH	Concentrado de Hemáceas
Ciclo	Ciclosporina
Ciclosp	Ciclosporina
Citoq.	Citoquímica
CMV	Citomegalovírus
Comp	Composto
CPA	Concentrado de Plaquetas por Aferese
CPP	Células Progenitoras Periféricas
CPR	Concentrado de Plaquetas Randomicas
CSA	Ciclosporina A
CYA	Ciclosporina A
D	Diarréia
D/I	Antraciclina
DAT	Antraciclina, Arabinosideo e Tioguanina

DAUNO	Daunoblastina
DECH	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
DECH Ag	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Aguda
DECH CR	Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica
Desc	desconhecido
Diag	Diagnóstico
E.Coli	Eschirichia Coli
EV	Endovenosa
F	Feminino
FAB	Fraco-Americano-Britânico
Fenobarb	Fenobarbeturico
FI	Falha de Indução
FMA	Fases Mais Avançadas
FOI	Febre de Origem Indeterminada
GPA	Gravidez, Parto e Aborto
GSD	Grupo Sangüineo do Doador
GSP	Grupo Sangüineo do Paciente
Guarat.	Guarantiguetá
H. Zoster	Herpes Zoster
HC	Hospital das Clínicas
Hemocult. Pseudom	Hemocultura Pseudomonas positivas
HLA	Antígeno de Histocompatibilidade
HSV	Herpes Virus
IDA	Idarrubicina
IL-2	Interleucina 2
Imuno	Imunofenotipagem
Inf.	Infecção
Intermed	Intermediário
inv.	inversão
Itap.	Itapecirica da Serra
ITU	Infecção do Trato Urinário
Leuc.	Leucócitos
LH	Linfoma Hodgkin
LLA	Leucemia Linfoide Aguda
LMA	Leucemia Mielóide Aguda
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
LNH	Linfoma Não-Hodgkin
M	Masculino
M	Mucosite
maléolo D	maléolo Direito
Manut	Manutenção
MEL140	Melfalano 140mg/m <sup>2</sup>
MG	Minas Gerais

Mielo	mielograma
Mit	Mitroxantone
MM	Mieloma Múltiplo
Monoc	Monocítica
MT	Mitroxantone
MTX	Methotrexate
N	Número de Pacientes
N	Nausea
N/A	Não Avaliado
N/Inf	Não Informado
N/R	Não Referido
N/Ref	Não Referido
N/Transf.	Não Transfundidos
N/Trat	Não Tratada
NCI	Número de Células Infundidas
necrop.	necrópsia
OMS	Organização Mundial de Saúde
Orafaringe Inf.	Infecção de Orofaringe
P AMB	Ambulatório do Hospital das Clinicas
P. Prud.	Presidente Prudente
Pd	Pardo
Pinda	Pindamonhangaba
PL	Plaqueta
Pneumonia Bilat	Pneumonia bilateral
Prof. DECH	Profilaxia da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro
Prog. Interm.	Prognóstico Intermediário
Pseudom. MultiR	Pseudomonas Multi Randomicas
QT	Quimioterapia
RC	Remissão Completa
REC	Recaída
Refrat.	Refratária
Retr.	Retransplante
RR	Recaída Refratária
RT	Radioterapia
S.André	Santo André
S.Bento Sapucaí	São Bento do Sapucaí
S.Seb.	São Sebastião
S/Citoq	Sem Citoquímica
S/Enx.	Sem Enxertia
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SJ Campos	São José dos Campos
SMD	Síndrome Mielodisplastica
SNC	Sistema Nervoso Central

SOS	Síndrome Obstrutiva Sinusoidal
SP	São Paulo
St Aureaus	Stafilococos aureaus
St Epid	Episodio esporádico
TAD	Tioguanina, arabinosideo e daunoblastina
TBI	irradiação corporal total
TBI 1200	irradiação corporal total 1200cGy
TCTH	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas
TCTH-Alo	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Alogênicas
TCTH-Auto	Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Autogênicas
TGI	Trato Gastro Intestinal
TGO	Trans aminase glutamo oxaloacética
TGP	Trans aminase glutamo piruvica
Transf. CH	Tranferência de Concentrado de Hemáceas
Transf. PL	Transferência de Plaquetas
U	Unidade
UA	Unidade de Aferese
UA	Unidade de Aferese
UCH	Unidade de Concentrado de Hemáceas
UCPA	Unidade de Concentrado de Plaquetas por Aferese
UCPM	Unidade de Concentrado de Plaquetas Múltiplas
UPM	Unidade de Plaquetas Múltiplas
UR	Unidade Randomica
Uroc.	Urocultura
UTI	Unidade de Tratamento Intensiva
V	Vômito
VOD	Doença Venooclusiva
VP	Vepeside
VP 16	Vepeside 60mg/kg
VZV	Varicela zoster

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **1. Introdução**

## 1.1. Histórico da Leucemia Mielóide Aguda

A leucemia mielóide aguda (LMA) constitui-se por um grupo heterogêneo de doenças, caracterizada pela proliferação de um clone neoplásico de células precursoras hematopoiéticas, com bloqueio da produção de hematopoiese normal <sup>(1)</sup>. A infiltração de células leucêmicas na medula óssea é quase sempre acompanhada por anemia e trombocitopenia. O número absoluto de neutrófilos pode ser abaixo do normal, dependendo do número total de leucócitos <sup>(2)</sup>.

O primeiro caso identificado de leucemia aguda foi atribuído a Friedrich <sup>(3)</sup>, mas foi Ebstein quem usou o termo “acute leukämie” em 1889 <sup>(4)</sup> e isto levou à descrição de diferenças clínicas entre leucemia mielóide aguda e crônica <sup>(5)</sup>.

## 1.2. Etiologia e Patogênese

Desde as observações iniciais em 1970 <sup>(6,7)</sup>, numerosas publicações têm indicado a quimioterapia como agente leucemogênico, especialmente agentes alquilantes <sup>(8,9)</sup>, exposição crônica ao benzeno <sup>(10,11)</sup> e irradiação <sup>(12,13)</sup>. Pacientes com anemia de Fanconi (AF) tem extraordinária predisposição à LMA. Pelo menos 10% dos pacientes com AF apresentam, no curso da doença, LMA ou síndrome mielodisplásica (SMD), com incidência aproximadamente 15.000 vezes maior do que em crianças na população geral <sup>(14)</sup>. Crianças com

síndrome de Down têm tendência aproximadamente 20 vezes maior de apresentar leucemia, comparadas às crianças normais, especialmente o subtipo megacariocítico (Franco – Américo – Britânico – FAB – M7), com pico de incidência aos quatro anos de idade, podendo apresentar fase de SMD, precedendo o quadro leucêmico, com dificuldade de aplicação do critério FAB<sup>(15,16)</sup>. A síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) e a síndrome de Bloom são também doenças predisponentes à LMA<sup>(17,18)</sup>.

Aproximadamente 10.600 novos casos ocorreram nos Estados Unidos em 2002 e 7400 pacientes morreram desta doença<sup>(19)</sup>. A média de incidência é de três a quatro casos para 100.000 pessoas, sendo 1,2 casos por 100000 pessoas em idade até 30 anos e mais de 20 casos por 100000 pessoas na idade de 80 anos. A mediana de idade é de 20 anos e tem aumentado nas últimas décadas<sup>(19)</sup>.

### **1.3. Quadro Clínico, Diagnóstico e Fatores Prognósticos.**

Os sinais e sintomas da LMA são diversos e inespecíficos, mas relacionam-se diretamente à infiltração da medula óssea, levando à citopenia periférica. Os pacientes apresentam sinais e sintomas como fadiga, hemorragia, infecções e febre devido à anemia, plaquetopenia e diminuição do número de leucócitos normais. São comuns dispnéia e palidez. A infiltração leucêmica de vários órgãos, incluindo fígado, baço, pele, linfonodos, ossos, gengiva e sistema nervoso central, pode provocar vários outros sintomas e massa tumoral

isolada composta por blastos leucêmicos é denominada sarcoma granulocítico. Leucocitose superior a 100.000 por milímetro cúbico ( $100.000/\text{mm}^3$  ou  $100 \times 10^9/l$ ) pode levar a sintomas de leucostase, tais como disfunção erétil e sangramento de olhos e cérebro-vascular. Anormalidades metabólicas tais como hiperuricemia e hipocalcemia podem ocorrer <sup>(20)</sup>.

Historicamente, o diagnóstico e resposta à terapia foram estabelecidos por morfologia e estudo citoquímico. Apesar de a morfologia permanecer como diagnóstico inicial de qualquer paciente com leucemia aguda, nas últimas décadas tem se demonstrado a importância de expressão dos antígenos de superfície celular por imunofenotipagem, usualmente determinados por citometria de fluxo, bem como marcadores moleculares e citogenéticas <sup>(21)</sup>.

O método mais utilizado para a classificação da LMA foi desenvolvido pelo grupo FAB (quadro 1), que divide a LMA em nove distintos subtipos que diferem com respeito à linhagem mielóide envolvida e o grau de diferenciação leucêmica. A distinção é baseada na morfologia dos blastos e na sua reatividade com reações citoquímicas, incluindo a mieloperoxidase, Sudan-Black e a não específica esterase, naphthyl – acetato e naphthyl – butyrato <sup>(22, 23)</sup>.

Os métodos imunofenotípicos foram incorporados ao critério diagnóstico do grupo FAB <sup>(24,25)</sup>, bem como as alterações cromossômicas, que estão relacionadas ao prognóstico de grande porcentagem de pacientes <sup>(26, 27)</sup>.

<b>Quadro I: Classificação Franco-Americo-Brasileiro (FAB) da LMA e anomalias citogenéticas associadas.</b>							
<b>Subtipo (FAB)</b>	<b>Nome</b>	<b>% Casos</b>	<b>Perox</b>	<b>Resultado Sudam Black</b>	<b>Estereas e n/esp.</b>	<b>Translocações Associadas</b>	<b>% Casos</b>
<b>M0</b>	LMA com mínima diferenciação	3	-	-	.*	inv. (3q26) t(3;3)	1
<b>M1</b>	LMA sem maturação	15-20	+	+	-		
<b>M2</b>	LMA com maturação	25-30	+	+	-	t(8;21) t(6;9)	40 1
<b>M3</b>	Leucemia aguda promielocítica	5-10	+	+	-	t(15;17) t(11;17)	98 1
<b>M4</b>	Leucemia aguda mielomonocítica	20	+	+	+	11q23 inv.(3q26) e t(3;3)	20 3
<b>M4Eo</b>	Leucemia aguda mielomonocítica com eosinófilos anormais	5-10	+	+	+	inv. (16) t(16;16)	80
<b>M5</b>	Leucemia monocítica aguda	2-9	-	-	+	11q23 t(8;16)	20 2
<b>M6</b>	Eritroleucemia	3-5	+	+	-		
<b>M7</b>	Leucemia aguda megacariocítica	3-12	-	-	-t	t(1;22)	5

\* Células são positivas para antígenos mieloides (CD13 e CD33)  
t - Células são positivas para alpha naphthil esterase, glicoproteína plaquetária IIb/IIIa ou fator VIII antígeno e negativa para naphthil butirato.

Fonte: Lowenberg et al. N. Engl. J. Med., 341, pp 1051-1062, 1999

Com o objetivo de classificar a biologia e a importância prognóstica das anomalias cromossômicas vistas na LMA, a Organização Mundial de Saúde (OMS) criou um sistema de classificação que reconhece quatro categorias: (1) LMA com anomalias citogenéticas específicas; (2) LMA com displasias múltiplas; (3) LMA secundária à SMD e (4) LMA não classificável. A classificação da OMS requer 20% de células blásticas para o diagnóstico da LMA, em oposição ao número (nº) de blastos igual ou superior ( $\geq$ ) a 30% requeridos pela classificação FAB<sup>(28)</sup>.

Nas últimas três décadas, têm sido demonstrados que a maioria dos casos de LMA são caracterizados por, pelo menos uma anomalia cromossômica. Isto tem levado à correlação do quadro morfológico e características clínicas com a base molecular. Assim, o cariótipo mostra-se como chave determinante no acompanhamento, levando à constatação de que a análise citogenética serve para identificar quadros biológicos distintos da doença, definindo assim a conduta terapêutica. Desta forma, a análise citogenética e molecular dos pacientes recém diagnosticados, estratificando o tratamento, tem-se tornado prática rotineira <sup>(29, 30)</sup>.

São definidos, pela citogenética, em estudos que incluem pacientes com idade inferior a 60 anos, três grupos prognósticos: favorável, intermediário e desfavorável <sup>(30, 31, 32, 33)</sup>. Tabela 1.

**Tabela 1 - Grupos de Risco Citogenético na LMA**

<b>Grupo de Risco</b>	<b>Anormalidade</b>	<b>Comentários</b>
<b>Favorável</b>	t(8;21)	única ou associada com outras anormalidades
	t(15;17)	
	inv.(16)	
<b>Intermediário</b>	normal	anormalidades citogenéticas não classificadas como favorável ou desfavorável ausência de anormalidades favorável ou desfavorável
	+8	
	+21	
	+22	
	del(7q)	
	del(9q)	
	11q23anormal outras alterações estruturais / numéricas	
<b>Desfavorável</b>	-5	só ou em associação com intermediária ou outra desfavorável
	-7	
	del(5q)	
	3q anormal	
	complexa	

Fonte: Grimwade et al.-Blood, vol.92, p. 2322-23, 1998

As anormalidades específicas tais como t(8;21), t(15;17) e inv. (16) são consideradas como de prognóstico favorável para resposta ao tratamento de indução da remissão, sendo mais frequentes em pacientes jovens e apresentam altas taxas de remissão completa (superior a 85%) e um risco relativamente baixo de recaída em cinco anos (30 a 40%)<sup>(20,30,31,32)</sup>.

Por outro lado, pacientes de prognóstico desfavorável correspondem a aproximadamente 15% dos pacientes com idade entre 15 e 60 anos. As anormalidades citogenéticas incluem mais de dois cromossomos, monossomia do cromossomo 5 ou 7, deleção do braço longo do cromossomo 5 (del5q) ou anormalidades do braço longo do cromossomo 3. São anomalias mais comuns em idosos e em pacientes portadores de LMA secundária. A sobrevida média é inferior a 20% em cinco anos<sup>(20,30,31,32)</sup>. Nestes pacientes, a probabilidade de remissão completa é de quatro a 11,9 vezes menor, a recaída de três a 4,4 vezes maior e o risco de morte 2,1 a 4,3 vezes maiores do que nos do grupo intermediário ou favorável, respectivamente<sup>(30)</sup>.

Nos pacientes de risco intermediário, os blastos apresentam cariótipo normal ou alterações citogenéticas não incluídas nos outros dois grupos, além de incluir anormalidades do 11q23 em algumas séries de pacientes<sup>(30,31,32)</sup>.

Pacientes com idade superior a 60 anos geralmente tem mau prognóstico, com sobrevida aos cinco anos inferior a 10%<sup>(34)</sup>. Dois estudos subsequentes analisaram a significância prognóstica de achados citogenéticos iniciais em pacientes idosos portadores de LMA. Tanto o estudo do *United Kingdom Medical Research Council* (MRC)<sup>(35)</sup> e o recente *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB)<sup>(36)</sup> confirmaram o valor do cariótipo pré-tratamento como fator

prognóstico independentes em pacientes idosos portadores de LMA. Entretanto, o impacto de algumas aberrações específicas na evolução clínica é diferente em velhos, quando comparados a pacientes jovens. No estudo MRC <sup>(35)</sup> pacientes com t(15;17), t(8;21) ou inv. (16) compõem o grupo de risco favorável; pacientes com cariótipo normal e outras anormalidades não complexas compõem o risco intermediário, enquanto pacientes com cariótipo complexo tem prognóstico extremamente desfavorável. Este estudo sugere que a classificação citogenética identifica fatores biológicos distintos em grupos etários diferentes.

Nas duas últimas décadas, vários estudos têm demonstrado que a presença ou ausência de mutações genéticas específicas e/ou mudanças na expressão gênica tem efeito no prognóstico dos pacientes <sup>(37)</sup>. No momento, provavelmente o fator prognóstico mais importante em pacientes com LMA e citogenética normal é a duplicação do tandem interno (ITD) do gene tipo III receptor de tirosina Kinase FMS – tipo tirosina Kinase 3 (FLT3) <sup>(38)</sup>. É mutante em aproximadamente 1/3 dos pacientes com LMA e vários estudos têm demonstrado que pacientes com LMA com mutação (FLT3/ITD) têm baixa taxa de cura, devido à recaída <sup>(39)</sup>.

A maioria dos pacientes portadores de LMA não tem fatores de risco, tais como exposições prévias que possam estar relacionados com a instalação da doença e, portanto são considerados pacientes com LMA primária “de novo”. Conforme já foi citado, pacientes com determinadas doenças hematológicas ou hereditárias, portadores de SMD e que tenham tido contato com agentes leucemogênicos podem apresentar quadro de LMA secundária. Por exemplo,

LMA pode ocorrer em 3 a 10% dos pacientes submetidos a tratamento com agentes alquilantes, e isto costuma ocorrer entre cinco a 10 anos após o tratamento <sup>(40,41)</sup>. Pacientes com LMA secundária frequentemente apresentam deleção do cromossomo 5 ou 7, ou de ambos. O prognóstico destes últimos é considerado pior, quando comparado a pacientes portadores de LMA “de novo”.

#### **1.4. Abordagem do tratamento da LMA**

O desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para a LMA é enorme. O conhecimento da patogênese molecular da LMA tem demonstrado a heterogeneidade desta doença. A biologia da LMA em idosos difere consideravelmente daquela dos jovens, sendo que nos idosos está mais frequentemente associada a doenças hematológicas prévias, tais como SMD e síndromes mieloproliferativas (SMP), cariótipos desfavoráveis e expressão de proteínas resistentes a múltiplas drogas <sup>(40)</sup>.

#### **Quimioterapia**

As diferenças na biologia dos subtipos de LMA proporcionam desafios e oportunidades para desenvolvimento de novas modalidades terapêuticas. citarabina (Ara-C) e antraciclinas tais como daunorrubicina (Dauno) e

idarrubicina (Ida) permanecem como padrão ouro para indução da remissão para a maioria dos pacientes portadores da LMA em todas as idades <sup>(43)</sup>. A antraciclina é administrada por três dias consecutivos na forma endovenosa (EV) (Dauno de 40 a 60mg/m<sup>2</sup> por dia e/ou Ida 12mg/m<sup>2</sup> por dia) durante cada ciclo de tratamento e Ara-C é aplicado na dose de 100 a 200 mg/m<sup>2</sup> dose por um período de sete a 10 dias. Nos últimos anos, triagens randomizadas têm sugerido que Ida ou mitroxantone (MT) podem ser tão ou mais efetivos que a Dauno, na indução dos pacientes <sup>(34,43,45)</sup>. Com estes esquemas quimioterápicos, 70 a 80 % dos pacientes portadores de LMA, com idade inferior a 60 anos, conseguem remissão completa (RC). Nos idosos, as taxas de remissão caem para aproximadamente 50%. O uso de altas doses de Ara-C (3,0g/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia, por três dias, em infusão de duas a três horas), não aumenta a taxa de remissão, mas influencia a recaída melhorando a sobrevida <sup>(46)</sup>.

### **Tratamento pós-indução**

Após a remissão, é essencial que medidas preventivas sejam adotadas para evitar a recaída. Nos pacientes jovens, três opções terapêuticas podem ser indicadas: a quimioterapia (QT), o transplante de células tronco hematopoiéticas autogênico (TCTH Auto) e o transplante de células tronco hematopoiéticas alogênico (TCTH Alo).

## Quimioterapia intensiva

Tratamento intensivo pós-indução mostra-se benéfico em adultos jovens, mas não em idosos. Pacientes com idade inferior a 60 anos frequentemente se beneficiaram da terapia de consolidação intensiva. O trabalho marcante neste sentido foi o do grupo CALGB, que demonstrou que em pacientes com idade inferior a 60 anos, com LMA em remissão, quatro cursos de Ara-C na dose de  $3,0\text{g}/\text{m}^2$  duas vezes ao dia, administrado de três a cinco dias, após randomização com  $400\text{mg}/\text{m}^2$  e  $100\text{mg}/\text{m}^2$  administrados da mesma forma, a sobrevida média em quatro anos foi de 44% no grupo de  $3,0\text{g}/\text{m}^2$ , 24% no grupo de  $400\text{mg}/\text{m}^2$  e 24% no grupo de  $100\text{mg}/\text{m}^2$ . Em contraste, em pacientes com idade superior a 60 anos, a probabilidade de se manter em remissão foi de 16% ou menos, em cada um dos três subgrupos <sup>(47)</sup>.

A extensão de benefícios é baseada, em parte, na citogenética quando do diagnóstico. Para pacientes que tem citogenética favorável, o uso de altas doses de Ara-C por três ou quatro ciclos pode levar à cura. Como alternativa, um ou dois cursos de altas doses de Ara-C (ADara-C), seguidos de transplante de células tronco autogênicas (TCTH Auto), é estratégia aceitável, porém o papel do mesmo nestes pacientes não está bem estabelecido.

Pacientes com risco citogenético intermediário também devem receber ADara-C, por três a quatro ciclos, mas também deve se considerar TCTH Auto ou Alo <sup>(42, 47, 48)</sup>. A presença do tipo III receptor da tirosina kinase FMS – tipo tirosina 3 (FLT3) com duplicação do tanden interno (ITD) é fator prognóstico adverso para recidiva na LMA e a eficácia da conduta nestes pacientes está

sendo avaliada por diferentes grupos <sup>(49,50)</sup>. Estas análises sugerem que, em pacientes portadores de LMA com prognóstico intermediário, especialmente com cariótipo normal, estratégias terapêuticas com TCTH alogênico e autogênico em primeira remissão completa devem ser incluídas, com o objetivo de compensar o efeito negativo do FLT D/ITD+.

Pacientes com citogenética desfavorável, ou doença hematológica precedente, frequentemente tem indicação de TCTH Alo aparentado ou não <sup>(48,51,52)</sup>.

### **Transplante de células tronco hematopoéticas autogênicas (TCTH Auto)**

Tratamentos mieloablativo com suporte de TCTH Auto, têm sido usados com freqüência nos últimos anos, especialmente na Europa. Em estudos não randomizados, a sobrevida média tem sido em torno de 45 a 55 % <sup>(52)</sup>. Estudos do grupo Francês <sup>(51)</sup>, Europeu <sup>(52)</sup> e Britânico <sup>(53)</sup> demonstraram redução do risco de recaída em adultos submetidos à TCTH Auto. Apesar da alta taxa de mortalidade (três a 15 % superior à do alogênico), a sobrevida livre de doença foi maior em dois dos estudos <sup>(52,53)</sup>. Em seis estudos elegíveis por meta-análise recente, conduzida por Nathan e cols <sup>(54)</sup>, em que foi comparado o autotransplante com quimioterapia de indução, em pacientes que não tinham doador HLA compatível, foi demonstrado que pacientes submetidos à autotransplante tiveram melhor sobrevida livre de doença, mas sobrevida global semelhante. O TCTH Auto é limitado pela ausência de reação

imunológica referida ao efeito enxerto-versus-leucemia (EVL) que ocorre no TCTH Alo, em que as células alogênicas do doador reconhecem as células receptoras leucêmicas como estranhas. Também existem riscos teóricos de infusão de células leucêmicas residuais ocultas <sup>(55)</sup>.

### **Transplante de células tronco hematopoéticas alogênicas (TCTH Alo)**

O TCTH Alo em pacientes com doador antígeno de histocompatibilidade (HLA) idêntico está estabelecido em pacientes com LMA há aproximadamente 20 anos e pode curar 50 a 60 % dos pacientes <sup>(56)</sup>. O risco de recaída em pacientes em 1º remissão completa (1º RC) é em geral, inferior a 20%, porém este efeito favorável é parcialmente prejudicado pela toxicidade do procedimento, por complicações infecciosas e doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). Como resultado, o TCTH Alo tem ganho limitado em sobrevida, a despeito da pequena taxa de recaída <sup>(48, 57, 58)</sup>.

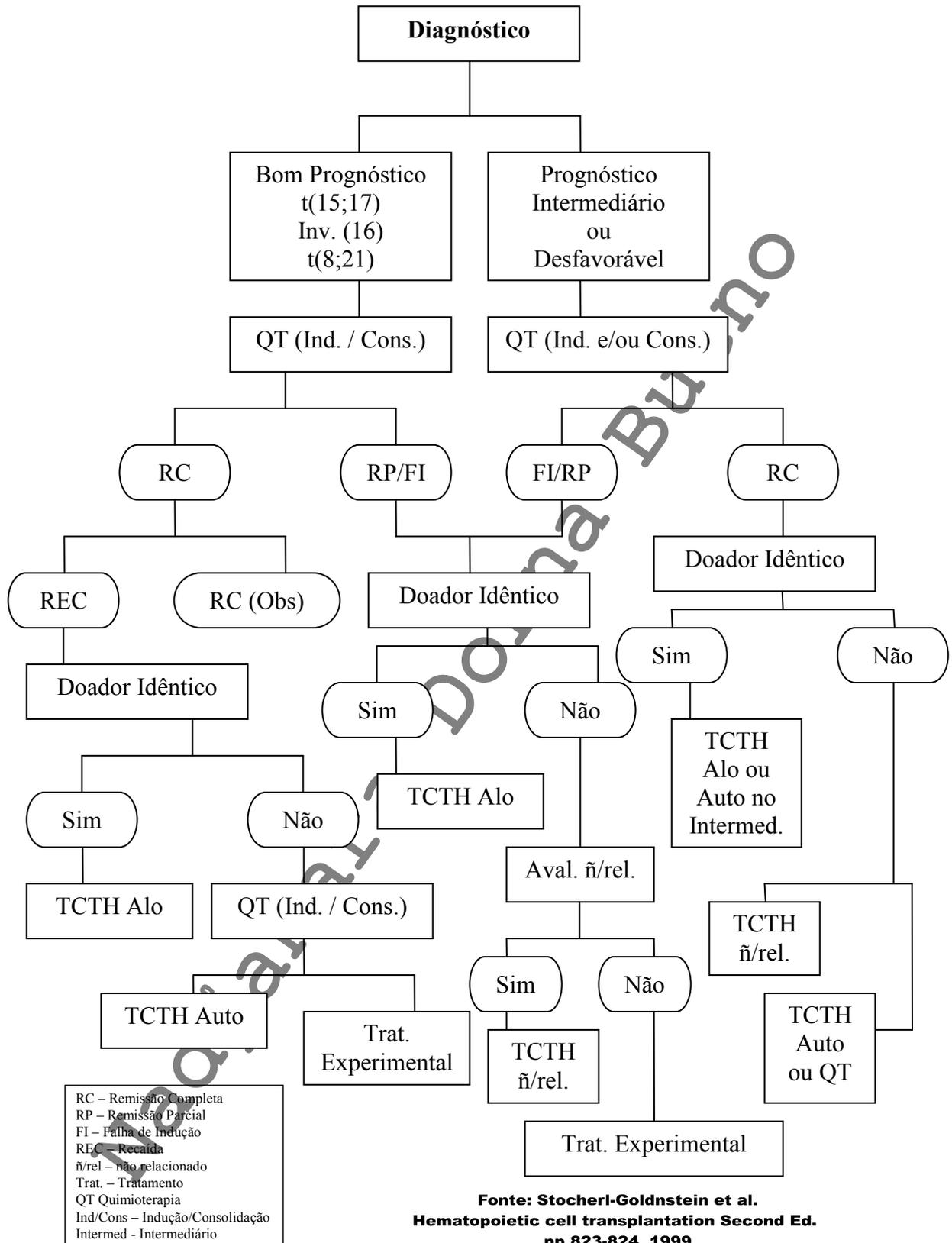
Há grande diferença no risco de recaída em pacientes com LMA, de acordo com as alterações citogenéticas. Após 1ºRC, pacientes jovens com risco citogenético intermediário ou desfavorável, tem taxa de recaída de 50 a 80% respectivamente. Nestes pacientes, o TCTH Alo como primeira linha pode representar a melhor opção para prevenir a recaída, porém depende da disponibilidade do doador HLA idêntico <sup>(48, 57, 58)</sup>.

Para diminuir a toxicidade associada à quimioterapia intensiva, baixas doses de drogas em regimes de condicionamentos, têm sido exploradas,

levando em conta o efeito EVL para erradicar a doença. Apesar da técnica do TCTH não mieloablativo estar em investigação, o mesmo pode ter papel em pacientes que são incapazes de tolerar regimes de condicionamento habituais <sup>(59)</sup>.

Stocherl-Goldstein e cols <sup>(60)</sup> desenvolveram um algoritmo propondo formas de tratamento em LMA, no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (STMOHCFMUSP) modificado por Dulley e cols, representado na figura 1.

Nadjanara Dorna Bieiro



**Figura 1:** Algoritmo de conduta na LMA <sup>(60)</sup> modificado por Dulley e colaboradores, pelo STMOHCFMUSP.

Pacientes com citogenética de bom prognóstico em 1ª remissão completa e que recaíram após quimioterapia de indução e consolidação intensiva, são submetidos à re-indução quimioterápica e, dependendo da existência de doador HLA idêntico, são encaminhados para TCTH Alo ou Auto. Em pacientes de citogenética de risco intermediário em 1ª RC, em que não existam outros fatores prognósticos desfavoráveis, é proposto, após indução da remissão, dois ciclos de consolidação intensiva e TCTH Auto, pois se leva em conta, nestes pacientes, a toxicidade ao TCTH Alo.

Todos os pacientes e seus irmãos devem ser submetidos à tipagem HLA ao diagnóstico da leucemia, mesmo que o TCTH Alo não seja terapêutica a ser considerada neste momento. A conduta inicial deve ser determinada pela citogenética<sup>(30, 31, 32, 33)</sup>, pela presença de doador HLA compatível e pela resposta à quimioterapia de indução. Pacientes com citogenética favorável, que obtiveram remissão completa com quimioterapia de indução e consolidação, devem ser observados, sem transplante imediato. Pacientes com citogenética desfavorável, com remissão completa pós-quimioterapia de indução, devem ser submetidos à TCTH Alo se tiverem doador HLA compatível relacionado ou não. Para os que não obtiveram remissão ou recaíram após terapia padrão, deve ser avaliado o TCTH de doador HLA idêntico relacionado ou não. Nos pacientes de risco intermediário, a terapia de consolidação com TCTH Auto ou Alo deve ser considerada, dependendo das alterações moleculares que ocorrem nos genes. A conduta deve levar em conta cada paciente, sua “performance” e problemas clínicos anteriores<sup>(59,60)</sup>.

A tabela 2 apresenta esquema que avalia o papel de vários tipos de TCTH como terapia na LMA <sup>(59)</sup>.

**Tabela 2 - Sobrevida e Toxicidade no TCTH Alo e TCTH Auto Para Consolidação na LMA em 1ª Remissão Completa.**

Risco Citogenético	TCTH Auto		TCTH Alo		TCTH Alo ã/rel		Mini Alo	
	nº	%	nº	%	nº	%	nº	%
<b>t(15;17)</b>	sem indicação		sem indicação		sem indicação		sem indicação	
<b>t(8;21) inv(16)</b>	SLD	60 - 80%	SLD	65%	sem indicação		sem indicação	
	MRT	4 - 8%	MRT	18%				
<b>Intermediário</b>	SLD	42 - 55%	SLD	48 - 62%				
	MRT	4 - 6%	MRT	16 - 20%				
<b>Desfavorável</b>	SLD	18 - 25%	SLD	35 - 45%	SLD* <sup>1</sup>	30 - 40%	SLD* <sup>2</sup>	50%
	MRT	4 - 8%	MRT	18 - 20%	MRT	30%		

Fonte: O'Donnell, M.R. - Education Program Book, ASH, 104-9, 2004

SLD - Sobrevida Livre de Doença

SLD\*<sup>1</sup> - em 5 anos

MRT - Morte Relacionada ao Transplante

SLD\*<sup>2</sup> - para idosos em 1ª RC a 2 anos

Para diminuir a toxicidade associada à quimioterapia intensiva, tem sido explorado o uso de baixas doses de drogas em regimes de condicionamentos, levando em conta o efeito EVL para erradicar a doença. Apesar da técnica do TCTH não mieloablativo estar em investigação, o mesmo pode ter papel em pacientes que são incapazes de tolerar regimes de condicionamento habituais <sup>(58)</sup>.

## 1.5. Histórico do TCTH no HCFMUSP

Em 07 de Fevereiro de 1988, foi efetuado o primeiro Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). No período de 07 de Fevereiro de 1988 a 31 de Dezembro de 2007, foram efetuados 1666 transplantes em 1553 pacientes.

A distribuição do número de transplantes por ano encontra-se no gráfico 1.

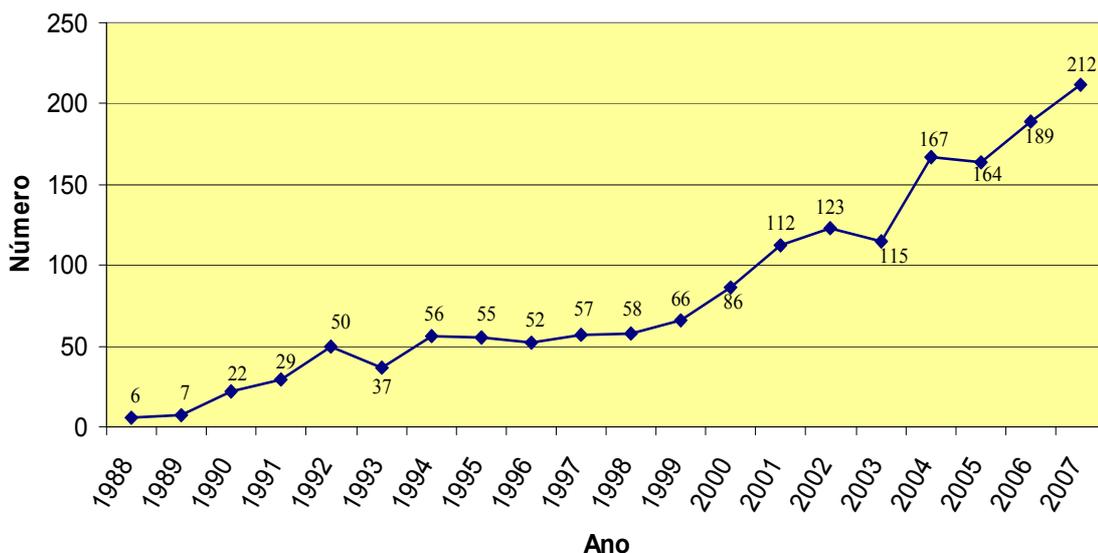
Entre os pacientes transplantados, 957 foram alogênicos consecutivos, relacionados com doador HLA idêntico e 27 alogênicos doador não relacionado. Foram submetidos a transplantes autogênicos 682 pacientes. Todos os TCTH Alo foram feitos sem depleção de células T.

A grande maioria dos transplantes foi feito em ambiente hospitalar. Foram efetuados nove transplantes autogênicos em ambulatório, porém, devido ao fato do Sistema Nacional de Saúde exigir prazo mínimo de internação, este tipo de procedimento foi descontinuado.

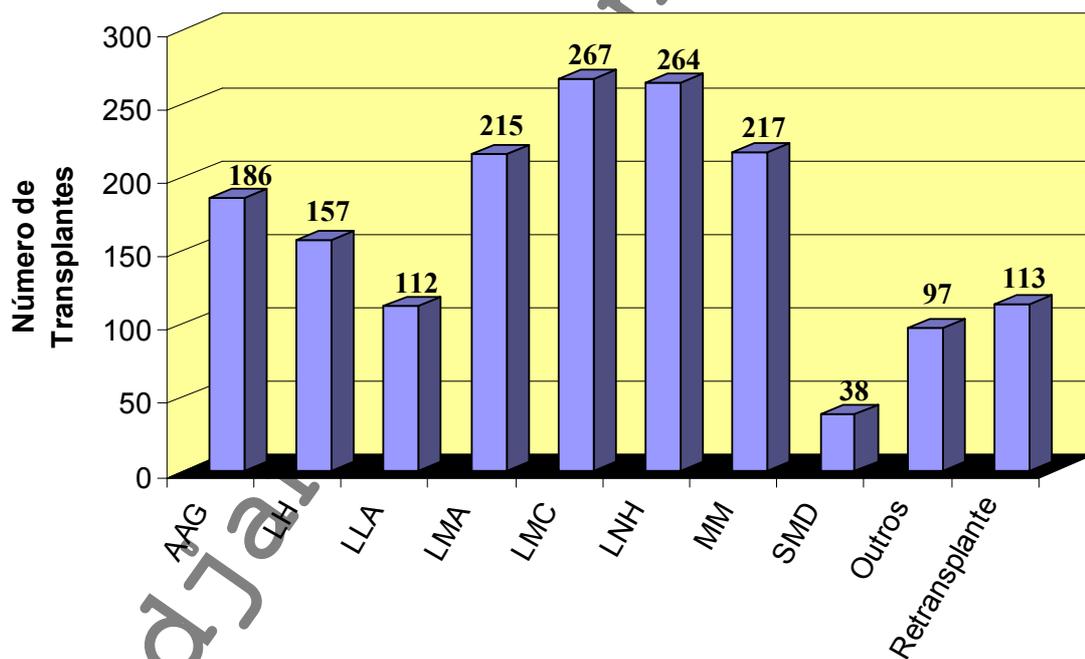
Após a alta hospitalar, os pacientes permaneceram sob vigilância clínica e laboratorial estreita em ambulatório, com retorno programado a cada três dias, ou até diários, conforme exigência do contexto clínico.

Tais retornos foram espaçados com a avaliação favorável do paciente e a redução progressiva das drogas administradas.

A distribuição, por doença, dos pacientes transplantados, encontra-se no gráfico 2.



**Gráfico 1:** Distribuição do número de TCTH realizadas no HCFMUSP por ano, no período de Fevereiro de 1988 à Dezembro de 2007.



AAG - Anemia Aplástica Grave  
 LH - Linfoma de Hodgkin  
 LLA - Leucemia Linfóide Aguda  
 LMA - Leucemia Mielóide Aguda

LMC - Leucemia Mielóide Crônica  
 LNH - Linfoma Não Hodegkin  
 MM - Mieloma Múltiplo  
 SMD - Síndrome Mielodisplástica

**Gráfico 2:** Distribuição do número de TCTH por doença, de Fevereiro de 1988 à Dezembro de 2007, no HCFMUSP.

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **2. Objetivos**

O presente trabalho tem por objetivos:

- 2.1. Analisar a sobrevida global, no TCTH Alo com doador HLA idêntico, e no TCTH Auto nos pacientes portadores de LMA em 1ªRC, atendidos no complexo do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).
- 2.2. Verificar os fatores que, previamente e posteriormente ao transplante de células hematopoéticas, tiveram influência no prognóstico destes pacientes.
- 2.3. Avaliar a toxicidade do regime de condicionamento.
- 2.4. Determinar as causas de óbito nos dois tipos de transplante.

Nadjanara Dorná Bueno

*Nadjanara Dorna Bueno*

### **3. Casuística e Métodos**

No período de 22 de Março de 1989 a 16 de Janeiro de 2006, selecionou-se para o presente estudo, após consentimento informado, por análise retrospectiva de prontuários, 62 pacientes portadores de LMA em 1ªRC, submetidos à TCTH Alo e Auto no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Destes 62 pacientes, 30 foram submetidos à TCTH Alo e 32 à TCTH Auto. Cinco pacientes foram submetidos a dois TCTH: uma re-infusão autogênica, três TCTH mini-alo e um re-transplante alogênico. A análise final dos pacientes foi encerrada em 23 de Janeiro de 2007, sendo que o último transplante ocorreu em 16 de Janeiro de 2006.

Vinte e seis pacientes eram do sexo masculino e 36 pacientes do sexo feminino; no TCTH Alo 15 eram do sexo masculino e 15 do sexo feminino e no TCTH Auto, eram 11 e 21 respectivamente. A mediana de idade no TCTH foi de 28 anos, sendo que no TCTH Alo era de 30 anos e no TCTH Auto, 23,5 anos. No TCTH Alo, o mais jovem tinha três anos e o mais idoso 51 anos. No TCTH Auto, o mais jovem tinha dois anos e o mais idoso 58 anos.

Vinte e dois pacientes eram procedentes da cidade de São Paulo, 29 eram do estado de São Paulo (interior) e 11 de outros estados. No TCTH Alo, essa distribuição foi de 10, 12 e oito pacientes, respectivamente. No TCTH Auto, foi de 12, 17 e três pacientes. Com relação à exposição prévia da medula óssea a substâncias tóxicas ou doenças prévias, 14 tinham antecedentes e 48 não tinham. Entre os que apresentavam antecedentes, 10 foram submetidos à TCTH Alo e quatro a TCTH Auto. Entre os antecedentes, havia seis casos de síndrome mielodisplásica, cinco casos de tratamento quimioterápico, um caso de anemia aplástica e dois casos de contato com benzeno.

A Tabela 3 apresenta a distribuição das características sócio-demográficas destes pacientes.

**Tabela 3 - Distribuição do Número e Porcentagem dos Pacientes Segundo Características Sócio Demográficas - STMO HCFMUSP 1989 - 2006**

Variável	Categoria	TCTH Alo		TCTH Auto		Total	
		n°	%	n°	%	n°	%
Procedência	São Paulo	10	33,3	12	37,5	22	35,5
	Int. SP	12	40,0	17	53,1	29	46,8
	Fora do Est. SP	8	26,7	3	9,4	11	17,7
Grupo Étnico	Branco	21	70	27	84,4	48	77,4
	Não Branco	9	30	5	15,6	14	22,6
Sexo	Masculino	15	50,0	11	34,4	26	41,9
	Feminino	15	50,0	21	65,6	36	58,1
Exposição **	Sim	10	33,3	4	12,5	14	22,6
	Não	20	66,7	28	87,5	48	77,4
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

\*\*= quimioterapias, radioterapias, doença pré-existentes, solventes, inseticidas, anticonvulsivantes.

### 3.1. Avaliação prévia dos pacientes

Os pacientes vieram encaminhados de diferentes serviços e do próprio serviço de hematologia do Hospital das Clínicas e, de acordo com a classificação FAB<sup>(23)</sup>, o diagnóstico de cada um deles foi revisto neste serviço, com exceção de um caso, em que o paciente não trouxe material para revisão.

Os casos foram classificados no TCTH Alo, como um M0, dois M1, quatro M2, um M3, três M4, quatro M5, dois M6, três M7, 11 secundários a SMD ou tratamento quimioterápico anterior e uma bifenotípica. No TCTH

Auto, dois M0, 10M1, 10M2, cinco M4, dois M5, dois secundários e um desconhecido.

O estudo de imunofenotipagem foi efetuado no TCTH Alo em 17 pacientes, não foi efetuado em 13 pacientes e em dois não há referência. No TCTH Auto, 17 pacientes tinham estudo de imunofenotipagem, 12 não tinham e em três pacientes não há referência.

A análise citoquímica foi efetuada no TCTH Alo em seis pacientes, em 23 não foi efetuado e, em um paciente, não há referência. No TCTH Auto a análise citoquímica foi efetuada em oito pacientes, em 23 não foi efetuada e não há referência em um paciente.

Quanto à classificação citogenética <sup>(30,31,32,33)</sup>, no TCTH Alo foram submetidos à análise citogenética 16 pacientes e em 14 ela era desconhecida ao diagnóstico. No TCTH Auto, 18 pacientes tinham estudo citogenético ao diagnóstico e em 14 a citogenética era desconhecida. No TCTH Alo, segundo a citogenética, um paciente era de bom prognóstico, 10 de prognóstico intermediário e cinco de prognóstico desfavorável. No TCTH Auto, dois pacientes eram de bom prognóstico, 15 de prognóstico intermediário e um de prognóstico desfavorável.

Quanto ao tratamento prévio, 37 pacientes foram induzidos pelo protocolo que inclui antraciclina três dias, e arabinosideo sete dias (3+7) <sup>(42)</sup>, 19 no TCTH Alo e 18 no TCTH Auto. Sete com Tioguanina, Ara-C e Dauno (TAD); um no TCTH Alo e seis no TCTH Auto e 18 pacientes com outros protocolos, sendo que 10 no TCTH Alo e oito no TCTH Auto.

Receberam consolidação intensiva com altas doses de arabinosídeo (ADAr-C) 37 pacientes, sendo 14 no TCTH Alo e 23 no TCTH Auto. Vinte e dois pacientes não receberam terapia de consolidação intensiva, 15 no TCTH Alo e sete no TCTH Auto. Um paciente em cada tipo de transplante recebeu tratamento de manutenção e em um paciente no transplante autogênico, não há referência à manutenção ou consolidação intensiva.

Atingiram remissão clínica completa (RCC) após o 1º ciclo de indução 11 e 14 pacientes, respectivamente no TCTH Alo e Auto. Não atingiram RCC após o 1º ciclo de indução nove pacientes em cada tipo de TCTH. Não havia referência no prontuário da remissão completa após 1º ciclo de indução em 10 e nove pacientes, respectivamente no TCTH Alo e Auto.

Os detalhes do estudo de avaliação, quanto ao diagnóstico e tratamento prévio estão compilados na tabela 4.

Nadjanara Docria Bueno

**Tabela 4 - Número e Porcentagem de Pacientes do Estudo Segundo a Classificação FAB, Imunofenotipagem, Citoquímica, Análise Citogenética, Tratamento Anterior e Remissão Clínica Completa após 1º Ciclo de Indução.**

Variável	Categoria	TCTH	Alo	TCTH	Auto	Total	
		nº	%	nº	%	nº	%
<b>Classificação FAB</b>	M0	1	3,3	2	6,3	3	4,8
	M1	2	6,7	10	31,3	12	19,0
	M2	4	13,3	10	31,3	14	22,3
	M3	1	3,3	0	0,0	1	1,7
	M4	3	10,0	5	15,6	8	12,8
	M5	4	13,3	2	6,3	6	9,8
	M6	2	6,7	0	0,0	2	3,3
	M7	2	6,7	0	0,0	2	3,3
	Secundária	10	33,3	2	6,3	12	19,8
	Bifenotípica	1	3,3	0	0,0	1	1,7
	Desconhecida	0	0,0	1	3,1	1	1,6
<b>Imunofenotipagem</b>	Sim	15	50,0	17	53,1	32	51,6
	Não	13	43,3	12	37,5	25	40,4
	N/Ref	2	6,7	3	9,4	5	8,0
<b>Citoquímica</b>	Sim	6	20,0	8	25,0	14	22,5
	Não	23	76,7	23	71,9	46	74,3
	N/Ref	1	3,3	1	3,1	2	3,2
<b>Citogenética</b>	Bom Prog.	1	3,3	2	6,3	3	4,8
	Prog. Intermed.	10	33,3	15	46,9	25	40,1
	Prog. Desfav.	5	16,7	1	3,1	6	9,9
	Desconhecido	14	46,7	14	43,8	28	45,2
<b>Tratamento de Indução</b>	3+7	19	63,3	18	56,3	37	59,8
	TAD	1	3,3	6	18,8	7	11,0
	Outros	10	33,3	8	25,0	18	29,2
<b>Consolidação</b>	Não	17	56,7	7	21,9	24	39,3
	Sim	12	40,0	23	71,9	35	55,9
	Desconhecido	-	-	1	3,1	1	1,6
	Manut.	1	3,3	1	3,1	2	3,2
<b>RCC após 1º Ciclo de Indução</b>	Sim	11	36,7	14	43,8	25	40,3
	Não	9	30,0	9	28,1	18	29,0
	N/Ref	10	33,3	9	28,1	19	30,6
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

N/Ref - não referido

Bom Prog. - Bom Prognóstico

Prog. Intermed. - Prognóstico Intermediário

Prog. Desfav. - Prognóstico Desfavorável

3+7 - Arabinosídeo 3 dias e Antraciclina 7 dias

TAD - Tioguanina, Arabinosídeo, Daunoblastina

Manut. - Manutenção

RCC - Remissão Clínica Completa

## Transfusões

Foram avaliados os pacientes que receberam, previamente ao transplante, transfusões de concentrado de hemáceas (CH), filtrados ou não, plaquetas de múltiplos doadores ou randômicas (CPM) e/ou por aférese (CPA) de um doador.

O resultado da análise destes pacientes encontra-se na tabela 5.

**Tabela 5 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo o Tipo de Transfusões Prévias**

Variável	TCTH Alo					TCTH Auto				
	nº	%	mediana	min	max	nº	%	mediana	min	max
CH	15	55,6	10,0	2,0	25,0	20	62,5	8,0	1,0	57,0
CPA	3	10,0	6,0	1,0	8,0	5	15,6	5,5	3,0	15,0
CPM	14	37,8	20,5	5,0	98,0	14	43,8	26,0	8,0	177,0

CH - Concentrado de Hemáceas

CPA - Concentrado de Plaquetas por Aférese

CPM - Concentrado de Plaquetas de múltiplos doadores ou randômicas

Sete pacientes no TCTH Alo e nove pacientes no TCTH Auto receberam transfusões múltiplas (não especificado o nº delas) de CH. Recebeu múltiplas transfusões de CPA (não especificado o nº) um paciente no TCTH Auto. Dezesete e 11 pacientes, respectivamente no TCTH Alo e Auto, receberam múltiplas transfusões de CPM (não especificado o nº). Conforme informação do serviço que encaminhou os pacientes, um paciente no TCTH Alo não foi transfundido previamente com CH. Em relação à CPA, 23 pacientes não o receberam previamente; um paciente não recebeu CPM no TCTH Alo. No

TCTH Auto não foram transfundidos com CPA 22 pacientes e três pacientes não receberam CPM .

Não constavam no encaminhamento dos pacientes, transfusões prévias de CH, em quatro no TCTH Alo e em três pacientes no TCTH Auto. Em relação à CPA, em quatro pacientes em cada um dos dois tipos de TCTH. Quanto à transfusão de CPM, ela não foi feita em cinco pacientes no TCTH Alo e em quatro no TCTH Auto.

De 15 pacientes avaliados em relação ao número de concentrados de hemácias no TCTH Alo, 15 receberam transfusões com uma mediana de 10 unidades de concentrados de hemácias (CH), variando de um mínimo de duas unidades ao máximo de 25 unidades. Em relação à transfusão de concentrado de plaquetas por aférese (CPA), três pacientes foram avaliados, tendo sido identificada uma mediana de transfusão de seis aféreses de plaquetas, sendo o mínimo de uma aférese e máximo de oito aféreses. Receberam concentrado de plaquetas múltiplas (CPM) 14 pacientes, com uma mediana de 20,5 unidades, com mínimo de cinco unidades e máximo de 98 unidades.

Para o TCTH Auto, 20 pacientes foram avaliados para transfusões prévias de CH, sendo identificada uma mediana de oito bolsas, com o mínimo de uma e máximo de 57 bolsas. Em relação à transfusão de CPA, cinco pacientes foram transfundidos, com uma mediana de seis aféreses, com mínimo de três e máximo de 15 aféreses. Em relação à transfusão de CPM, 14 pacientes foram avaliados, com uma mediana de 26 unidades, sendo o mínimo de oito e o máximo de 177 unidades.

### 3.2. Avaliação do TCTH realizado.

A fonte das células infundidas pode ser a medula óssea (MO) ou as células progenitoras periféricas (CPP). Entre pacientes avaliados no TCTH Alo, 27 receberam MO de doador HLA idêntico e três CPP. No TCTH Auto, foram identificados, como fonte de células, a MO em 10 pacientes, CPP em 19 pacientes, MO e CPP em dois deles e para um paciente não havia referência em relação à fonte de células.

Estes dados se encontram na tabela 6.

**Tabela 6 - Número e Porcentagem de Pacientes Submetidos a TCTH Alo e Autoem relação a Fonte de Células.**

<b>Tipo</b>	<b>n°</b>	<b>%</b>
<b>Alo (MO)</b>	27	43,5
<b>Alo (CPP)</b>	3	4,8
<b>Auto (MO)</b>	10	16,1
<b>Auto (CPP)</b>	19	30,6
<b>Auto (MO + CPP)</b>	2	3,2
<b>Auto (S/Ref)</b>	1	1,6
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

*MO - Medula Óssea*

*CPP - Células Progenitoras Periféricas*

Em relação à mobilização, estudos <sup>(61)</sup> têm demonstrado que a combinação de quimioterapia mielosupressiva com fator de crescimento de

colônias de granulócitos (filgrastima – G-CSF ou GM-CSF) leva à mobilização das células progenitoras periféricas (CD34+) em valores até 100 vezes maiores quando comparado ao uso do fator de crescimento isoladamente. Esta associação alia o efeito anti-tumor com a mobilização simultânea das CPP e, portanto, tem uma série de vantagens em relação ao uso apenas do fator de crescimento. Entretanto, ainda não foram realizados estudos prospectivos randomizados, comparando os dois métodos. Investigadores europeus preferem a combinação de quimioterapia com fator de crescimento celular, enquanto grande número de investigadores na América do Norte utiliza somente fator de crescimento celular<sup>(61)</sup>.

No TCTH Auto, a associação da ciclofosfamida (60mg/kg/dia por dois dias) ao fator de crescimento celular (GCSF), foi efetiva para a mobilização de células tronco em 19 pacientes e não foi efetiva em 13, sendo necessário a coleta de MO. No TCTH Alo, em três doadores houve mobilização de células tronco periféricas com filgrastima (GCSF) e nos demais foi coletado MO do doador.

É fornecido em média, 10 a 15 mililitros por quilo (ml/kg) de MO receptor ou paciente. Para que ocorra a enxertia no tempo adequado <sup>(62)</sup>, o número de células infundidas deve estar em torno de  $3,0 \times 10^8$  células nucleadas ou totais por quilo (/kg), ou acima de  $2,0 \times 10^6$  células com marcador CD34 (progenitoras) por quilo no TCTH Auto e  $5,0 \times 10^6$  no TCTH Alo.

Em 50 pacientes avaliados, o número total de células infundidas teve uma mediana de  $3,1 \times 10^8$  células/kg (mínimo de  $0,9 \times 10^8$ /kg e máximo de  $29,9 \times 10^8$ /kg). O número de células CD34 foi obtido em 30 pacientes, com uma

mediana de  $2,62 \times 10^6$  células/kg (mínimo de  $0,21 \times 10^6$ /kg e máximo de  $10 \times 10^6$ /kg).

No TCTH Alo, em 25 pacientes avaliados, a mediana de células totais infundidas foi de  $2,36 \times 10^8$ /kg (mínimo de  $0,9 \times 10^8$ /kg e máximo de  $29,9 \times 10^8$ /kg). O número de células CD34 infundidas em sete pacientes, teve mediana de  $5,12 \times 10^6$  células/kg (mínimo de  $1,5 \times 10^6$ /kg e máximo de  $10 \times 10^6$ /kg).

No TCTH Auto, em 25 pacientes a mediana do número de células totais infundidas foi de  $4,29 \times 10^8$ /kg (mínimo de  $1,3 \times 10^8$ /kg e máximo de  $28,1 \times 10^8$ /kg). Em 23 pacientes que tiveram identificado o número de células CD34, a mediana foi de  $2,39 \times 10^6$  células/kg (mínimo de  $0,2 \times 10^6$ /kg e máximo de  $5,16 \times 10^6$ /kg).

Por extravio de dados, não foi possível obter o número de células totais em 12 pacientes, sendo cinco no TCTH Alo e sete no TCTH Auto. O número de células CD34 não foi obtido em nove pacientes no TCTH Auto, também por extravio de dados.

### **3.3. Doador e sistema de histocompatibilidade (HLA)**

Nos 30 pacientes submetidos à TCTH Alo com HLA idêntico, 20 doadores eram do sexo masculino e 10 do sexo feminino.

A análise comparada doador/receptor mostrou que 15 doadores pertenciam ao mesmo sexo do paciente (10 masculinos e cinco femininos) e 15

eram de sexo diferente (10 doadores masculinos para receptores femininos e cinco doadores femininos para receptores masculinos).

A mediana de idade do doador foi de 27,6 anos. O mais jovem tinha seis anos e o mais idoso 50 anos.

Dados sobre gravidez, parto e abortamento (GPA) do doador do sexo feminino foram obtidos em sete doadoras, sendo que em três há referência sobre GPA, quatro não relatam GPA anterior e em três doadores do sexo feminino não há referência sobre GPA no prontuário.

Em relação ao grupo sanguíneo do paciente e do doador, 19 tinham grupo sanguíneo idêntico, 10 não eram idênticos e em um não foi encontrada no prontuário a referência sobre tipagem sanguínea do doador. Destes doadores com tipagem sanguínea não idêntica, dois apresentavam incompatibilidade ABO maior, quatro incompatibilidade ABO menor e eram diferentes no sistema RH quatro pacientes, sendo três receptores Rh(-) com doador Rh(+) e um doador Rh(-) e receptor Rh(+).

As características do doador e do receptor encontram-se nas tabelas 7 e 8.

**Tabela 7 - Número e Porcentagem de Doadores e Receptores no TCTH Alo Segundo o Sexo e Gestação Anterior do Doador.**

Variável	Categoria	Sexo do Receptor				Total		p*
		Masculino		Feminino		n°	%	
		n°	%	n°	%	n°	%	
<b>Sexo do Doador</b>	Masculino	10	33,3	10	33,3	20	76,7	1,0
	Feminino	5	16,7	5	16,7	10	38,3	
<b>GPA do Doador</b>	Sim	1	3,3	2	6,7	3	12,0	
	Não	3	10,0	1	3,3	4	14,3	
	Não Referido	1	3,3	2	6,7	3	12,0	
	Não/Masculino	10	33,3	10	33,3	20	76,7	

GPA - Gravidez, Parto e Abortamento

**Tabela 8 - Número e Porcentagem de Doadores e Receptores Segundo a Compatibilidade ABO e RH Entre Doador e Receptor.**

Variável	Categoria	n°	%
GSangüíneo	Idêntico	19	63,3
	Não Idêntico	10	33,3
Doador/Paciente	Não Referido	1	3,3
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

*GSangüíneo - Grupo Sangüíneo*

### 3.4. Regime de Condicionamento e Sua Toxicidade

O regime de condicionamento para o TCTH na LMA tem como objetivo erradicar o clone maligno, apresentar toxicidade tolerável com a menor morbidade possível e ter efeito imunossupressor no receptor, evitando a rejeição do enxerto nos casos do transplante alogênico. Geralmente é composto por uma combinação de drogas quimioterápicas em associação, ou não, à radioterapia (RT). O dia da infusão de MO ou CPP é definido como dia zero, os dias que precederem a infusão como dias negativos e, como positivos, os posteriores à mesma.

Os regimes de condicionamento dos pacientes submetidos à TCTH, tanto Alo quanto Auto, são semelhantes, sendo divididos entre os que usam irradiação corporal total (ICT) e os que usam somente quimioterapia. O mais comum são os que utilizam o regime de bussulfano (BU) 16mg/kg, e a ciclofosfamida (CFM) 120mg/kg, originalmente desenvolvido por Santos e cols <sup>(63)</sup> e posteriormente modificado por Tulschka e cols <sup>(64)</sup>. Entre os pacientes avaliados neste trabalho, a maioria recebeu o bussulfano (16mg/kg) e

o melfalano (140mg/kg)<sup>(65,66)</sup>, ao invés da CFM, com o objetivo de diminuir a incidência de hematúria.

Nos 62 pacientes portadores de LMA, submetidos à TCTH, 44 foram condicionados com bussulfano, 16mg/kg em seis dias e um dia de melfalano 140mg/m<sup>2</sup> (Bu16, Mel140). Vinte e dois foram submetidos à TCTH Alo e 22 a TCTH Auto. Sete receberam o bussulfano 16mg/kg via oral e a ciclofosfamida intravenosa, 60mg/kg por dia, em dois dias consecutivos (Bu16/CFM120), sendo que dois foram submetidos à TCTH Alo e cinco a TCTH Auto. Oito pacientes receberam irradiação corporal total (ICT), 1200cGy e ciclofosfamida intravenosa na dose de 60mg/kg por dia em dois dias, seis no TCTH Alo e dois no TCTH Auto. Três pacientes no TCTH Auto foram condicionados com outros regimes, um com ICT1200cGy e Vepeside (VP16) na dose de 60mg/kg, um com Bu16/VP16 e um com ICT1200cGy 140mg/m<sup>2</sup> e Mel 140mg/m<sup>2</sup>.

Na tabela 9 estão sumarizados os tipos de condicionamento a que foram submetidos os pacientes nos dois tipos de transplantes.

**Tabela 9 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo o Tipo de Transplante e Regime de Condicionamento.**

Variável Condicionamento	Tipo de TCTH				Total	
	Alo		Auto		n°	%
	n°	%	n°	%	n°	%
<b>BU16/MEL140</b>	22	73,3	22	68,8	44	71,0
<b>BU16/CFM120</b>	2	6,7	5	15,6	7	11,1
<b>ICT1200/CFM120</b>	6	20,0	2	6,3	8	13,1
<b>Outros</b>	-	-	3	9,4	3	4,7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>

*BU16 - Bussulfano 16mg/kg*

*ICT1200 - Irradiação Corporal Total 1200cGy*

*CFM120 - Ciclofosfamida 120mg/m<sup>2</sup>*

*MEL140 - Melfalano 140mg/m<sup>2</sup>*

Todos os pacientes condicionados com bussulfano receberam 10mg/kg por dia de difenilhidantoína, por via oral, dividida em 4 doses para prevenir crises convulsivas.

A infusão de medula óssea do doador no paciente foi sempre feita de 24 a 36 horas após a última dose de ciclofosfamida ou melfalano. Foram analisadas as formas de toxicidade do regime de condicionamento, tais como náuseas, vômito, mucosite, diarreia e hematológico.

Os critérios de graduação das toxicidades foram baseados na padronização fornecida pela Organização Mundial de Saúde (OMS), 1981 <sup>(67)</sup> e adaptados ao serviço.

#### A) Náusea e Vômito

A toxicidade das náuseas e vômito foi classificada em:

- Ausente - sem náusea e vômito;
- Leve - náusea e até dois episódios de vômito ao dia;
- Moderada - náusea e três a cinco episódios de vômitos ao dia;
- Severa - náuseas persistentes e mais de cinco episódios de vômitos ao dia.

#### B) Diarreia

A toxicidade da diarreia foi dividida em:

- Ausente - sem diarreia;
- Leve - até dois episódios de evacuações diarreicas por dia;
- Moderada - de três a cinco episódios de evacuações diarreicas por dia;
- Severa - mais que cinco evacuações diarreicas por dia.

### C) Mucosite

Conforme a extensão foi classificada em:

- Ausente - sem mucosite;
- Leve - eritema discreto;
- Moderado - eritema e ulceração de mucosa oral, somente se alimentando com líquidos e analgesia necessária;
- Severa- ulceração de mucosa, necessitando de analgesia, e até incapacidade de se alimentar.

### D) Hematúria.

Durante a administração de ciclofosfamida e do melfano, todos os pacientes receberam hiper-hidratação com três litros/m<sup>2</sup>/dia de solução fisiológica a 0,9% e solução glicosada endovenosa a 5%, em proporções equivalentes, para prevenção de toxicidade renal e vesical dessas drogas, que foi monitorizada em exame de urina tipo I.

E) Doença venooclusiva hepática – DVO (*Venooclusive disease of the liver – VOD*) / Síndrome da Obstrução Sinusoidal – SOS (*Sinusoidal Obstruction Syndrome*)

Devido ao papel primário da obstrução sinusoidal na manifestação clínica da DVO (hepatomegalia, icterícia e retenção hídrica), tem sido proposto que síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) seja o nome mais adequado para esta síndrome<sup>(68, 69)</sup>.

A avaliação da síndrome da obstrução sinusoidal foi feita utilizando-se os critérios de Mc. Donald, 1984.<sup>(70)</sup>

- Hepatomegalia dolorosa ou dor no quadrante superior do abdome
- Ganho de peso inexplicável ou ascite
- Icterícia (bilirrubinas > 1,5mg/dl e em progressão)
- Plaquetopênia refratária
- Coagulação intravascular disseminada (CIVD)
- Alteração da função renal nos casos avançados.

É necessária, para avaliação da SOS, a presença de dois ou mais destes achados após o TCTH.

O diagnóstico da SOS é clínico, baseando-se nos fatores citados acima, podendo ou não haver confirmação por ultra-sonografia e/ou tomografia abdominal. O diagnóstico diferencial é feito com toxicidade a fármacos, hepatites virais e quadros infecciosos sistêmicos. É classificada em grau I, II e

III e a mortalidade aumenta de acordo com o grau. A SOS tem incidência de 25% no TCTH Alo e 9,5% no TCTH Auto<sup>(71)</sup>.

### **3.5.Enxertia e Suporte Transfusional.**

O condicionamento conduz o paciente à aplasia temporária de medula óssea, que dura aproximadamente 15 a 21 dias.

A enxertia de MO foi definida quando o número de glanulócitos foi igual ou superior a  $0,5 \times 10^9/l$  por três dias consecutivos. Consideramos a recuperação plaquetária quando a contagem foi superior a  $50 \times 10^9/l$ , sem necessidade transfusional<sup>(62,72)</sup>.

Os hemoderivados foram fornecidos pela Fundação Pró Sangue/Hemocentro de São Paulo e todos foram submetidos à avaliação sorológica prévia, ao seu fornecimento aos pacientes. Administrou-se concentrados de hemáceas, irradiadas se o hematócrito fosse inferior a 30% e concentrados de plaquetas irradiadas por aférese de doadores previamente selecionados, se a contagem de plaquetas estivesse inferior a  $30 \times 10^9/l$ , para prevenção de anemia e hemorragia respectivamente. Em algumas ocasiões, utilizou-se transfusões de plaquetas de doadores múltiplos ou randômicas. Estes derivados sangüíneos foram irradiados com 1500cGy, até meados de 1993, quando passaram a receber 2500cGy<sup>(73)</sup>.

Nenhum dos pacientes analisados recebeu transfusão de leucócitos.

### 3.6. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

A forma aguda da DECH ocorre até 100 dias pós TCTH e pode se manifestar em diferentes sítios orgânicos e têm estadiamento clínico, que leva em consideração a porcentagem de superfície corporal cutânea envolvida, os níveis séricos de bilirrubina e o volume de diarreia, conforme quadro II <sup>(74,75,76)</sup>.

**Quadro II: Estadiamento Clínico da DECH Aguda**

Estadio	Pele	Fígado	Trato Gastrointestinal
+	Erupção máculo papular < 25%	Bilirrubinas entre 2 - 3mg/dl	Diarréia 500 a 1000ml/dl
++	Erupção máculo papular < 25 - 50%	Bilirrubinas entre 3 - 6mg/dl	Diarréia 1000 a 1500ml/dl
+++	Entrodermia Generalizada	Bilirrubinas entre 6 - 15mg/dl	Diarréia > 1500ml/dl
++++	Descamações até bolhas	Bilirrubinas entre > 15mg/dl	Dor intensa íleo paralítico

Clinicamente, a DECH Aguda pode ser dividida em graus que variam de zero (0) a quatro (IV) conforme quadro III <sup>(74,75,76)</sup>.

**Quadro III: Graduação Clínica da DECH Aguda**

Graduação	Pele	Fígado	TGI
0 (Ausente)	0	0	0
I (Leve)	+a++	0	0
II (Moderada)	+a+++	+	+
III (Severa)	++a+++	++a+++	++a+++
IV (Muito Grave)	++a++++	++a++++	++a++++

A DECH crônica é uma síndrome clínica que se assemelha muito às colagenoses. Na sua grande maioria, surge a partir dos 100 dias após o TCTH, podendo, porém, aparecer antes desta data.

Pode ser classificada em limitada ou extensa (quadro IV <sup>(76,77)</sup>). Esta classificação é importante, pois raramente a forma limitada necessita de intervenções medicamentosas, ao contrário da extensa, na qual o uso de imunossuppressores é a regra.

#### **Quadro IV: Classificação da DECH Crônica**

- |  |
|--|
| I - Ausente  |
| II - Limitada  |
| * Envolvimento cutâneo localizado  |
| * Disfunção hepática devido a DECH Crônica   |
| III - Extensa  |
| * Envolvimento cutâneo generalizado ou   |
| * Envolvimento cutâneo localizado e/ou   |
| * Disfunção hepática mais cerato conjuntivite seca   |
| * Envolvimento de mucosa oral, qualquer órgão alvo ou hepatite crônica em atividade comprovada histologicamente trata-se de DECH |

Os 30 pacientes que foram submetidos à TCTH Alo receberam profilaxia de DECH. Vinte e um receberam a ciclosporina e metotrexato e seis receberam tripla profilaxia, composta de ciclosporina, metotrexato e corticosteróide; dois receberam apenas ciclosporina e um recebeu metotrexato. A ciclosporina foi reduzida a cada semana na proposição de 10% da dose inicial, a partir do dia + 50, sendo retirada totalmente a partir do dia + 120, tendo sido reduzida em 25% ou mais de sua dose habitual, se os níveis de uréia e creatinina estivessem com seus valores dobrados em relação aos considerados normais. Foi retirada

definitivamente nos casos de síndrome hemolítico urêmico grave (SHU), nos quais o tratamento de suporte e redução de dose de ciclosporina não foram suficientes para sua reversão.

Os pacientes que desenvolveram DECH Aguda Grau II foram tratados com ciclosporina 3mg/kg/dia EV e prednisona 2mg/kg/dia EV, até que apresentassem resposta clínica completa.

Nos casos de DECH crônica limitada, os pacientes permaneceram em imunossupressão. Quando a DECH crônica foi extensa, foram tratados em um protocolo alternado com ciclosporina VO por 40 semanas e prednisona. Após 40 semanas, estas drogas eram reduzidas gradativamente até sua suspensão, caso o paciente não apresentasse evidências de DECH; caso contrário, o paciente era recolocado em um programa com mais 40 semanas de imunossupressão.

### **3.7. Análise das infecções**

Diversas deficiências imunológicas marcam o pós TCTH e levam à presença de infecções em todo o período do procedimento. Diversos agentes podem causar infecções nos pacientes transplantados nos três períodos pós TCTH: aplasia, recuperação intermediária e tardia <sup>(73)</sup>.

No período de aplasia, predominam as infecções bacterianas e pelo *Herpes simples*.

No período intermediário, o *Citomegalovirus* (CMV) é causa freqüente de infecção, podendo causar febre, pancitopenia, enterite, retinite e pneumonite. Anteriormente, a letalidade por CMV chegava a 20% dos pacientes transplantados. Atualmente, caiu muito, devido à realização semanal, até o dia 120, da antigenemia para CMV, que detecta precocemente a presença do vírus na corrente sanguínea e permite a rápida administração do Ganciclovir, antes que a doença se instale efetivamente. Hoje, a morte por infecção pelo CMV está comumente associada a outras causas, tais como DECH extensa grave e aspergilose <sup>(78)</sup>. Em geral, a imunodeficiência após o TCTH Auto é menor. A recuperação de grande parte da imunidade se dá por volta do sexto mês após o TCTH, completando-se definitivamente ao final do primeiro ano.

Na fase tardia, as infecções por bactérias gram positivas e negativas e as infecções fúngicas, representam um problema associado à DECH e às drogas utilizadas no tratamento <sup>(78)</sup>. Na terceira etapa do TCTH, é freqüente a infecção pelo vírus da *Varicela Zoster* (VZV), resultante da reativação do vírus. O uso de aciclovir é rotineiro até o +30 pós TCTH, desta forma solucionando a maioria dos casos <sup>(79)</sup>.

As infecções virais por *Adenovirus* e *Sincicial Respiratório* também podem ocorrer, bem como as infecções pelo *Pneumocistis carinii*.

### 3.8. Análise estatística

No estudo estatístico efetuou-se análise descritiva dos dados por meio de proporções, medianas, valores mínimo e máximo.

Foi feito o teste de associações pelo qui-quadrado para avaliar a toxicidade do regime de condicionamento, presença de infecção, antigenemia e tipo de transplante.

A análise de sobrevida global (SG) foi realizada considerando-se como evento de interesse o óbito. Neste caso, quando o paciente estava vivo ao final do estudo, ele foi considerado como censura. Para análise da sobrevida livre de doença (SLD), óbito ou recidiva foram considerados como eventos para fins estatísticos. O tempo de seguimento foi calculado como o intervalo entre a data do transplante até a data do óbito, ou até 23 de Janeiro de 2007 para os que estavam vivos, quando o estudo foi encerrado.

As estimativas das probabilidades de sobrevida acumulada foram feitas pelo estimador produto-limite de Kaplan-Meier e as comparações entre as curvas pelo teste do log-rank.

Efetuoou-se análise estatística descritiva do tempo de seguimento dos pacientes vivos em 23 de Janeiro de 2007 e a análise univariada e multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

Em todas as análises adotou-se a significância  $\alpha$  de 5% e o descritivo do teste (p)  $<0,05$  <sup>(80)</sup>.

*Nadjanara Dorna Bueno*

#### **4. Resultados**

Analizamos retrospectivamente 62 pacientes consecutivos portadores de LMA em 1ª RC, que foram submetidos à TCTH no período de 22 de Março de 1989 a 19 de Janeiro de 2006 no STMO do HCFMUSP, sendo que o estudo foi encerrado em 23 de Janeiro de 2007. Dos 62 pacientes, 30 foram submetidos à TCTH Alo e 32 a TCTH Auto. Todos foram avaliados em relação aos seguintes parâmetros: subtipos de LMA conforme grupo FAB, alterações citogenéticas, tratamento de indução e consolidação, análise de remissão completa após primeiro ciclo de indução, sexo dos doadores e receptores, fonte de células (MO e CPP) no transplante autogênico, toxicidade relacionada ao regime de condicionamento e, nos casos de TCTH Alo, a compatibilidade sanguínea entre doador e receptor e a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) aguda e crônica. Analisamos também a presença de infecção, a antigenemia para *citomegalovírus* (CMV), as causas e incidências de óbito global e nos primeiros 100 dias após o TCTH Alo e Auto. Os resultados dessas análises são apresentados a seguir.

#### **4.1. Análise da toxicidade relacionada aos regimes de condicionamento**

##### A) Náusea e Vômito.

Dos 62 pacientes avaliados, vinte e oito não apresentaram náusea (14 no TCTH Alo e 14 no TCTH Auto); 16 apresentaram grau leve (cinco no TCTH Alo e 11 no TCTH Auto), 10 grau moderado (seis no TCTH Alo e quatro

TCTH Auto) e sete em grau severo (quatro no TCTH Alo e três TCTH Auto). Não há referência de náusea em um paciente, que foi submetido à TCTH Alo.

Trinta e três pacientes não apresentaram vômito (15 no TCTH Alo e 18 no TCTH Auto), 11 o tiveram em grau leve (quatro no TCTH Alo e sete no TCTH Auto); vômito em grau moderado foi identificado em 10 dos pacientes (seis no TCTH Alo e quatro no TCTH Auto). Para um paciente, submetido à TCTH Alo, não há referência no prontuário.

#### B) Diarréia.

Entre os 62 pacientes avaliados, 33 não apresentaram diarréia (16 no TCTH Alo e 17 no TCTH Auto); 15 tiveram diarréia leve (cinco no TCTH Alo e 10 no TCTH Auto); 10 diarréia moderada (oito no TCTH Alo e dois no TCTH Auto); os três pacientes com diarréia severa; foram submetidos ao TCTH Auto.

No prontuário de um dos pacientes submetido à TCTH Alo não há registro sobre ocorrência, ou não, de diarréia.

#### C) Mucosite

Dos 62 pacientes, 13 não apresentaram mucosite (sete no TCTH Alo e seis no TCTH Auto), 14 tiveram mucosite leve (três no TCTH Alo e 11 no

TCTH Auto), 24 mucosite em grau moderado (14 no TCTH Alo e 10 no TCTH Auto) e severa em 10 pacientes (cinco no TCTH Alo e cinco no TCTH Auto). Não há referência de mucosite no prontuário, de um paciente submetido a TCTH Alo.

#### D) Hematúria.

Quanto à hematúria, entre os 62 pacientes submetidos à TCTH, 55 não a apresentaram (25 no TCTH Alo e 29 no TCTH Auto); sete pacientes apresentaram hematúria após o TCTH (quatro no TCTH Alo e três no TCTH Auto). Não há referência à hematúria em um paciente no TCTH Alo.

Entre os quatro pacientes que apresentaram hematúria no TCTH Alo, dois foram condicionados com Bu16/Mel140, um com Bu16/CFM120 e um com TBI/CFM120. Nos pacientes que foram condicionados com Bu16/Mel140, ocorreu hematúria microscópica com resolução. O paciente que recebeu como regime de condicionamento Bu16/CFM120 apresentou excreção viral na urina por *Citomegalovirus* e, no paciente que recebeu condicionamento com TBI/CFM120, ocorreu cistite hemorrágica no dia +28 por *adenovirus*.

Nos três pacientes que apresentaram hematúria no TCTH Auto, dois receberam como regime de condicionamento Bu16/CFM120. Um paciente apresentou hematúria macroscópica no dia +25 e, no dia +61, teve recuperação plaquetária tardia, com plaquetas em número superior  $20 \times 10^9/l$ . O outro paciente apresentou hematúria que foi relacionada à ciclofosfamida. O terceiro

paciente foi condicionado com Bu16/Mel140 e apresentou hematúria por plaquetopênia no dia +28, não ocorrendo pega do enxerto, apresentando sangramento generalizado.

#### E) SOS.

De 62 pacientes avaliados, somente dois apresentaram SOS, todos no TCTH Alo. Eram do sexo feminino e, por Lupus Eritematoso Disseminado (LES) e glioma, tinham recebido tratamento quimioterápico prévio com agentes alquilantes. A primeira apresentou SOS no dia +7 do TCTH Alo e foi a óbito no dia +15 por septicemia; a segunda apresentou SOS no dia +10 pós transplante alogênico, com resolução do quadro, tendo ido a óbito por recaída, no dia +189.

A tabela 10 ilustra o número e porcentagem dos pacientes, segundo as toxicidades dos regimes de condicionamento.

**Tabela 10 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo a Toxicidade do Regime de Condicionamento.**

Variável	Categoria	TCTH Alo		TCTH Auto		Total		p*
		n°	%	n°	%	n°	%	
<b>Mucosite</b>	Ausente	7	23,3	6	18,8	13	21,0	0,159
	Leve	3	10,0	11	34,4	14	22,2	
	Moderada	14	46,7	10	31,3	24	39,0	
	Severa	5	16,7	5	15,6	10	16,1	
	N/Ref.	1	3,3	0	0,0	1	1,7	
<b>Náuseas</b>	Ausente	14	46,7	14	43,8	28	45,2	0,448
	Leve	5	16,7	11	34,4	16	25,5	
	Moderada	6	20,0	4	12,5	10	16,3	
	Severa	4	13,3	3	9,4	7	11,4	
	N/Ref.	1	3,3	0	0,0	1	1,7	
<b>Vômitos</b>	Ausente	15	50,0	18	56,3	33	53,1	0,685
	Leve	4	13,3	7	21,9	11	17,6	
	Moderada	6	20,0	4	12,5	10	16,3	
	Severa	4	13,3	3	9,4	7	11,4	
	N/Ref.	1	3,3	0	0,0	1	1,7	
<b>Diarréia</b>	Ausente	16	53,3	17	53,1	33	53,2	0,043
	Leve	5	16,7	10	31,3	15	24,0	
	Moderada	8	26,7	2	6,3	10	16,5	
	Severa	0	0,0	3	9,4	3	4,7	
	N/Ref.	1	3,3	0	0,0	1	1,7	
<b>Hematúria</b>	Sim	4	13,3	3	9,4	7	11,4	0,589
	Não	25	83,3	29	90,6	54	87,0	
	N/Ref.	1	3,3	0	0,0	1	1,7	
<b>SOS</b>	Sim	2	6,7	0	0	2	3,3	0,138
	Não	28	93,3	32	100	60	96,7	
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	

\*p= teste de associação pelo qui-quadrado. No teste estatístico não foram considerados os pacientes não referidos.

N/Ref - não referido

Pelo teste do qui-quadrado, houve significância estatística em relação à presença de diarréia nos dois tipos de transplante, tendo sido mais intensa no TCTH Alo (p=0,043).

## 4.2. Enxertia e recuperação plaquetária

Em relação à enxertia, dos 62 pacientes submetidos à TCTH, 55 foram avaliados para “pega” de polimorfonucleares, com uma mediana de 14,5 dias (mínimo zero e máximo de 38 dias). No TCTH Alo, em 25 pacientes avaliados, a mediana foi de 16,5 dias, com mínimo de sete e máximo de 29 dias. No TCTH Auto, em 30 pacientes a mediana de enxertia foi de 14 dias, com mínimo de cinco e máximo de 38 dias. Para seis pacientes não foi possível avaliar a enxertia, por ausência da recuperação medular, uma no transplante alogênico e um no transplante autogênico. Em um paciente no transplante autogênico, não foi possível obter a data exata da enxertia pelo fato do paciente não ter apresentado n° de granulócitos inferior a  $0,5 \times 10^9/l$ .

E relação à recuperação plaquetária, 55 pacientes apresentaram acima de  $20 \times 10^9/l$ , com mínimo de zero e máximo de 165 dias. No TCTH Alo, em 25 pacientes a mediana foi de 16,5 dias, com mínimo de zero e máximo de 56 dias. No TCTH Auto, em 30 pacientes a mediana foi de 16 dias, com mínimo de zero e máximo de 165 dias. Quatro pacientes, dois no TCTH Alo e dois no TCTH Auto, não apresentaram pós procedimento número de plaquetas inferior a  $20 \times 10^9/l$ .

Quanto à recuperação plaquetária acima de  $50 \times 10^9/l$ , em 55 pacientes avaliados, a mediana de recuperação foi de 19 dias, com mínimo de sete e máximo de 350 dias. No TCTH Alo, a mediana foi de 19 dias em 25 pacientes, com mínimo de sete dias e máximo de 120 dias. No TCTH Auto, em 30 pacientes, a mediana de pega do enxerto foi 19 dias com mínimo de 10 dias e



30 pacientes avaliados, a mediana foi de nove unidades com mínimo de uma e máximo de 44 unidades.

Receberam transfusão de concentrado de plaquetas de múltiplos doadores (CPM) 25 pacientes, com uma mediana de 21 unidades, com mínimo de quatro e máximo de 400 unidades. No TCTH Alo, em 10 pacientes, a mediana foi de 23,5 unidades, variando entre o mínimo de quatro e o máximo de 60 unidades. No TCTH Auto, em 16 pacientes avaliados, a mediana de transfusão de CPM foi de 16 unidades, com um mínimo de quatro e máximo de 400 unidades.

Os dados sobre necessidade transfusional pós TCTH encontram-se na tabela 12.

**Tabela 12 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo Transfusões Pós TCTH**

Variável	TCTH Alo					TCTH Auto				
	n°	%	mediana	min	max	n°	%	mediana	min	max
CH	25	83,3	6,0	1,0	26,0	32	100,0	6,5	1,0	32,0
CPA	22	73,3	7,0	1,0	63,0	30	90,6	9,0	1,0	44,0
CPM	10	33,3	25,5	4,0	60,0	16	46,9	16,0	4,0	400,0

CH - Concentrado de Hemáceas

CPA - Concentrado de Plaquetas por Aférese

CPM - Concentrado de Plaquetas de múltiplos doadores ou randômicas

No TCTH Alo, não foram transfundidos um paciente para CH, cinco para CPA e 17 para CPM. Neste tipo de transplante, não foram encontrados os dados transfusionais pós TCTH para transfusão de CH de quatro pacientes, em três para CPA e três para CPM.

No TCTH Auto, não receberam CPA dois pacientes e 16 não receberam CPM.

#### 4.4. Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

Dos 30 pacientes submetidos à TCTH Alo, sete não apresentaram DECH Aguda, cinco apresentaram DECH Aguda grau I, 10 tiveram DECH Aguda Grau II e dois tiveram DECH Aguda Grau III. Não foram avaliados seis pacientes para DECH Aguda, pois faleceram antes da “pega” da enxertia.

Com relação à DECH Crônica, no TCTH Alo, três pacientes não apresentaram DECH Crônica, 16 apresentaram DECH Crônica limitada e dois DECH Crônica extensa. Nove pacientes não foram avaliados para DECH Crônica, pois oito faleceram antes dos 100 dias do transplante e um faleceu no dia +110 sem ter sido avaliado para ela. Os dados sobre DECH Aguda e Crônica encontram-se na tabela 13.

**Tabela 13 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo DECH Aguda e Crônica.**

Variável	Categoria	n°	%
<b>DECH Aguda</b>	Ausente	7	23,3
	I	5	16,7
	II	10	33,3
	III	2	6,7
	IV	0	0,0
	N/Aval	6	20,0
<b>DECH Crônica</b>	Ausente	3	10,0
	Limitado	16	53,3
	Extenso	2	6,7
	N/Aval	9	30,0
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100,0</b>

*N/Aval. - não avaliado*

#### 4.5. Análise das Infecções

Foram detectadas infecções em 52 pacientes portadores de LMA. No TCTH Alo, todos os 30 pacientes submetidos ao transplante, apresentaram infecção. No TCTH Auto, entre 32 pacientes, 22 apresentaram infecção durante o acompanhamento pós transplante no serviço de TCTH. No prontuário de dois pacientes submetidos à TCTH Auto não há referência sobre infecção pós-transplante. A comparação entre os tipos de transplante pelo teste qui-quadrado mostrou significância estatística ( $p=0,002$ ), tendo ocorrido em 100% dos pacientes submetidos à TCTH Alo e em 65,6% dos pacientes submetidos à TCTH Auto ou 71,8% dos 30 pacientes com informação no prontuário. (tabela 14).

**Tabela 14 - Número e Porcentagem de Pacientes Que Apresentaram Infecção ao Tipo de TCTH.**

Variável	Categoria	TCTH Alo		TCTH Auto		Total		p*
		n°	%	n°	%	n°	%	
Infecção	Sim	30	100,0	22	68,8	52	83,9	0,02
	Não	0	0,0	8	25,0	8	12,9	
	ñ/Inf	-	-	2	6,2	2	3,2	
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	

\*p= teste de associação pelo qui-quadrado. No teste estatístico não foram considerados os pacientes não informados.

ñ/Inf - não informado

No TCTH Alo, as infecções mais frequentes foram as virais, ocorrendo em 17 episódios, tendo como agentes o *Citomegalovirus Herpes Zoster Simples*, *Varicela zoster*, *Adenovirus* e *Virus Sincicial Respiratório*. A segunda causa mais frequente foi infecção bacteriana em oito episódios (três por

bactérias Gram positivas e cinco por bactérias Gram negativas). Ocorreram sete episódios de infecções fúngicas, sendo Candidíase oral e Aspergilose pulmonar. Onze episódios de febre de origem indeterminada (FOI) ocorreram e um paciente apresentou infecção por protozoário (giardíase).

No TCTH Auto, as infecções virais também foram as mais frequentes, com 10 episódios e tendo como agentes o *Citomegalovírus*, *Herpes Zoster e Simples*, *Influenza A* e *Vírus Sincicial Respiratório*. As infecções bacterianas ocorreram em sete episódios, sendo que em três as infecções eram por bactérias Gram positivas e, em quatro por bactérias Gram negativas. Infecções fúngicas ocorreram em três episódios ocasionados por Candidíase oral e Aspergilose pulmonar. Um paciente apresentou infecção causada por protozoário (Toxoplasmose pulmonar) e ocorreram oito episódios de febre de origem indeterminada (FOI).

A análise dos tipos de infecção se encontram na tabela 15.

**Tabela 15 - Número e Porcentagem de Episódios Infecciosos nos Pacientes pós TCTH Alo e Auto.**

Variável	Categoria	n°	%
<b>Infecção TCTH Alo</b>	Bact gram negativa(-)	5	11,4
	Bact gram postiva (+)	3	6,8
	Fungos	7	15,9
	Virais	17	38,6
	Febre de origem indeterminada (FOI)	11	25,0
	Protozoário	1	2,3
	<b>Total</b>		<b>44</b>
<b>Infecção TCTH Auto</b>	Bact gram negativa(-)	4	13,8
	Bact gram postiva (+)	3	10,3
	Fungos	3	10,3
	Virais	10	34,5
	Febre de origem indeterminada (FOI)	8	27,6
	Protozoário	1	3,4
	<b>Total</b>		<b>29</b>

## Antigenemia para Citomegalovirus (CMV)

A antigenemia para *Citomegalovirus*, no STMO do HCFMUSP, foi iniciada em janeiro de 1993 e, por este motivo, não foi efetuada nos dois primeiros pacientes portadores de LMA em 1ª RC e submetidos a transplante. No total, não foi realizada em quatro pacientes, sendo dois por morte precoce. A antigenemia foi positiva para 18 pacientes, sendo 11 no TCTH Alo e sete no TCTH Auto. No TCTH Alo, para 16 pacientes foi negativa e não foi efetuada em três. No TCTH Auto, foi negativa para 24 pacientes e em um não foi efetuada.

A mediana para a positividade do exame de antigenemia para CMV foi de 38,5 dias, com mínimo de oito dias e máximo de 225 dias. No TCTH Alo, a mediana foi de 37 dias, com mínimo de oito dias e máximo de 62 dias. No TCTH Auto, a mediana foi de 52 dias, com mínimo de 21 dias e máximo de 225 dias.

Não houve significância estatística na antigenemia nos dois tipos de transplante ( $p=0,111$ ). A análise da antigenemia pelo tipo de transplante encontra-se na tabela 16.

**Tabela 16 - Número e Porcentagem de Pacientes Segundo a Avaliação da Antigenemia para CMV nos Pacientes Submetidos a TCTH pós LMA.**

Variável	Categoria	TCTH Alo		TCTH Auto		Total		p*
		n°	%	n°	%	n°	%	
Antigenemia	Positiva	11	36,7	7	21,9	18	29,3	0,111
	Negativa	16	53,3	24	75,0	40	64,2	
	N/Aval	3	10,0	1	3,1	4	6,6	
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>62</b>	<b>100</b>	

\*p= teste de associação pelo qui-quadrado.

N/Aval.- não avaliado

#### 4.6. Análise de Sobrevida

Dos 62 pacientes avaliados, para TCTH para LMA em 1ªRC, a mediana do tempo decorrido, entre o diagnóstico da LMA e o transplante, foi de 268 dias, com tempo mínimo de 73 dias e máximo de 1129 dias. No TCTH Alo, a mediana entre o diagnóstico e o transplante foi de 197 dias, com mínimo de 73 dias e máximo de 651 dias. No TCTH Auto, a mediana foi de 281 dias, com mínimo de 164 dias e máximo de 1129 dias.

A mediana do tempo de acompanhamento dos 62 pacientes foi de 657 dias, com um mínimo de 13 e máximo de 4852 dias. No TCTH Alo, a mediana de acompanhamento dos 30 pacientes foi de 344 dias, com mínimo de 13 dias e máximo de 4852 dias. No TCTH Auto, a mediana de acompanhamento dos 32 pacientes foi de 738 dias, com mínimo de 38 dias e máximo de 4744 dias.

A sobrevida global dos 62 pacientes submetidos à TCTH foi de 53,2%, com 33 pacientes vivos ao final do estudo. No TCTH Alo, de 30 pacientes, 13 (43,3%) permaneceram vivos ao final do estudo, com sobrevida limitada a 4852 dias ou 159,5 meses. No TCTH Auto, de 32 pacientes, 20 (62,5%) permaneceram vivos ao final do estudo, com sobrevida limitada a 4744 dias ou 156 meses. Vide tabela 17.

**Tabela 17 - Número e Porcentagem dos Pacientes  
Submetidos a TCTH pós LMA em 1ª RC**

Variáveis	Vivos		Óbitos		p*
	nº	%	nº	%	
<b>TCTH Alo</b>	13	43,3	17	56,7	<i>0,131</i>
<b>TCTH Auto</b>	20	62,5	12	37,5	
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>53,2</b>	<b>29</b>	<b>46,8</b>	

\*p= teste de associação pelo qui-quadrado.

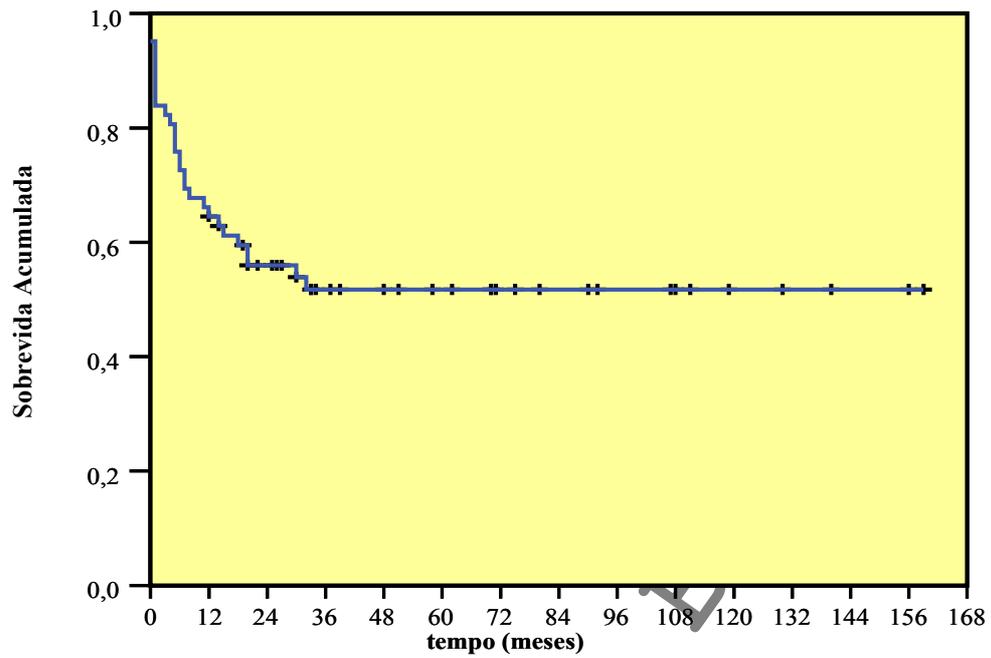
Dos 62 pacientes avaliados, a estatística descritiva do tempo de seguimento dos 33 pacientes que permaneciam vivos em 23 de Janeiro de 2007, indicou mediana de sobrevida de 1784 dias (58,6 meses), com mínimo de 369 dias (12,1 meses) e máxima de 4852 dias (159,5 meses). Nos pacientes submetidos à TCTH Alo, a mediana de sobrevida dos 13 pacientes vivos ao final do estudo foi de 1784 dias (58,6 meses), mínimo de 454 dias (14,9 meses) e máxima de 4852 dias (159,5 meses). No TCTH Auto, a mediana de sobrevida dos 20 pacientes vivos ao final do estudo foi de 1740 dias (57,2 meses), mínimo de 369 dias (12,1 meses) e máxima de 4744 dias (156 meses), sem diferença estatística entre os dois tipos de transplante ( $p=0,131$ ). (Vide tabela 18).

**Tabela 18 - Estatística Descritiva de Seguimento  
(em meses) dos Pacientes Vivos pós TCTH  
por LMA até 23/01/2007**

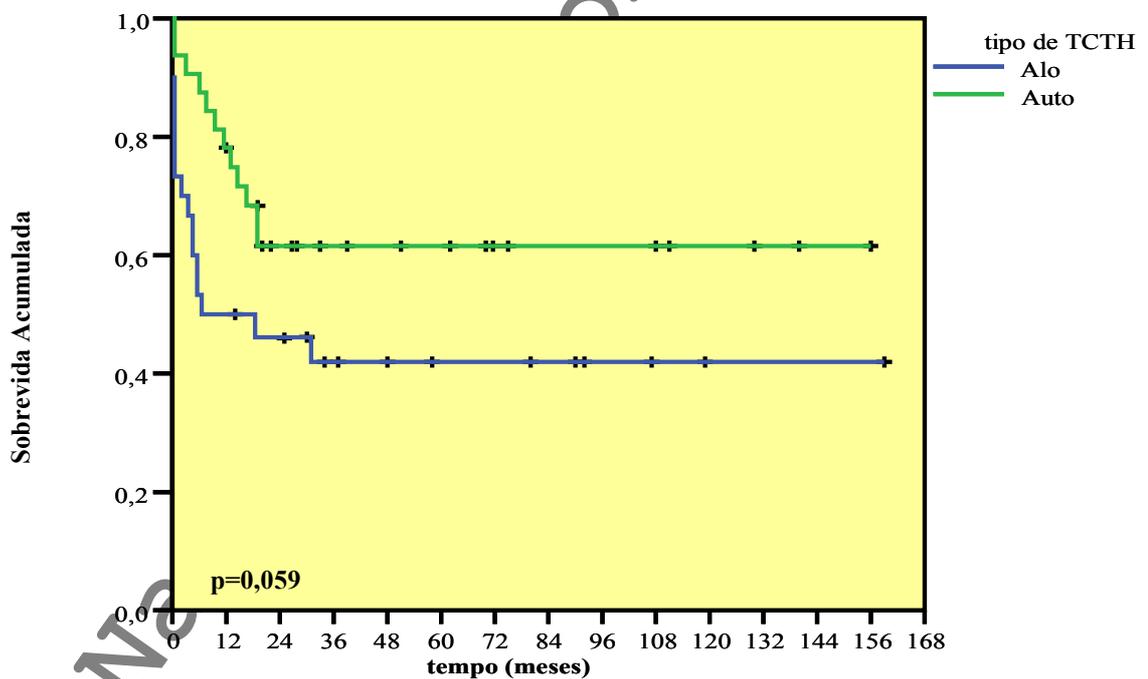
<b>Variáveis</b>	<b>n° de Pacientes</b>	<b>minima/máxima (meses)</b>	<b>mediana (meses)</b>	<b>p*</b>
<b>TCTH Alo</b>	13	14,9 - 159,5	58,6	<i>0,131</i>
<b>TCTH Auto</b>	20	12,1 - 156,0	57,2	
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>12,1 - 159,5</b>	<b>58,6</b>	

\*p= teste de associação pelo qui-quadrado.

A análise de sobrevida global e nos dois tipos de transplante pelo método de Kaplan-Meier estão nos gráficos 3 e 4, e mostram que no transplante alogênico, ocorreu “plateau” na curva de sobrevida aos 32 meses pós procedimento; no autogênico o “plateau” foi obtido aos 20 meses pós transplante. A sobrevida entre os dois tipos de transplante esteve no limite da significância estatística ( $p=0,059$ ). Estas análises encontram-se nos gráficos 3 e 4.



**Gráfico 3:** Sobrevida Global da LMA em 1ª RC após TCTH em meses.



**Gráfico 4:** Sobrevida Global da LMA em 1ª RC em relação aos tipos de transplante

As curvas de sobrevivida livre de doença (SLD) encontram-se nos anexos desta tese.

### Sobrevida em relação ao sexo.

Entre os 15 pacientes do sexo masculino submetidos à TCTH Alo, oito permaneciam vivos ao final do estudo. Dos 15 pacientes do sexo feminino, cinco permaneciam vivos, sem diferença estatística significativa ( $p= 0,2225$ ). Foi feita a análise estatística em relação ao sexo dos doadores e dos pacientes.

Vinte doadores eram do sexo masculino, sendo que suas células foram transplantadas, para 10 pacientes do sexo masculino e 10 do sexo feminino. Ao final do estudo, seis e quatro pacientes, respectivamente, estavam vivos.

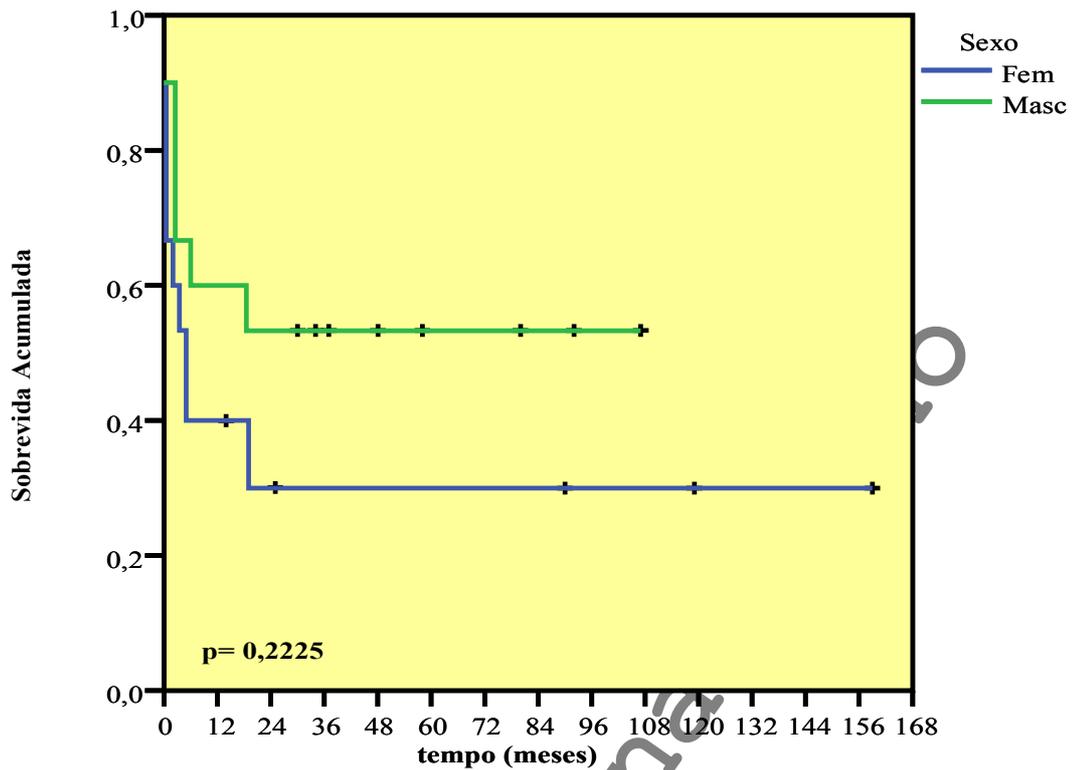
Dez doadores eram do sexo feminino e foram transplantados, respectivamente, cinco pacientes femininos e cinco pacientes masculinos, sendo que, ao final do estudo, permaneciam vivos um paciente feminino e dois pacientes masculinos. Os dados podem ser verificados na tabela 19, gráficos 5 e 6.

**Tabela 19 - Número e Porcentagem de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo Segundo o Sexo do Paciente e do Doador**

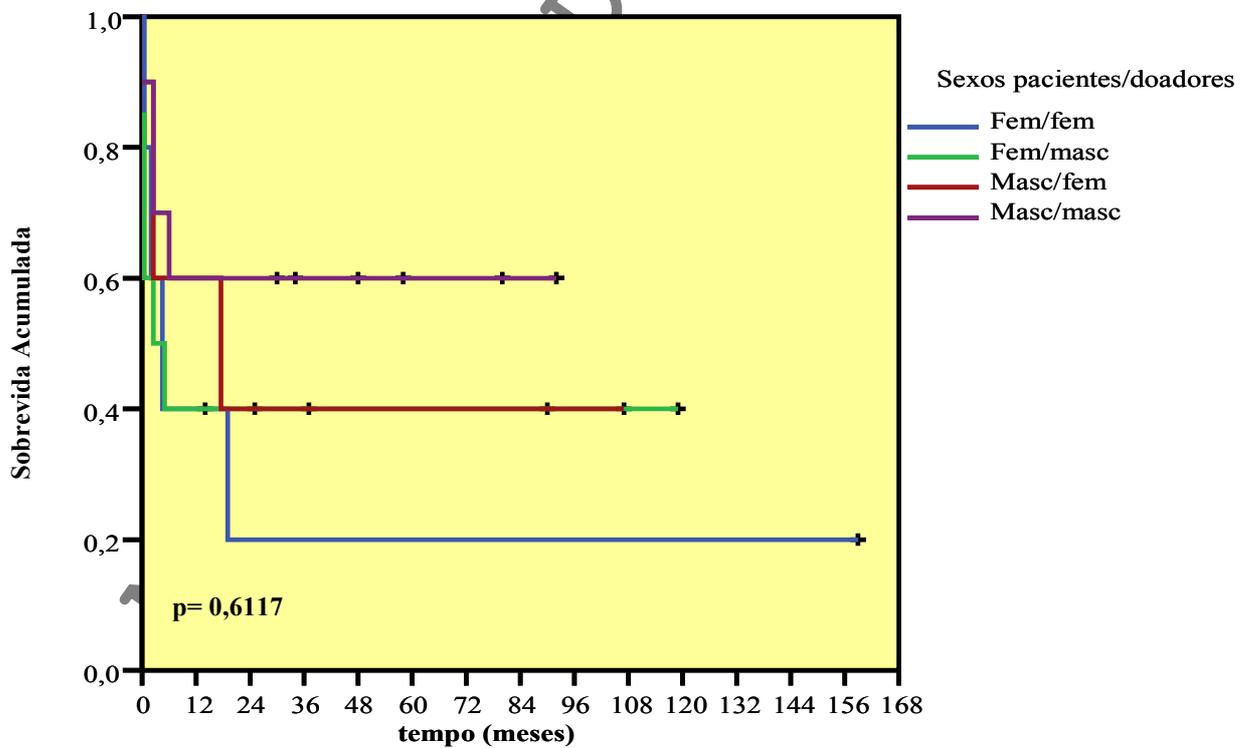
Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos		
				n°	%	n°	%	
Sexo do Paciente	Masculino	15	50	8	53,3	7	46,7	
	Femino	15	50	5	33,3	10	66,7	
Sexo do Paciente e do Doador	Paciente	Doador	Masc	Masc	10	33,3	6	60,0
			Fem	Fem	5	16,7	1	20,0
	Masc	Fem	5	16,7	2	40,0		
	Fem	Masc	10	33,3	4	40,0		
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>					

Masc - Masculino

Fem - Feminino



**Gráfico 5:** Sobrevida Global na LMA em 1ª RC submetidos à TCTH Alo segundo o sexo dos pacientes.

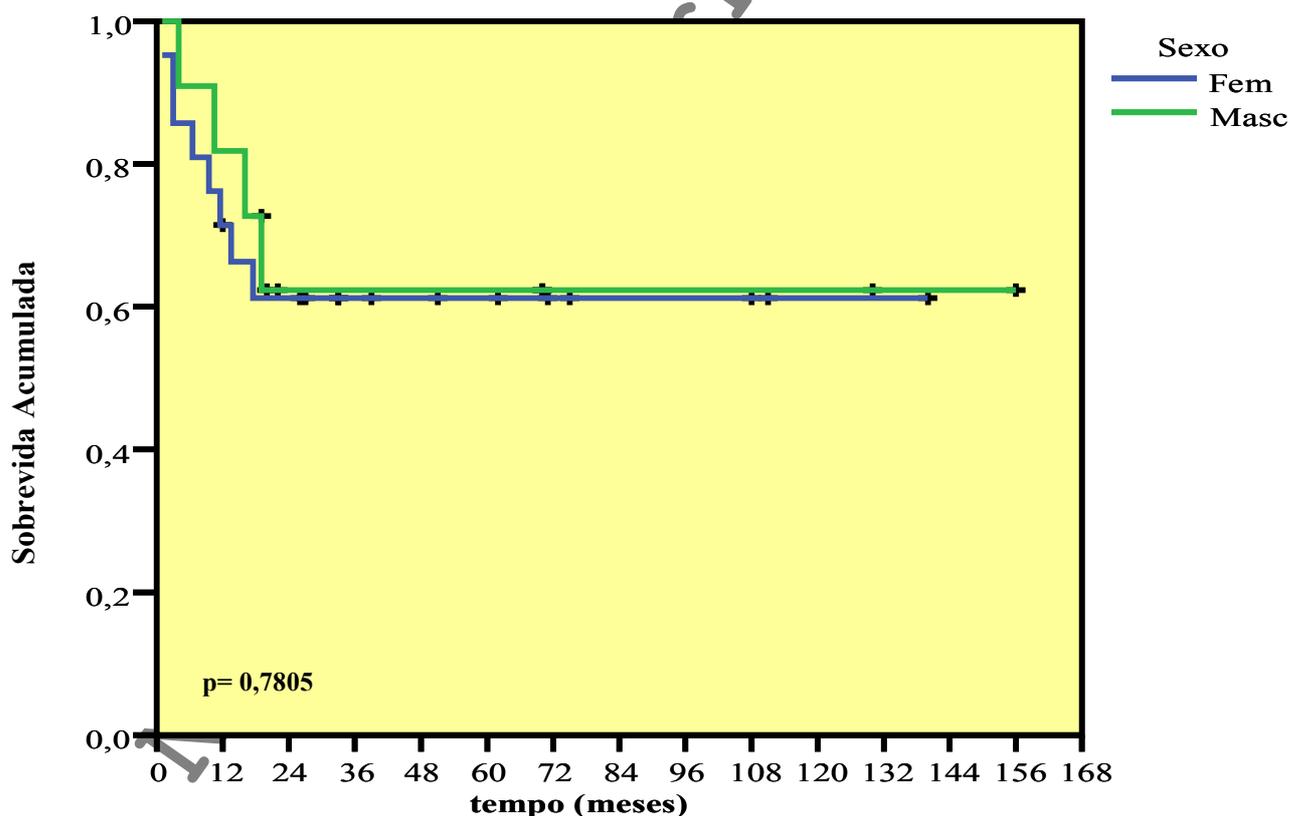


**Gráfico 6:** Sobrevida Global na LMA em 1ª RC após TCTH Alo em relação ao sexo dos pacientes e doadores.

No transplante autogênico, 11 pacientes eram do sexo masculino e 21 do sexo feminino. No final do estudo, permaneciam vivos sete pacientes do sexo masculino e 13 pacientes do sexo feminino, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,7805$ ). Vide tabela 20 e gráfico 7.

**Tabela 20 - Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Auto Segundo o Sexo do Paciente.**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
Sexo do Paciente	Masculino	11	34,4	7	63,6	4	36,4
	Femino	21	65,6	13	61,9	8	38,1
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100</b>				



**Gráfico 7:** Sobrevida Global na LMA em 1ª RC após o TCTH Auto em relação ao sexo dos pacientes

## **Sobrevida em Relação ao Tipo de LMA**

Foram estratificados, para análise pela classificação FAB, os pacientes portadores de melhor prognóstico (M1, M2, M3 e M4) e os de pior prognóstico (M0, M5, M6, M7, secundário e bifenotípico). Um paciente submetido a transplante autogênico não foi avaliado, pois na ocasião em que foi encaminhado ao serviço, não constava, no diagnóstico, a classificação FAB.

No transplante alogênico, 10 pacientes pertenciam ao grupo de melhor prognóstico e 20 aos de pior prognóstico. Permaneciam vivos ao final do estudo, respectivamente sete e seis pacientes, no limite da significância estatística ( $p=0,0713$ ).

No transplante autogênico, 25 pacientes pertenciam ao grupo de melhor prognóstico e seis ao pior prognóstico, sendo que permaneciam vivos ao final do estudo, respectivamente 16 e três pacientes, com um  $p$  de 0,7081.

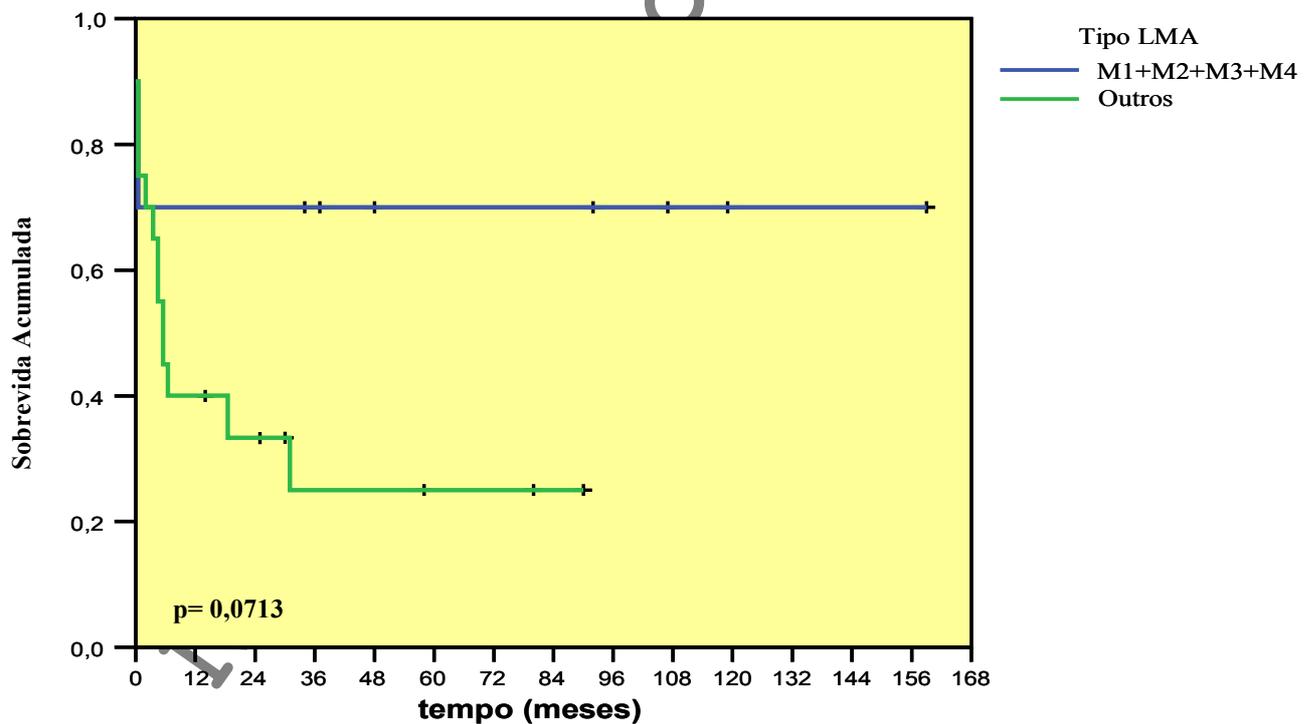
A análise de sobrevida pelo tipo de LMA, nos dois tipos de transplante, encontram-se respectivamente na tabela 21, gráficos 8 e 9.

**Tabela 21 - Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo e Auto Segundo o Tipo de LMA (FAB)**

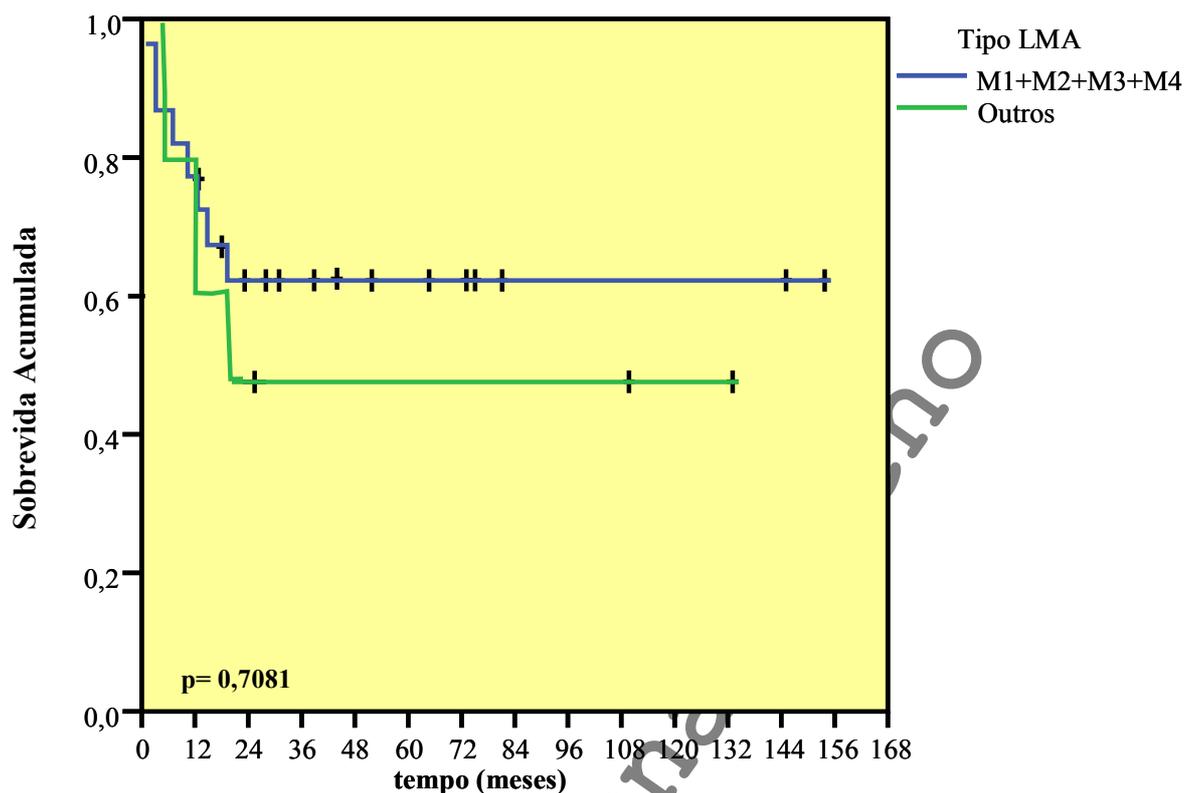
Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
<b>Tipo de Leucemia TCTH Alo</b>	M1, M2, M3 e M4	10	33,3	7	70	3	30
	M0, M5, M6, M7, Sec. e Bifenot.	20	66,7	6	30	14	70
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>				
<b>Tipo de Leucemia TCTH Auto</b>	M1, M2, M3 e M4	25	80,6	16	64	9	36
	M0, M5, M6, M7, Sec. e Bifenot.	6	19,4	3	50	3	50
<b>Total</b>		<b>31</b>	<b>100</b>				

Sec. - Secundária

Bifenot. - Bifenotípica



**Gráfico 8:** Sobrevida Global no TCTH Alo em meses, em relação ao tipo de LMA.



**Gráfico 9:** Sobrevida Global no TCTH Auto em meses, em relação ao tipo de LMA.

### Tratamento Anterior

Foi feita análise do tratamento prévio ao transplante, em relação aos esquemas de indução e consolidação intensiva a que foram submetidos os pacientes. Os que se submeteram a esquema de indução foram divididos em dois subgrupos: os que foram submetidos a esquema quimioterápico que incluía antraciclina e arabinosídeo, com ou sem tioguanina, e os que foram submetidos a outros protocolos.

Em relação ao transplante alogênico, no primeiro grupo (D/I e Ara-C ou DAT) estavam 20 pacientes, com nove vivos ao final do estudo. Submetidos a

outros protocolos de indução, eram 10 pacientes, com quatro vivos ao final do estudo. Não houve significância estatística entre os dois grupos ( $p=0,3473$ ).

No transplante autogênico, no primeiro grupo estavam 24 pacientes, com 15 vivos ao final do estudo. Os pacientes submetidos a outros tipos de protocolo eram oito, com cinco vivos ao final do estudo, sem diferença estatística entre os dois grupos ( $p=0,8595$ ).

Os dados da análise encontram-se respectivamente na tabela 22, gráficos 10 e 11.

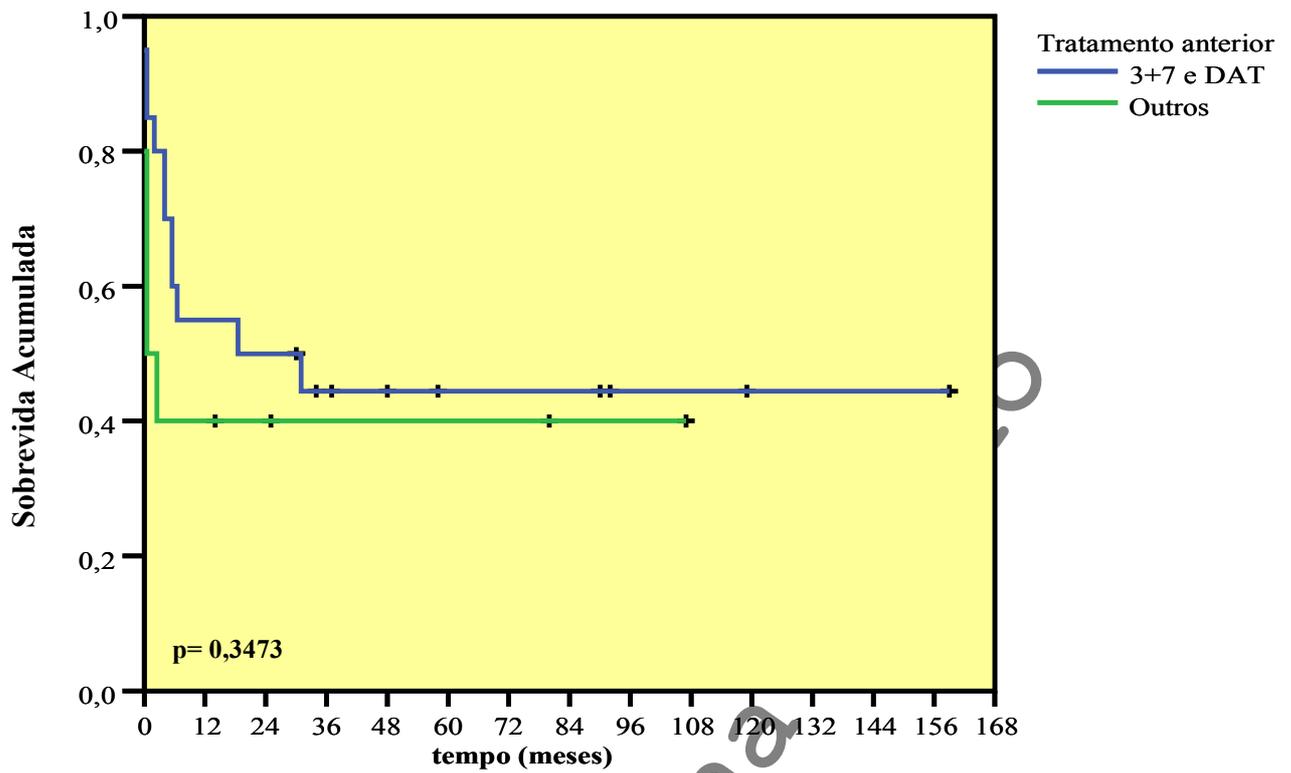
**Tabela 22 - Número e Porcentagem de Óbitos no TCTH Alo e Auto em Relação ao Tratamento de Indução.**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
Tratamento de indução TCTH Alo	D/I + Ara-C e DAT	20	66,7	9	45	11	55
	Outros	10	33,3	4	40	6	60
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>				
Tratamento de indução TCTH Auto	D/I + Ara-C e DAT	24	75,0	15	62,5	9	37,5
	Outros	8	25,0	5	62,5	3	37,5
	<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>100</b>				

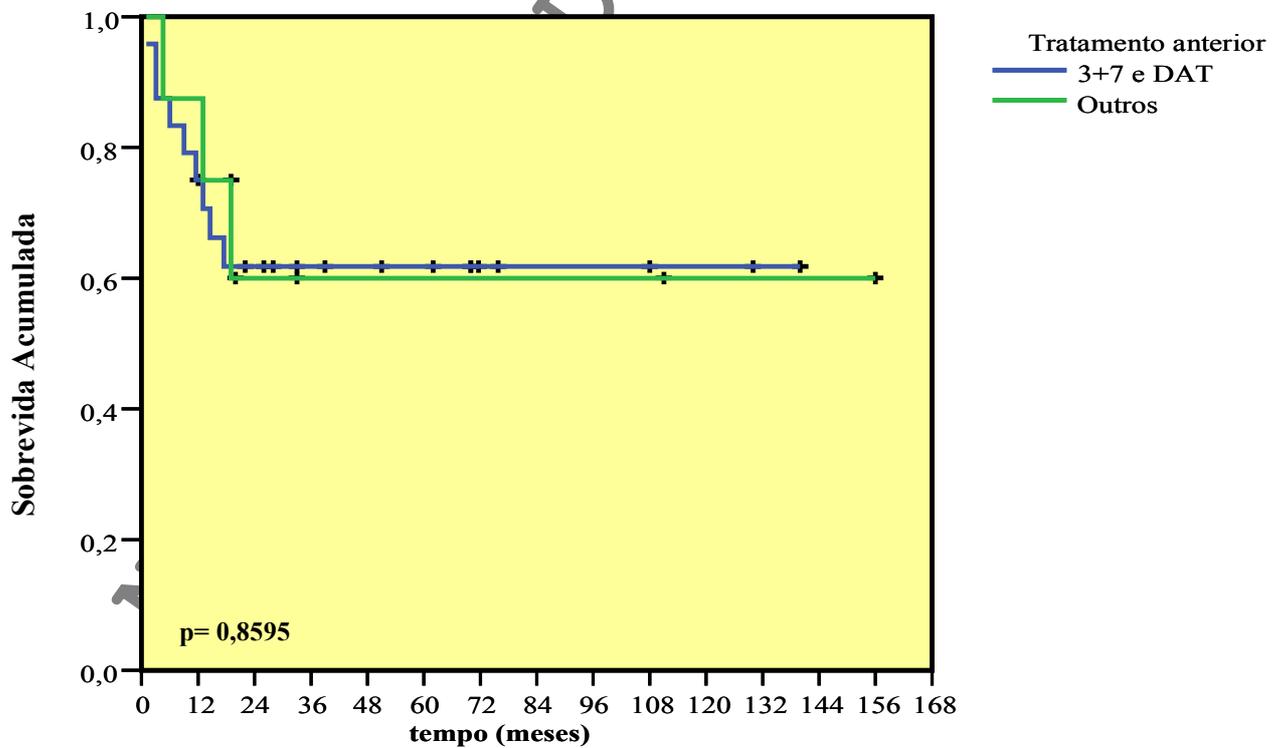
*Ara-C - Arabinosídeo*

*D/I - Antraciclina*

*DAT - Antraciclina, Arabinosídeo e Tioguanina*



**Gráfico 10:** Sobrevida Global no TCTH Alo, em meses, em relação ao protocolo de indução do tratamento.



**Gráfico 11:** Sobrevida Global no TCTH Auto, em meses, em relação ao protocolo de indução do tratamento.

Com relação ao esquema de consolidação intensiva ADAra-C, foi feito estudo com pacientes que foram consolidados e os que não receberam consolidação intensiva nos dois tipos de transplantes.

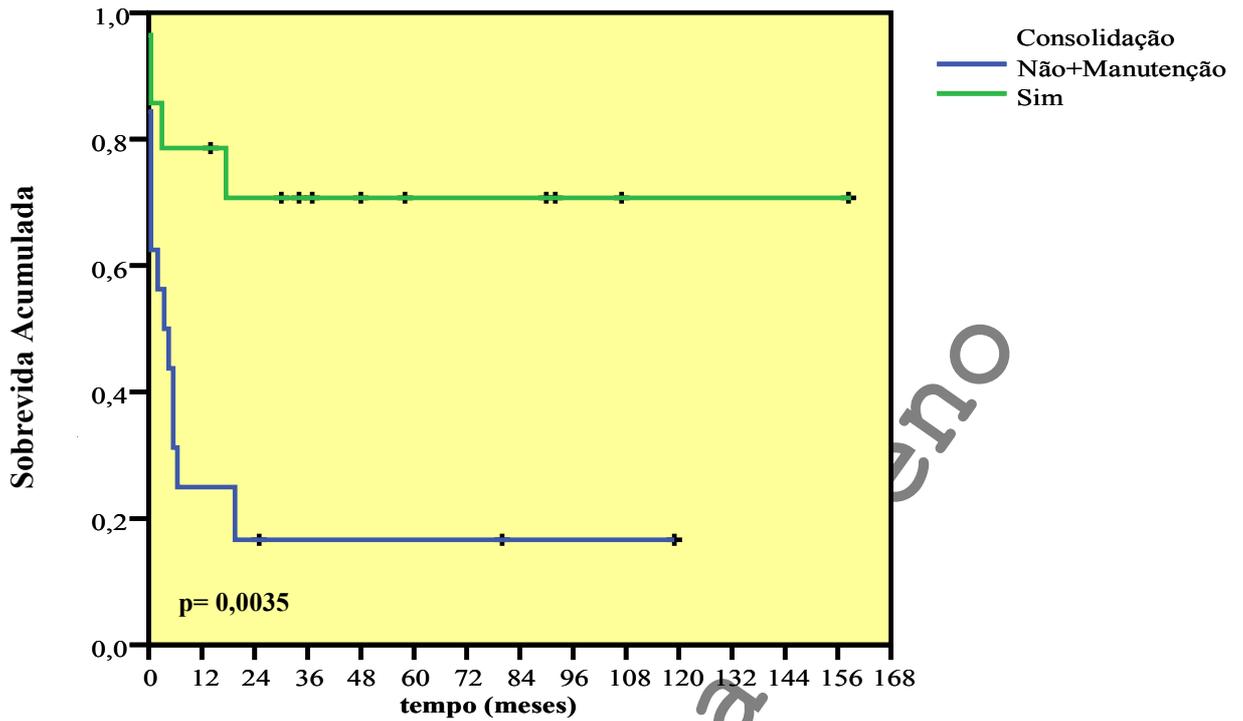
No transplante alogênico, 13 pacientes receberam consolidação intensiva e 9 permaneciam vivos ao final do estudo. De 17 pacientes que não foram consolidados, três permaneciam vivos ao final do estudo com um p\* significativo de 0,035.

No transplante autogênico, oito pacientes não receberam consolidação intensiva e cinco permaneciam vivos ao final do estudo. De 23 pacientes que foram consolidados, 15 permaneciam vivos ao final do estudo, com um p de 0,9651, não significativo. Não havia informação sobre consolidação intensiva em um paciente submetido a transplante autogênico.

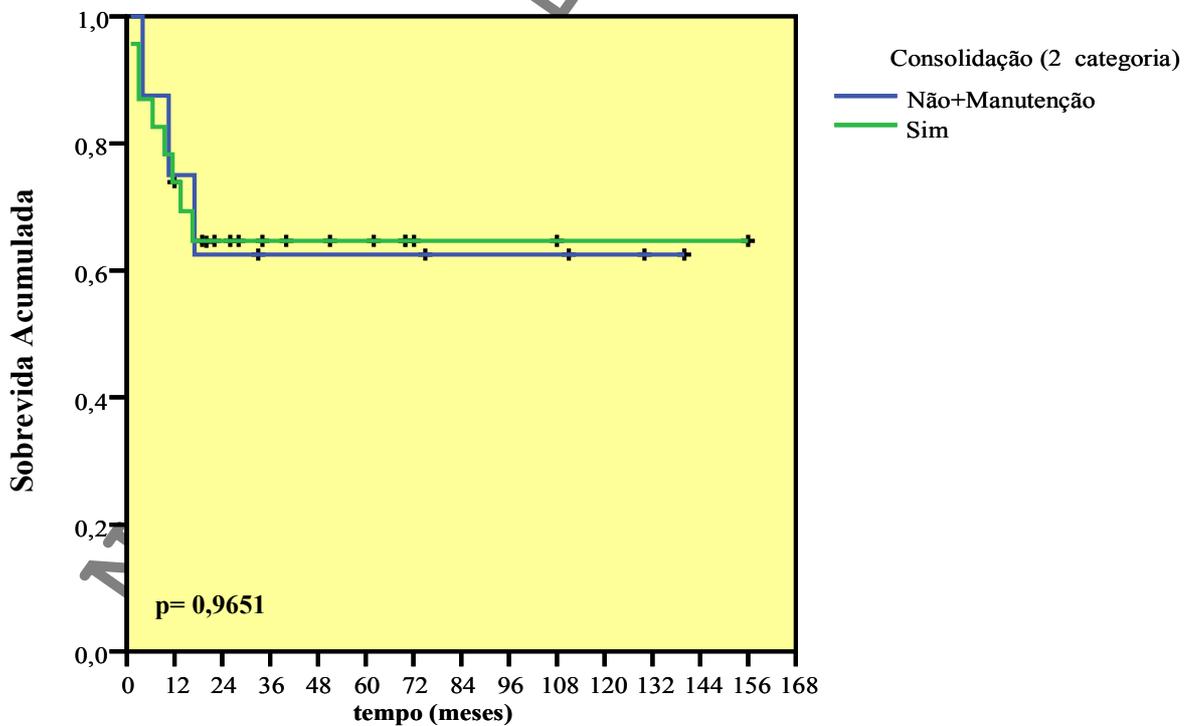
Os dados relativos à consolidação intensiva nos dois tipos de transplante, encontram-se na tabela 23, gráficos 12 e 13.

**Tabela 23 - Número e Porcentagem de Óbitos no TCTH Alo e Auto em Relação à Consolidação Intensiva.**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
Consolidação intensiva TCTH Alo	Sim	14	46,7	10	71,4	4	28,6
	Não	16	53,3	3	18,8	13	81,3
	<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>				
Consolidação intensiva TCTH Auto	Sim	23	74,2	15	65,2	8	34,8
	Não	8	25,8	5	62,5	3	37,5
	<b>Total</b>	<b>31</b>	<b>100</b>				



**Gráfico 12:** Sobrevida Global comparando-se Consolidação intensiva ou não com ADara-C, no TCTH Alo.



**Gráfico 13:** Sobrevida Global comparando-se Consolidação intensiva ou não com ADara-C, no TCTH Auto.

A diferença da sobrevida, encontrada neste estudo, entre os pacientes que receberam consolidação intensiva com altas doses de arabinosídeo (ADara-C) e os que não receberam, está em desacordo com a literatura <sup>(81)</sup>. Foi feita, então uma comparação destes resultados com os da citogenética e o tipo de leucemia pela classificação FAB.

Em relação à análise citogenética, dos seis pacientes que não foram consolidados e que tinham prognóstico bom e intermediário, dois estavam vivos. Dois de prognóstico desfavorável morreram, seis e nove meses após o transplante. Entre os oito pacientes em que a análise era desconhecida, somente um estava vivo ao final do estudo.

Entre os cinco pacientes com prognóstico bom e intermediário e que receberam consolidação intensiva, quatro permaneciam vivos. De três com prognóstico desfavorável, um permanecia vivo. Entre os seis pacientes em que a análise citogenética era desconhecida, cinco permaneciam vivos no final do estudo.

Com relação ao tipo de leucemia pela Classificação FAB, entre 16 pacientes que não foram consolidados, um dos três do grupo de melhor prognóstico (M1, M2, M3, M4), permanecia vivo; entre os demais 13 pacientes, dois estavam vivos. Quatorze pacientes receberam consolidação intensiva e sete eram do grupo de melhor prognóstico, sendo que seis estavam vivos; nos demais sete pacientes, quatro permaneciam vivos ao final do estudo.

O número e porcentagem dos pacientes vivos e que morreram e a probabilidade de sobrevida destes pacientes, segundo a análise citogenética e a classificação FAB, encontra-se nas tabelas 24 e 25.

**Tabela 24 - Número e Porcentagem de Vivos e Óbitos na LMA em 1ª RC no TCTH Alo. Em Relação à Consolidação Intensiva, Análise Citogenética e Tipo de Leucemia pela Classificação FAB.**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
<b>Citogenética sem Consol. Intensiva</b>	Bom / Intermed	6	37,5	2	33,3	4	66,7
	Desfav.	2	12,5	0	0	2	100,0
	Desc.	8	50,0	1	12,5	7	87,5
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>18,7</b>	<b>13</b>	<b>81,3</b>
<b>Citogenética com Consol. Intensiva</b>	Bom / Intermed	5	35,7	4	80	1	20
	Desfav.	3	21,4	1	33,3	2	66,7
	Desc.	6	42,9	5	83,3	1	16,7
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>23,5</b>	<b>4</b>	<b>76,5</b>
<b>Tipo FAB sem Consol. Intensiva</b>	M1, M2, M3, M4	3	18,8	1	33,3	2	66,7
	Outros	13	81,3	2	15,4	11	84,6
<b>Total</b>		<b>16</b>	<b>100</b>	<b>3</b>	<b>23,5</b>	<b>13</b>	<b>76,5</b>
<b>Tipo FAB com Consol. Intensiva</b>	M1, M2, M3, M4	7	50,0	6	85,7	1	14,3
	Outros	7	50,0	4	57,1	3	42,9
<b>Total</b>		<b>14</b>	<b>100</b>	<b>10</b>	<b>71,4</b>	<b>4</b>	<b>28,6</b>

Consol. - Consolidação  
Intermed. - Intermediário

Desfav. - Desfavorável  
Desc. - Desconhecido

**Tabela 25 - Probabilidade de Sobrevida aos 12, 24 e 36 Meses, dos Pacientes Portadores de LMA em 1ª RC. Submetidos a TCTH Alo; em Relação à Consolidação Intensiva, Análise Citogenética e Tipo de Leucemia pela Classificação FAB.**

Variáveis	Categoria	Sobrevida (em meses)		
		12	24	36
<b>Citogenética sem Consol. Intensiva</b>	Bom / Intermed	50,0	50,0	25,0
	Desfav.	0,0	0,0	0,0
	Desc.	12,5	12,5	12,5
<b>Citogenética com Consol. Intensiva</b>	Bom / Intermed	100,0	100,0	75,0
	Desfav.	33,3	33,3	33,3
	Desc.	83,3	83,3	83,3
<b>Tipo de Leucemia s/ Consol. Intens.</b>	M1, M2, M3, M4	33,3	33,3	33,3
	Outros	16,6	16,6	16,6
<b>Tipo de Leucemia c/ Consol. Intens.</b>	M1, M2, M3, M4	85,7	85,7	85,7
	Outros	71,4	71,4	57,1

Consol. - Consolidação  
Intens. - Intensiva  
Intermed - Intermediária

Desfav. - Desfavorável  
Desc. - Desconhecida

Apesar do pequeno número de pacientes, os dados demonstram que a consolidação intensiva com ADAra-C foi benéfica para todos os pacientes submetidos a transplante alogênico, tanto pela análise citogenética, como pela classificação FAB.

### **Análise da sobrevida em relação à remissão completa após o 1º ciclo de indução.**

Foi feita análise de sobrevida em relação à remissão completa após 1º ciclo de indução, a partir dos diferentes protocolos de indução.

No transplante alogênico, onze pacientes obtiveram remissão após o 1º ciclo de indução, com sete vivos ao final do estudo. Dos nove que não tiveram remissão completa após o 1º ciclo de indução, dois estavam vivos ao final do estudo. Não constava no prontuário de 10 pacientes a informação sobre remissão completa após 1º ciclo de indução e, destes, quatro estavam vivos após o estudo.

Quatorze pacientes de transplante autogênico apresentaram RC após 1º ciclo de indução e sete estavam vivos ao final do estudo. Nove pacientes não obtiveram RC após 1º ciclo de indução e, destes, seis permaneciam vivos. Entre nove pacientes os quais não havia informação sobre RC após 1º ciclo de indução, sete permaneciam vivos ao final do estudo.

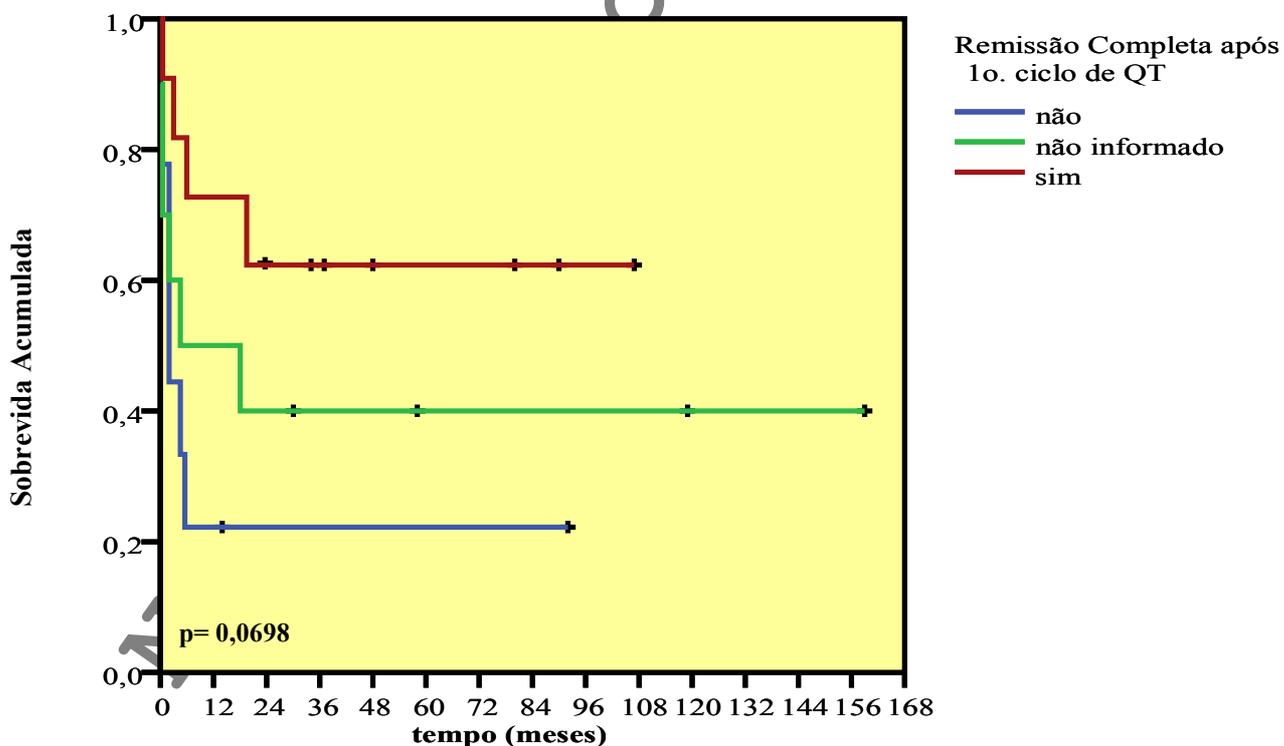
Pelo método de Kaplan-Meier, não houve significância estatística nos dois tipos de transplante ( $p=0,0648$  e  $p=0,5597$  respectivamente).

Os dados sobre RC após 1º ciclo de indução, nos dois tipos de transplante, encontram-se na tabela 26, gráficos 14 e 15.

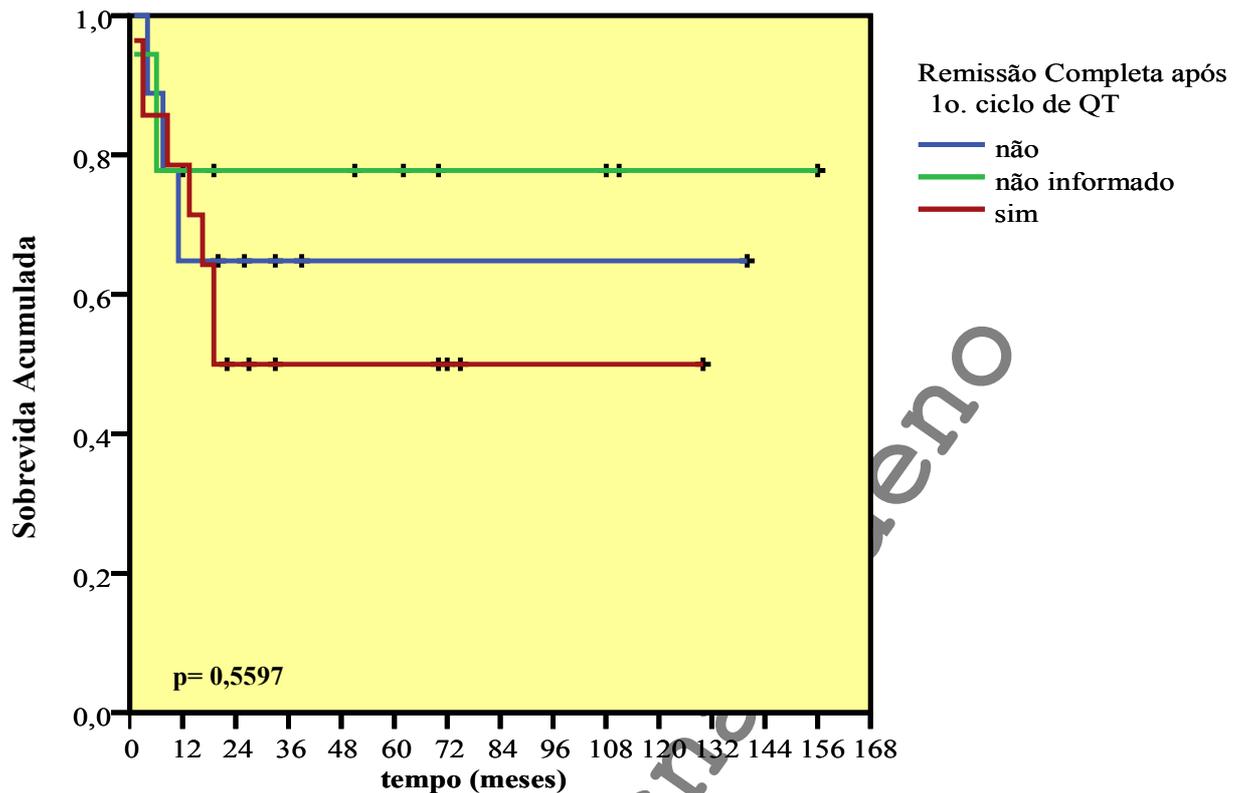
**Tabela 26 - Número e Porcentagem de Óbitos na LMA no TCTH Alo e Auto em Relação à Remissão Completa após 1º Ciclo de Indução.**

Variáveis	Categoria	nº	%	Vivos		Óbitos	
				nº	%	nº	%
RC após Indução	Sim	11	36,7	7	63,6	4	36,4
	Não	9	30,0	2	22,2	7	77,8
TCTH Alo	ñ/Inf	10	33,3	4	40,0	6	60,0
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>				
RC após Indução	Sim	14	43,8	7	50,0	7	50,0
	Não	9	28,1	6	66,7	3	33,3
TCTH Auto	ñ/Inf	9	28,1	7	77,8	2	22,2
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100</b>				

ñ/Inf - não informado



**Gráfico 14:** Sobrevivência Global dos pacientes segundo Remissão Completa após 1º ciclo de Indução no TCTH Alo.



**Gráfico 15:** Sobrevida Global dos pacientes segundo Remissão Completa após 1º ciclo de Indução no TCTH Auto.

#### **Análise de Sobrevida em Relação à Citogenética ao Diagnóstico.**

Foi feita análise dos pacientes em relação à análise citogenética ao diagnóstico, tanto nos pacientes em que ela foi demonstrada, como naqueles de citogenética desconhecida. Para os dois tipos de transplante, eles foram estratificados em três subgrupos: pacientes com citogenética de bom prognóstico e prognóstico intermediário; pacientes com citogenética de prognóstico desfavorável e paciente de citogenética desconhecida.

No transplante alogênico, 11 pacientes eram de bom prognóstico e prognóstico intermediário e, destes, seis estavam vivos ao final do estudo.

Cinco eram de prognóstico desfavorável e somente um permanecia vivo ao final do estudo. Quatorze pacientes tinham citogenética desconhecida ao diagnóstico e seis estavam vivos ao final do estudo. Não houve significância estatística quando se comparou os três grupos ( $p=0,4922$ ).

No transplante autogênico, 17 pacientes tinham citogenética de bom e intermediário prognóstico. Destes, 11 estavam vivos ao final do estudo. Um paciente era de prognóstico desfavorável e foi a óbito no dia +38 do TCTH Auto. Tinham citogenética desconhecida 14 pacientes, com nove vivos ao final do estudo. Não houve significância estatística entre os pacientes de bom prognóstico/ prognóstico intermediário e os de citogenética desconhecida ( $p=0,8450$ ). Foi excluído da significância estatística o paciente de prognóstico desfavorável, por morte precoce no TCTH Auto.

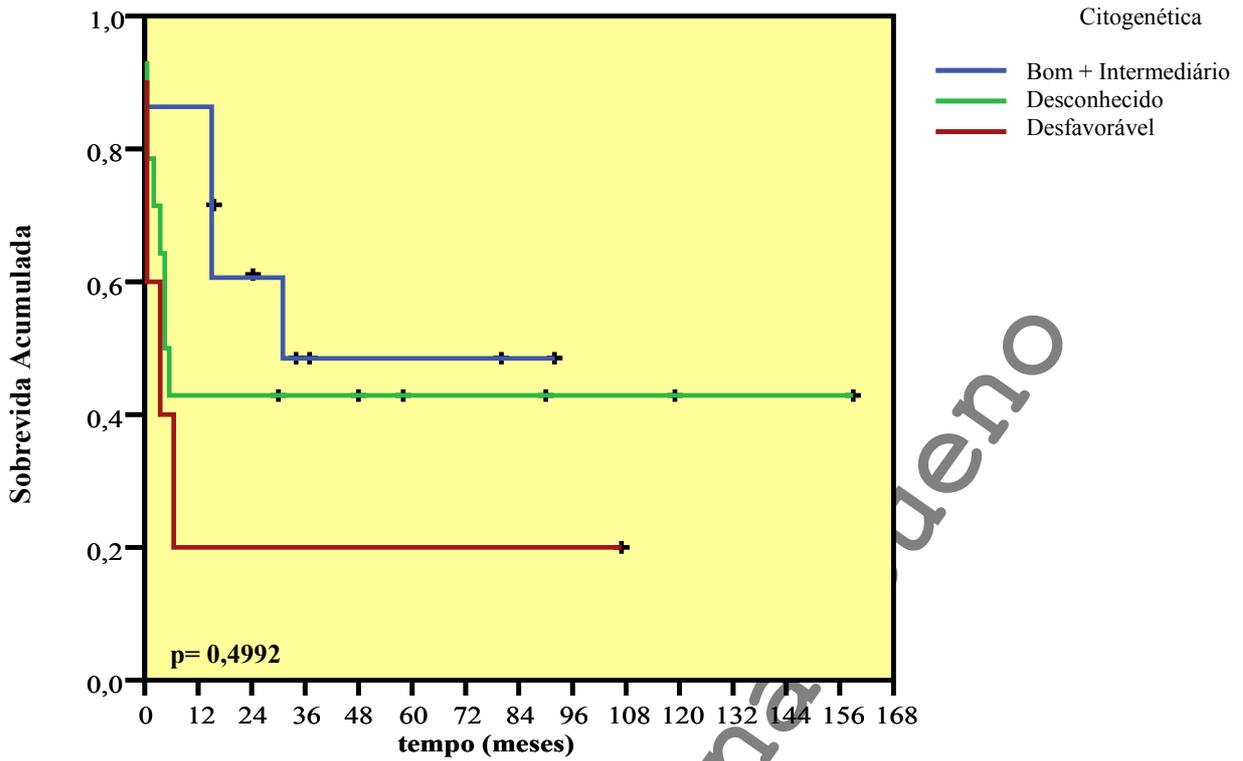
As distribuições dos pacientes em função do estudo citogenético encontram-se na tabela 27, gráficos 16 e 17.

**Tabela 27 - Número e Porcentagem de Óbitos na LMA no TCTH Alo e Auto em Função da Análise Citogenética.**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
Citogenética no TCTH Alo	Prog Bom/Int	11	36,7	6	54,5	5	45,5
	Prog Desfav.	5	16,7	1	20,0	4	80,0
	Desconhecido	14	46,7	6	42,9	8	57,1
<b>Total</b>		<b>30</b>	<b>100</b>				
Citogenética no TCTH Auto	Prog Bom/Int	17	53,1	11	64,7	11	64,7
	Prog Desfav.	1	3,1	0	0,0	1	100,0
	Desconhecido	14	43,8	9	64,3	5	35,7
<b>Total</b>		<b>32</b>	<b>100</b>				

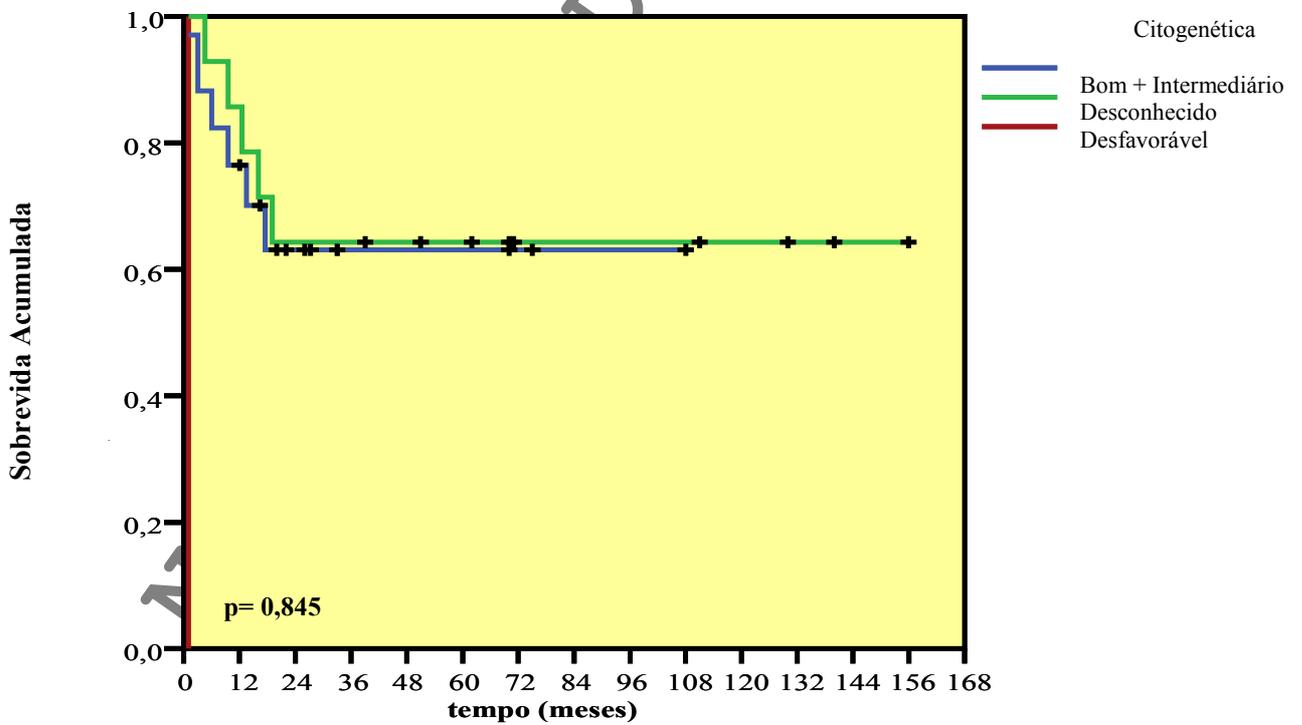
Prog - Prognóstico  
Int. - Intermediário

Desfav. - Desfavorável



**Gráfico 16:** Sobrevida Global dos pacientes segundo a análise citogenética no TCTH

Alo.



**Gráfico 17:** Sobrevida Global dos pacientes segundo a análise citogenética no TCTH

Auto.

## Tipo de Condicionamento

Para os dois tipos de transplante (Alo e Auto), os pacientes foram estratificados em dois grupos: os condicionados com Bu16/Mel140 e outros tipos de condicionamento.

No transplante alogênico, 22 pacientes foram condicionados com Bu16/Mel140. Destes, 10 permaneciam vivos ao final do estudo. Foram submetidos a outros tipos de condicionamento oito pacientes e destes, três permaneciam vivos ao final do estudo.

No transplante autogênico, 22 pacientes foram condicionados com Bu16/Mel140 e 13 permaneciam vivos ao final do estudo. Foram submetidos a outros tipos de condicionamento 10 pacientes e sete permaneciam vivos ao final do estudo.

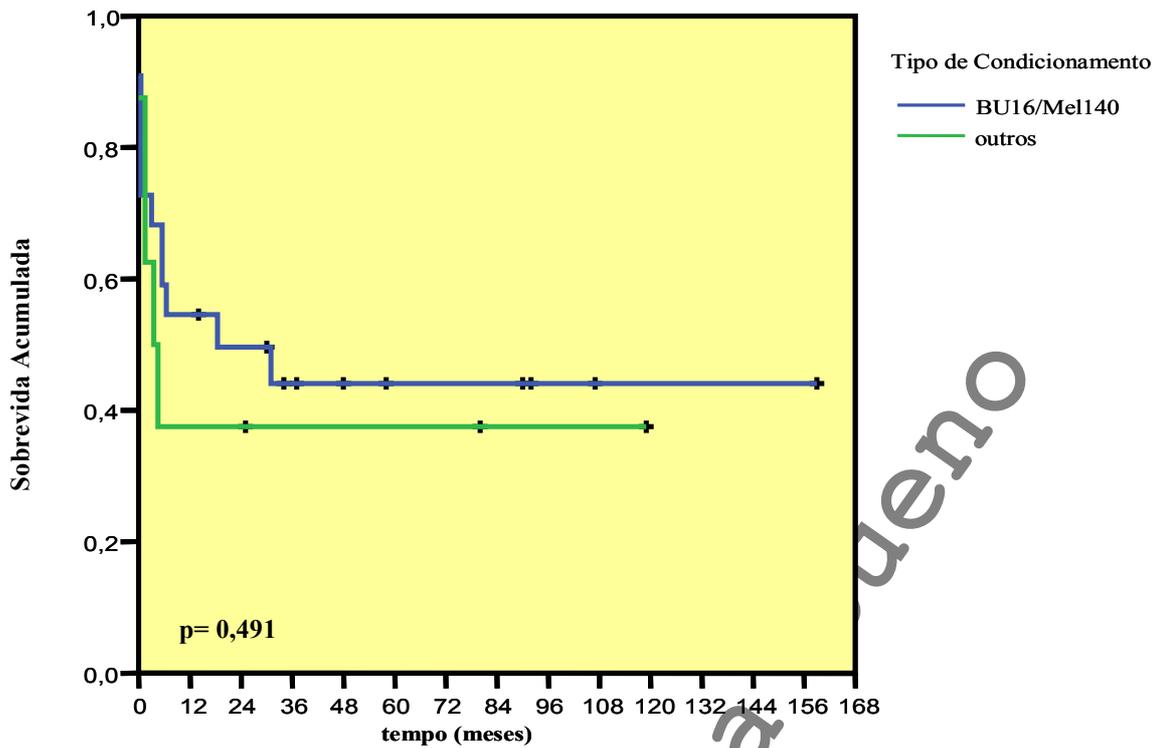
Não houve significância estatística, nos dois tipos de transplante quanto ao tipo de condicionamento ( $p=0,4910$  no transplante alogênico e  $p=0,5088$  no transplante autogênico). Vide tabela 28, gráficos 18 e 19.

**Tabela 28 - Número e Porcentagem de Óbitos no TCTH Alo e Auto em Relação ao Tipo de Condicionamento.**

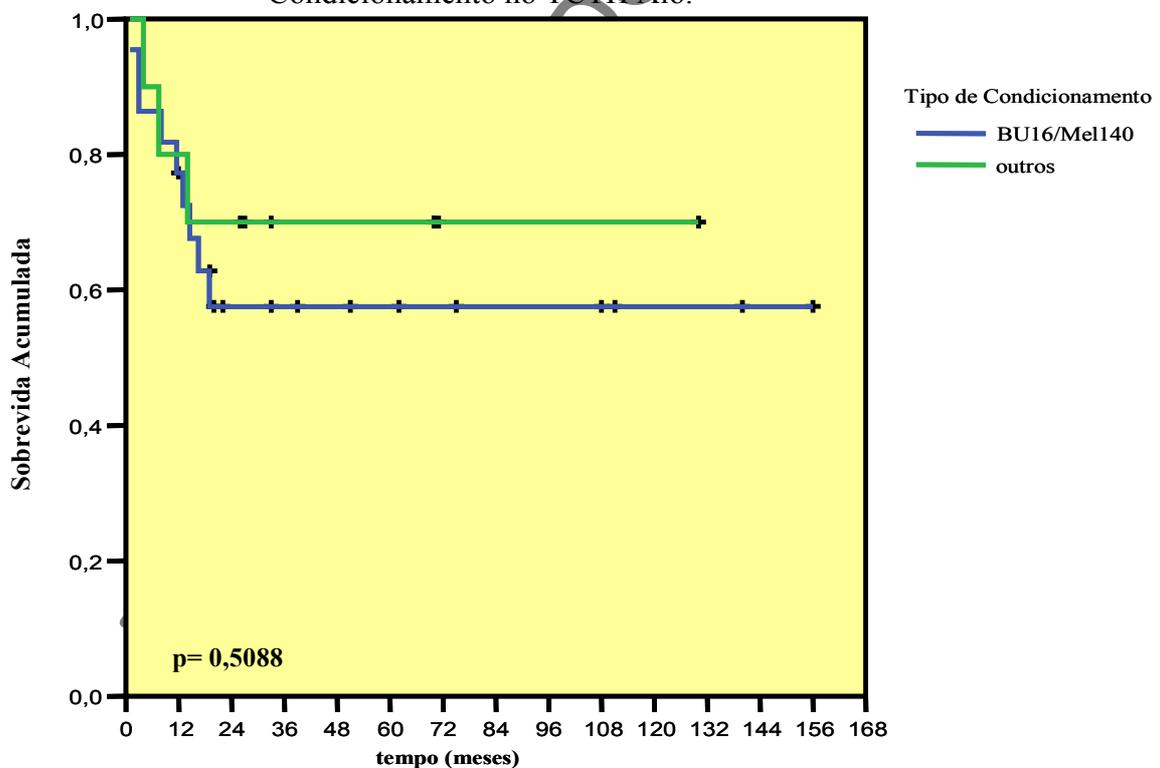
Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
Condicionamento no TCTH Alo	Bu16/Mel140	22	73,3	10	45,5	12	54,5
	Outros	8	26,7	3	37,5	5	62,5
	<b>Total</b>		30	100			
Condicionamento no TCTH Auto	Bu16/Mel140	22	68,8	13	59,1	9	40,9
	Outros	10	31,3	7	70,0	3	30,0
	<b>Total</b>		32	100			

Bu16 - Busulfano 16mg/kg

Mel 140 - Melafalano 140mg/m<sup>2</sup>



**Gráfico 18:** Análise da Sobrevida Global dos pacientes em relação ao tipo de Condicionamento no TCTH Alo.



**Gráfico 19:** Análise da Sobrevida Global dos pacientes em relação ao tipo de Condicionamento no TCTH Auto.

### **Análise da sobrevida em relação à fonte de células no TCTH autogênico.**

Foi feita análise de sobrevida no TCTH Auto, comparando-se a infusão de células progenitoras periféricas (CPP) e medula óssea.

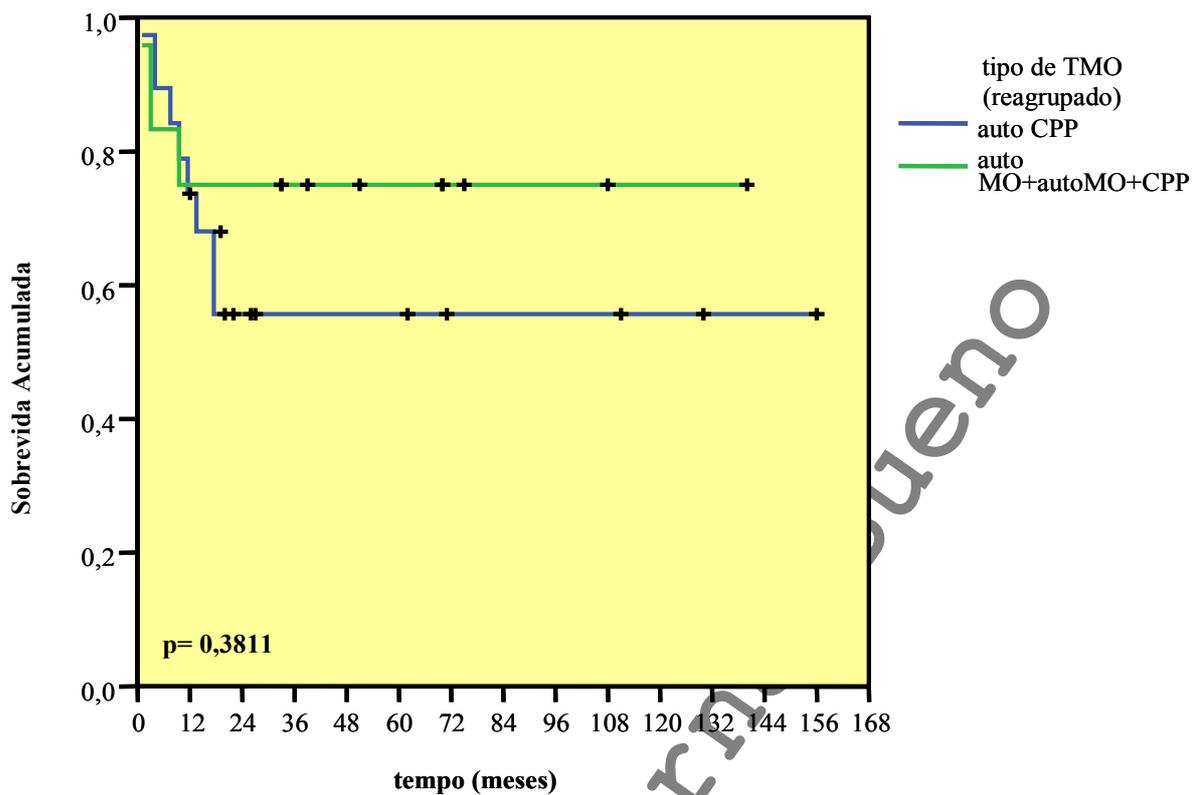
Entre os 19 pacientes que receberam exclusivamente CPP, 11 (57,5%) estavam vivos ao final do estudo. Doze pacientes tiveram como fonte a medula óssea ou medula óssea e CPP e nove (75%) estavam vivos ao final do estudo, com um  $p=0,3811$ , não significante. Estes dados encontram-se na tabela 29 e no gráfico 20.

**Tabela 29 - Número e Porcentagem de Pacientes Submetidos a TCTH Auto, Segundo a Fonte de Células**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
TCTH Auto	CPP	19	61,3	11	57,9	8	42,1
	MO+CPP e MO	12	38,7	9	75,0	3	25,0
<b>Total</b>		<b>31</b>	<b>100</b>				

*CPP - Células progenitoras periféricas*

*MO - Medula Óssea*



**Gráfico 20:** Sobrevida Global dos pacientes, segundo o tipo de células infundidas no TCTH Auto.

### Profilaxia da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH)

Foi feita análise da sobrevida em relação à profilaxia da DECH nos pacientes submetidos à TCTH Alo. Dos 30 pacientes avaliados, 21 receberam ciclosporina e metotrexate e, destes, nove permaneciam vivos ao final do estudo. Entre os nove pacientes restantes, seis receberam tripla profilaxia composta de ciclosporina, metotrexate e corticosteróide, dois, somente ciclosporina e um recebeu metotrexate. Deste segundo grupo, permaneciam vivos ao final do estudo, quatro pacientes.

Não houve significância estatística quando se comparou a profilaxia da DECH com ciclosporina e metotrexate e as demais (p=0,9881).

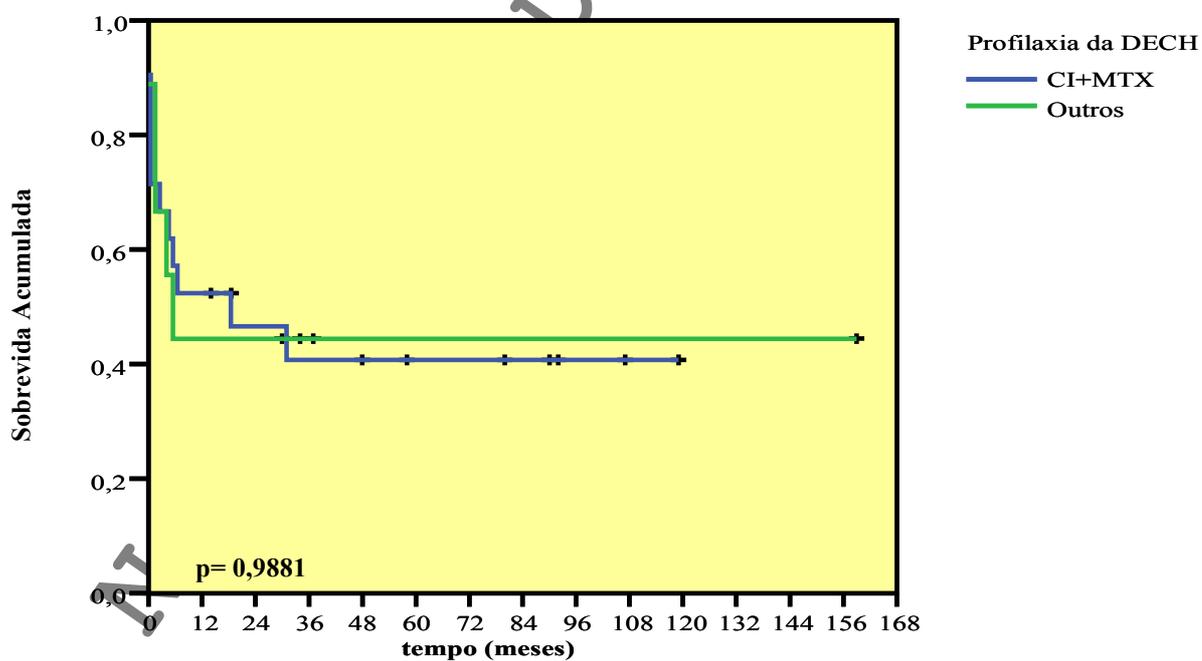
A análise dos pacientes se encontra na tabela 30 e gráfico 21.

**Tabela 30 - Número e Porcentagem de Óbito Quanto à Profilaxia da DECH no TCTH Alo**

Variáveis	Pacientes Avaliados		Vivos		Óbitos	
	n°	%	n°	%	n°	%
Ciclo/MTX	21	70	9	42,9	12	57,1
Outros	9	30	4	44,4	5	55,6
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>				

Ciclo - Ciclofosfamida

MTX - Metotrexate



**Gráfico 21:** Sobrevida Global da LMA em 1ª RC, no TCTH Alo, em relação à profilaxia da DECH.

## **Sobrevida segundo a DECH Aguda**

Na DECH Aguda, foram feitas duas análises comparativas de sobrevida. Na primeira, comparou-se a ausência de DECH Aguda e grau I, com grau II isolado, e III. Em 12 pacientes que apresentaram ausência da DECH e grau I, quatro permaneciam vivos ao final do estudo. De 10 pacientes com DECH grau II, oito permaneciam vivos ao final do estudo e de dois pacientes com DECH grau III, um permanecia vivo ao final do estudo, sem significância estatística nesta análise ( $p=0,1267$ ).

A causa de óbito em sete pacientes que não apresentaram DECH Aguda foi à recidiva em três pacientes (dias +131, +256 e +917), infecção em dois (dias +49 e +31), um não informado, no dia +185 e somente um estava vivo. Com DECH Aguda grau I, em cinco pacientes ocorreram dois óbitos, um por recidiva no dia +110 e outro por hepatite fulminante pós 2º transplante mini-alogênico, no dia +979 do 1º transplante alogênico; permaneciam vivos três pacientes.

Dos pacientes que apresentaram DECH Aguda grau II, um foi a óbito no dia +162 por DECH Crônica e infecção e outro por recidiva no dia +189 pós-transplante. Permaneciam vivos ao final do estudo, oito pacientes. Dos que apresentaram DECH Aguda grau III, um foi a óbito por infecção por CMV e DECH Crônica extensa no dia +161 e permanecia vivo um paciente, sem DECH Crônica.

Numa segunda análise foram estratificados pacientes com ausência de DECH Aguda grau I, grau II e grau III, ocorrendo significância estatística nesta

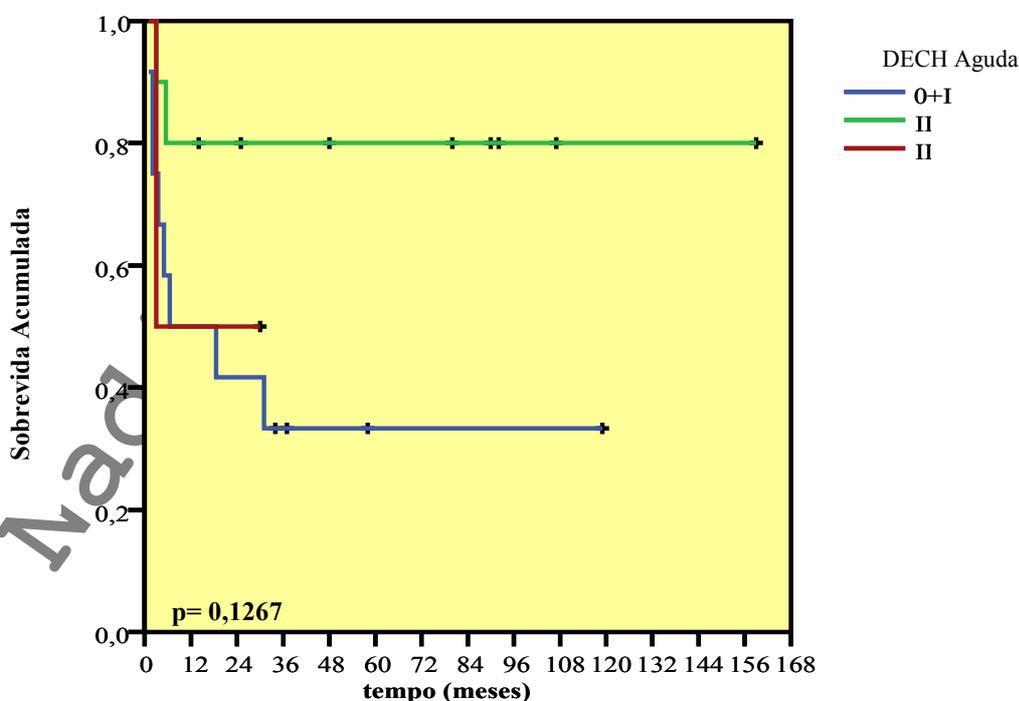
análise ( $p=0,0377$ ) com melhor sobrevida nos que apresentaram DECH Aguda grau II. Não foram avaliados para DECH Aguda seis pacientes, que foram a óbito antes da enxertia.

Vide tabela 31, gráficos 22 e 23.

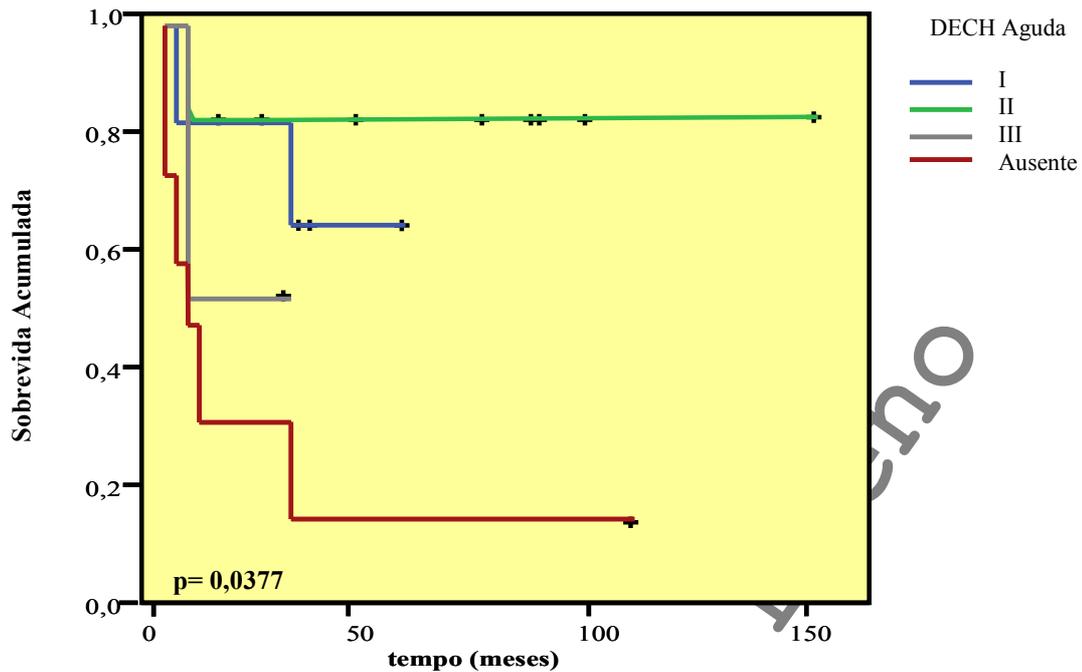
**Tabela 31 - Número e Porcentagem de Óbitos nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo, em Relação à DECH Aguda**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
DECH Aguda	Aus/I	12	50,0	4	33,3	8	66,7
	II	10	41,7	8	80,0	2	20,0
	III	2	8,3	1	50,0	1	50,0
DECH Aguda Ausente	Ausente	7	29,2	1	14,3	6	85,7
	I	5	20,8	3	60,0	2	40,0
	II	10	41,7	8	80,0	2	20,0
	III	2	8,3	1	50,0	1	50,0
<b>Total</b>		<b>24</b>	<b>100</b>				

Aus. - Ausente



**Gráfico 22:** Sobrevida Global dos pacientes segundo ausência, grau I, grau II e grau III de DECH Aguda no TCTH Alo.



**Gráfico 23:** Sobrevida Global dos pacientes segundo ausência, grau I, grau II e grau III de DECH Aguda no TCTH Ato.

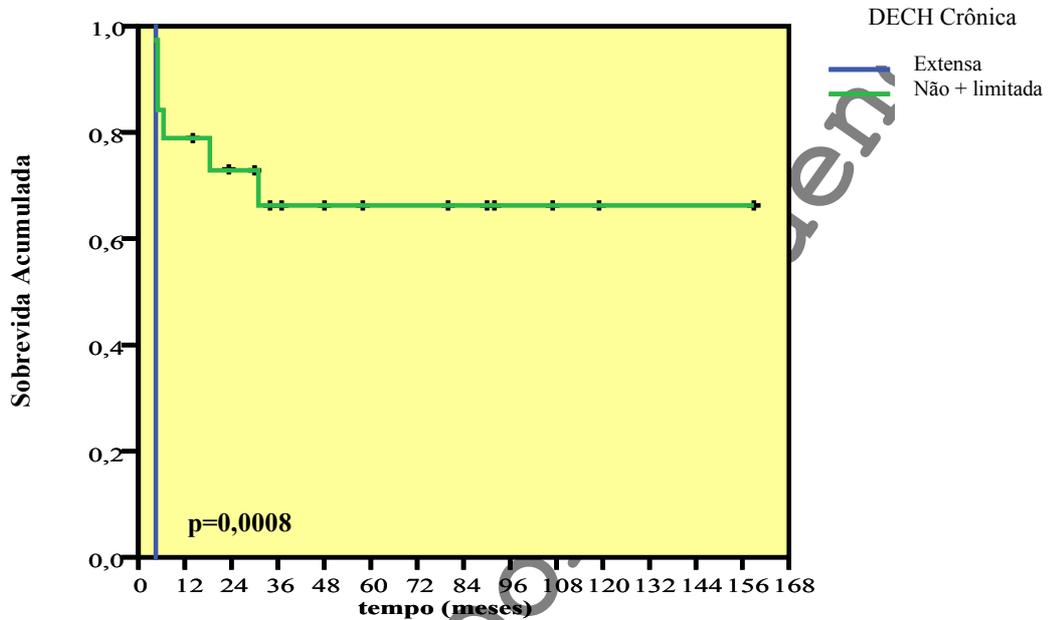
### Sobrevida Segundo a DECH Crônica

Para a DECH Crônica, foi feita análise de sobrevida dividindo-se os pacientes em dois grupos: DECH Crônica ausente e limitada (19 pacientes) e extensa (dois pacientes). Permaneceram vivos ao final do estudo, 13 pacientes com DECH Ausente e Limitada. Nenhum paciente que apresentou DECH Crônica extensa estava vivo ao final do estudo.

Houve significância estatística entre os dois grupos ( $p=0,0008$ ). Vide tabela 32 e gráfico 24.

**Tabela 32 - Número e Porcentagem de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo, em Relação à DECH Crônica**

Variáveis	Categoria	n°	%	Vivos		Óbitos	
				n°	%	n°	%
DECH Crônica	Ausente/Leve	19	90,5	13	68,4	6	31,6
	Extenso	2	9,5	0	0,0	2	100,0
<b>Total</b>		<b>21</b>	<b>100</b>				



**Gráfico 24:** Sobrevida Global dos pacientes no TCTH Alo, em relação à DECH Crônica.

Não foram avaliados para DECH crônica nove pacientes, sendo que oito foram a óbito antes dos 100 dias e um no dia +110.

As tabelas 33 e 34 demonstram as probabilidades de sobrevida aos 12, 36 e 60 meses, segundo as variáveis do estudo, nos dois tipos de transplante.

**Tabela 33 - Probabilidade de Sobrevida na LMA em 1ª RC no TCTH Alo**

Segundo as Variáveis do estudo					
Variável	Categoria	Prob. Sobrevida em meses			p*
		12M	36M	60M	
<b>Sexo</b>	M	60	53,3	53,3	0,2225
	F	40	30	30	
<b>Sexo Paciente X Doador</b>	PMXDM	60	60	60	0,6117
	PMXDF	60	40	40	
	PFXDM	40	40	40	
	PFXDF	40	20	20	
<b>Tipo de LMA</b>	M1+M2+M3+M4	70	70	70	0,0713
	Outros	40	25	25	
<b>Tratamento Anterior</b>	3+7 e DAT	55	44,4	44,4	0,3473
	Outros	40	40	40	
<b>Consolidação Intensiva</b>	Sim	78,5	70,7	70,7	0,0035
	Não	25	16,7	16,7	
<b>Remissão após 1º Ciclo Ind.</b>	Sim	72,7	62,3	62,3	0,0648
	Não	22,2	22,2	22,2	
<b>Análise Citogenética</b>	BP+PI	72,7	48,5	48,5	0,4922
	P.Desf.	20	20	20	
	Desc.	42,9	42,9	42,9	
<b>Condicionamento</b>	Bu/Mel	54,5	44,1	44,1	0,491
	Outros	37,5	37,5	37,5	
<b>Profilaxia da DECH</b>	CI/MTX	52,4	40,7	40,7	0,9881
	Outros	44,4	44,4	44,4	
<b>DECH Aguda</b>	0/I	50	33,3	33,3	0,1267
	II	80	80	80	
	III/IV	50	50	50	
<b>DECH Aguda</b>	0	28,6	14,3	14,3	0,0377
	I	80	60	60	
	II	80	80	80	
	III	50	50	50	
<b>DECH Crônica</b>	Não/Lim	78,9	66,2	66,2	0,0008
	Extenso	0	0	0	
<b>Total</b>		<b>50</b>	<b>42</b>	<b>42</b>	

M - Masculino

F - Feminino

Ind. - Indução

Desc. - Desconhecido

Bu - Bussulfano

Mel - Melfalano

CI - Ciclofosfamida

MTX - Metotrexate

Lim. - Limitado

Prob. - Probabilidade

PMXDM - Paciente Masculino e Doador Masculino

PMXDF - Paciente Masculino e Doador Feminino

PFXDM - Paciente Feminino e Doador Masculino

PFXDF - Paciente Feminino e Doador Feminino

3+7 - Arabinosideo 3 dias e Antraciclina 7 dias

DAT - Daunoblastina, Arabinosideo, Tioguanina

BP + PI - Bom Prognóstico + Prognóstico Intermediário

P. Desf. - Prognóstico Desfavorável

p\* - significância estatística

**Tabela 34 - Probabilidade de Sobrevida na LMA em 1ª RC no TCTH Auto  
Segundo as Variáveis do estudo.**

Variável	Categoria	Prob. Sobrevida em meses			p*
		12M	36M	60M	
<b>Sexo</b>	M	90,9	62,3	62,3	0,7805
	F	71,4	61,2	61,2	
<b>Tipo de LMA</b>	M1+M2+M3+M4	76	63	63	0,7081
	Outros	83,3	50	50	
<b>Tratamento Anterior</b>	3+7 e DAT	75	61,8	61,8	0,8595
	Outros	87,5	60	60	
<b>Consolidação Intensiva</b>	Sim	73,9	64,6	64,6	0,9651
	Não	87,5	62,5	62,5	
<b>Remissão após 1º Ciclo Ind.</b>	Sim	70,6	50	50	0,5597
	Não	77,8	64,8	64,8	
<b>Análise Citogenética</b>	BP+PI	76,5	63,1	63,1	0,845
	P.Desf.	0	0	0	
	Desc.	85,7	64,3	64,3	
<b>Tipo de Condicionamento</b>	Bu/Mel	75	57	57	0,3441
	Outros	87,5	75	75	
<b>Tipo de Células Infundidas</b>	CPP	73,7	55,6	55,6	0,3811
	MO+CPP	83,3	75	75	
<b>Total</b>		<b>78,1</b>	<b>61,5</b>	<b>61,5</b>	

M - Masculino

F - Feminino

Ind. - Indução

Desc. - Desconhecido

Bu - Bussulfano

Mel - Melfalano

MO - Medula Óssea

3+7 - Arabinosideo 3 dias e Antraciclina 7 dias

DAT - Daunoblastina, Arabinosideo, Tioguanina

BP + PI - Bom Prognóstico + Prognóstico Intermediário

CPP - Células Progenitoras Periféricas

P. Desf. - Prognóstico Desfavorável

Prob. - Probabilidade

p\* - significância estatística

#### 4.7. Óbitos e Causas de Óbito

Do total de 62 pacientes avaliados, 29 foram a óbitos e 33 estavam vivos, sem doença, ao final do estudo. As causas de óbito foram analisadas nos dois tipos de transplante de maneira global e após os primeiros 100 dias pós TCTH, levando-se em conta a toxicidade do regime de condicionamento e a presença de DECH no TCTH Alo. Vide tabela 35.

**Tabela 35 - Causa de Óbito nos Pacientes Submetidos a TCTH Alo e Auto pós LMA em 1ª RC de Forma Global e nos Primeiros 100 dias pós TCTH**

Variável	Categoria	Total		Até 100 dias	
		nº	%	nº	%
<b>Causa de Óbito TCTH Alogênico</b>	Infecção	7	41,2	7	41,2
	Recidiva	5	29,4	-	-
	Infecção + DECH	2	11,8	-	-
	Hemorragia	2	11,8	1	5,9
	Desconhecida	1	5,9	-	-
<b>Total</b>		<b>17</b>	<b>100</b>	<b>8</b>	<b>47,1</b>
<b>Causa de Óbito TCTH Autogênico</b>	Recidiva	11	91,7	1	8,3
	Hemorragia	1	8,3	1	8,3
<b>Total</b>		<b>12</b>	<b>100</b>	<b>2</b>	<b>16,6</b>

A causa mais freqüente de óbito no transplante alogênico foi infecção isolada, em sete pacientes. Dois pacientes tiveram infecção pulmonar e sepsis com agentes não identificados nos dias +20 e +49; um apresentou infecção pulmonar, sepsis e SOS no dia +15; um, infecção por *pseudomonas multi-r* no dia +14; um, infecção por aspergilose e infecção por *herpes vírus simples* no

dia +11; um, por infecção indeterminada sem pega no dia +31 e um óbito por aspergilose pulmonar e sepsis no dia +13. O paciente que apresentou hemorragia foi a óbito no dia +18, por sangramento pulmonar. A segunda causa, no mesmo tipo de transplante, foi a recidiva da doença, em cinco pacientes. A DECH, infecção e hemorragia foram responsáveis pela morte de quatro pacientes e, em um paciente, não foi possível determinar a causa do óbito.

No transplante autogênico, a primeira causa de óbito mais freqüente foi recidiva de doença, em 11 pacientes e a segunda em freqüência foi hemorragia, em um paciente.

Nos primeiros 100 dias pós-transplante alogênico, sete pacientes foram a óbito por infecção e um por hemorragia, correspondendo a 47,1% dos pacientes que morreram pós-transplante alogênico ou 26,6% dos pacientes transplantados. No transplante autogênico foram a óbito, nos primeiros 100 dias, um paciente por recidiva e um por hemorragia, o que corresponde a 16,6% dos pacientes submetidos a transplante autogênico que morreram ou a 6,2% dos pacientes submetidos a este tipo de transplante.

#### **4.8. Análise univariada e múltipla de fatores prognósticos para o óbito pelo modelo de Cox**

Foram efetuadas análises univariada e múltipla para os fatores prognósticos, de todos os pacientes submetidos a transplante alogênico e autogênico. Tiveram significância estatística, na análise univariada, o tipo de LMA pela classificação FAB<sup>(22, 23)</sup>, a análise citogenética<sup>(35, 36)</sup>, a consolidação intensiva e a presença de DECH Crônica, com um  $p=0,019$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,009$  e  $p=0,018$ , respectivamente.

Na análise múltipla, a consolidação intensiva e a DECH Crônica, significativas na análise univariada de Cox, mantiveram a significância estatística ( $p=0,024$ ). (tabela 36 e 37.)

Nadjanara Dória Bujoro

**Tabela 36 - Análise Univariada dos Fatores Prognósticos para Óbito (modelo de Cox) nos Pacientes com LMA em 1ª RC Submetidos a TCTH**

Variável	Categoria	HR	IC 95% (HR)	p*
<b>Sexo</b>	Masculino	1,0		
	Feminino	1,32	0,624; 2,801	0,466
<b>Sexo Paciente/Doador</b>	Masc/Masc	1,0		
	Fem/Masc	2,0	0,562; 7,179	0,283
	Masc/Fem	1,57	0,351; 7,006	0,556
	Fem/Fem	2,25	0,561; 9,033	0,252
<b>Tipo de LMA</b>	M1+M2+M3+M4	1,0		
	Outros	2,43	1,156; 5,103	0,019
<b>Citogenética</b>	Bom + Interm.	1,0		
	Desconhecido	1,2	0,541; 2,703	0,643
	Desfavorável	3,7	1,267; 10,865	0,017
<b>Trat. Anterior</b>	3+7	1,0		
	TAD	0,89	0,261; 3,042	0,854
	Outros	1,27	0,564; 2,845	0,567
<b>Consolidação</b>	Sim	1,0		
	Não + Man.	2,73	1,288; 5,793	0,009
<b>Remissão após 1º ciclo de indução</b>	Sim	1,0		
	Não	1,74	0,735; 4,113	0,208
	Não Inf	1,07	0,432; 2,672	0,878
<b>Tipo de TCTH</b>	Alo/MO	1,0		
	Alo/ CPP	0,47	0,062; 3,582	
	Auto/MO+CPP	0,30	0,087; 1,029	
	Auto/ CPP	0,55	0,232; 1,283	
	Auto/Sem Ref	1,31	0,172; 9,999	0,272
<b>Condicionamento</b>	Outros	1,0		
	Bu16/Mel140	0,9	0,418; 2,132	0,890
<b>Profilaxia da DECH</b>	Ciclo/MTX	1,0		
	Outros	1,0	0,355; 2,862	0,989
<b>DECH Aguda</b>	III	1,0		
	II	0,29	0,026; 3,264	
	I	0,58	0,050; 6,606	
	0	2,06	0,246; 17,261	0,088
<b>DECH Crônica</b>	Não/Limitada	1,0		
	Extenso	18,33	1,622; 202,175	0,018

Masc - Masculino

Fem - Feminino

Interm - Intermediário

Man. - Manutenção

MO - Medula Óssea

Inf - Informado

Ref - Referência

CPP - Célula Progenitora Periférica

BU16 - Bussulfano 16mg/kg

MEL140 - Melfalano 140mg/m2

Ciclo - Ciclofosfamida

MTX - Metotrexate

3+7 - Arabinosideo 3 dias e Antraciclina 7 dias

TAD - Tioguanina, Arabinosideo, Daunoblastina/Tioguanina

**Tabela 37 - Análise Múltipla dos Fatores Prognósticos que Tiveram Significância Estatística para Óbito (modelo de Cox) nos Pacientes com LMA em 1ª RC Submetidos a TCTH**

Variável	Categoria	HR	IC 95% (HR)	p*
<b>Consolidação</b>	Sim	1,0		
	Não + Man.	5,30	1,05; 27,10	0,043
<b>DECH Crônica</b>	Não/Limitada	1,0		
	Extenso	15,80	1,43; 174,85	0,024

*Man. - Manutenção*

Nadjanara Dorna Bueno

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **5. Discussão**

O transplante de células tronco hematopoéticas (TCTH) é terapia indicada para leucemia mieloide aguda (LMA). Os obstáculos para a aplicabilidade do transplante, para a maioria dos pacientes com LMA, incluem dificuldades de se controlar a doença com a indução inicial, ausência de doador com sistema de histocompatibilidade (HLA) idêntico, toxicidade do regime de condicionamento e complicações em longo prazo decorrentes do procedimento. Enquanto todas as terapias anti-leucêmicas apresentam dificuldades em função de problemas de toxicidade relacionadas à quimioterapia e à recaída da doença, o transplante alogênico também expõe o paciente aos riscos potenciais de falha da enxertia, toxicidade orgânica causada pela doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) e prolongada imunossupressão, com o risco de complicações infecciosas pós-transplante <sup>(59)</sup>.

Análise retrospectiva de grupos cooperativos e trabalho prospectivo randomizado demonstram que a consolidação intensiva após remissão é benéfica em pacientes jovens, mas não em idosos <sup>(82,83,84)</sup>. Importante trabalho realizado pelo grupo CALGB demonstra a importância de consolidação intensiva após remissão, em pacientes portadores de LMA <sup>(47)</sup>, sendo que a toxicidade neurológica, particularmente em idosos e em pacientes com disfunção renal e hepática, é toxicidade importante no regime de consolidação intensiva <sup>(47)</sup>. Nas últimas décadas, vários artigos publicados apontaram a eficácia do TCTH Alo e Auto, quando comparados à quimioterapia intensiva <sup>(51,52,53,57,58)</sup>.

Visani e cols <sup>(85)</sup> fizeram uma meta-análise detalhada da literatura, de 1985 a janeiro de 2005 e relacionaram 344 artigos publicados sobre pacientes portadores de LMA, com idade até 65 anos. Neles, não fica definida a supremacia do TCTH

em primeira remissão completa (1ª RC) sobre a quimioterapia intensiva, porém não foi apresentado em alguns resultados, a análise de sobrevida em relação à citogenética de alto risco, risco intermediário e baixo risco. Até o momento, a literatura indica que pacientes com citogenética desfavorável (alto risco) devem ser submetidos a transplante alogênico, se houver doador HLA idêntico relacionado ou não, e que, pacientes com citogenética favorável, ou baixo risco, devem receber quimioterapia intensiva, após remissão completa (RC) pós-indução. Existem limitações, uma vez que estudos randomizados não são possíveis, porque pacientes selecionados são submetidos a transplante alogênico na viabilidade de doador HLA idêntico. Apesar das limitações metodológicas, é possível comparar transplante alogênico com autogênico, ou análise de dados de doador versus não doador e grupos de risco. Nesta meta-análise, em nenhum artigo não foi demonstrado benefício do transplante alogênico na sobrevida. O ponto básico da dificuldade é a heterogeneidade da LMA <sup>(85)</sup>.

Estudo conduzido pelo serviço de hematologia da FMUSP por Dolhiac – Lhacer em 1995 <sup>(86)</sup>, que avaliou o tratamento quimioterápico em quatro diferentes protocolos durante 16 anos de acompanhamento, mostrou em 81 pacientes que alcançaram a remissão completa, mediana de tempo de sobrevida livre de eventos de 15,97 meses e uma probabilidade de sobrevida livre de eventos de 23% aos 24 meses de seguimento, de 17,0% dos 60 meses e de 12 % aos 176 meses, tendo sido observada recidiva tardia até os 78 meses.

Desde 1972, o Registro Internacional de Transplante de Medula Óssea (IBMTR) <sup>(87)</sup>, atualmente denominado Centro Internacional de Transplante de Medula Óssea e Sangue Periférico (CIBMTR) <sup>(88)</sup>, tem coletado e analisado

informações de mais de 450 centros de transplantes de células tronco hematopoéticas do mundo e tem informação de aproximadamente 40% dos transplantes alogênicos desde 1970. Desde 1991, o registro de Transplante Autogênico de Medula Óssea, Células Progenitoras Periféricas e Sangue de Cordão Umbilical, têm coletado os resultados de transplante autogênico de centros da América do Norte, Sul e Europa. Mais de 200 centros tem participado deste levantamento <sup>(87)</sup>.

Foram reportados ao CIBMTR <sup>(88)</sup>, entre 1998 e 2004, 3174 casos de pacientes portadores de LMA em 1ª RC, transplantados com doador HLA idêntico aparentado. A probabilidade de sobrevida nestes pacientes em seis anos foi de aproximadamente 55% <sup>(87)</sup>. Entre os pacientes que receberam auto-transplante para LMA em 1ª RC entre 1988 e 2004, encaminhados ao CIBMTR <sup>(88)</sup>, a probabilidade de sobrevida em seis anos foi de 58% para 176 pacientes transplantados com idade até 20 anos e de 42% para pacientes com idade superior a 20 anos, em 1351 pacientes transplantados.

Dos 62 pacientes do nosso serviço que foram submetidos a transplante alogênico e autogênico portadores de LMA em 1ª RC, a sobrevida global foi de 53,2%, com 33 pacientes vivos ao final do estudo, com sobrevida limitada há 4852 dias ou 159,5 meses e mediana de 657 dias ou 21,6 meses. No transplante alogênico em 1ª RC de 30 pacientes, 13 (43,3%) permaneciam vivos com mediana de 1784 dias ou 58,6 meses, sobrevida mínima de 454 dias ou 14,9 meses e máxima de 4852 dias ou 159,5 meses. No autogênico, de 32 pacientes, 20 (62,5%) estavam vivos ao final do estudo, com mediana de 1740 dias ou 57,2 meses, mínima de 369 dias ou 12,1 meses e máxima de 4744 dias ou 156 meses.

Foi obtido *plateau* na sobrevida no transplante alogênico, aos 32 meses e no autogênico, aos 20 meses; na literatura já foi demonstrado o *plateau* no transplante autogênico, em torno dos 26 meses, por Gauguly e cols<sup>(89)</sup>.

Os nossos resultados são comparáveis ao do CIBMTR<sup>(88)</sup> e de outros estudos<sup>(51,52,53,57,58)</sup> e foi melhor do que o já apresentado com o uso do tratamento quimioterápico<sup>(86)</sup>.

### **Transplante de células tronco alogênico**

Na nossa análise, nos 30 pacientes que foram submetidos a transplante alogênico, não houve diferença significativa na sobrevida dos pacientes em relação ao sexo e ao tratamento de indução. Em relação à remissão após o 1º ciclo de indução, 63,6% que a atingiram permaneciam vivos ao final do estudo, e somente 22,2% dos pacientes que não a obtiveram estavam vivos, com um  $p=0,0618$  pelo método de Kaplan-Meier, no limite da significância estatística. Quanto à consolidação intensiva com altas doses de Arabinosideo (AD-AraC), 71,4% dos pacientes que foram consolidados permaneciam vivos e entre os que não foram consolidados com altas doses de ADAra-C, somente 18,75% estavam vivos ao final do estudo, com um  $p=0,0035$ , significativo. A consolidação intensiva com ADAra-C beneficiou pacientes com citogenética favorável, desfavorável e desconhecida e pacientes de bom e mau prognóstico pela Classificação FAB, apesar do pequeno número de pacientes. Nossos resultados, ao contrário dos da literatura<sup>(81)</sup>, mostram o benefício da consolidação intensiva

no transplante alogênico, tanto para o paciente de citogenética favorável e desfavorável como para pacientes de bom e mau prognóstico pela classificação FAB. Quando se analisou, no transplante alogênico, a classificação FAB<sup>(22,23)</sup>, a probabilidade de sobrevida em pacientes dos subtipos considerados de bom prognóstico (M1, M2, M3 e M4) foi de 70% e para os pacientes considerados de pior prognóstico (M0, M5, M6, M7, bifenotípica e secundária), a probabilidade de sobrevida foi de 30% com um  $p=0,0713$ , próximo ao da significância estatística.

Foram submetidos à análise citogenética no transplante alogênico 16 pacientes. Dos pacientes com análise citogenética de prognóstico bom e intermediário, 54,5% estavam vivos; entre os cinco de prognóstico desfavorável, de cinco somente um (20%) estava vivo. Dos 14 pacientes encaminhados ao serviço sem análise citogenética, 42,9% permaneciam vivos ao final do estudo. Quando se comparou os três grupos de pacientes, não ocorreu significância estatística ( $p=0,4922$ ). A porcentagem de sobrevida entre os pacientes de bom prognóstico e intermediário foi semelhante aos que não tinham análise, possivelmente por este segundo grupo ter sido estratificado por outros fatores, tais como classificação FAB, número de blastos ao diagnóstico e dosagem de desidrogenase láctica (DHL)<sup>(20)</sup>.

De acordo com a literatura<sup>(35,48,59)</sup>, a sobrevida livre de doença em pacientes de grupo de risco intermediário é em torno de 48 a 62% e entre os de prognóstico desfavorável é de 35 a 45% em pacientes com idade inferior a 60 anos no transplante alogênico. Portanto, os nossos dados estão dentro do esperado.

No transplante alogênico, 73% dos pacientes avaliados recebeu como regime de condicionamento o Bu16/Mel140<sup>(65,66)</sup>. Destes, permaneciam vivos 45,45% e

nos outros tipos de condicionamento, 37,5%, sem significância estatística em relação ao tipo de condicionamento.

Pelo fato da toxicidade do transplante alogênico ter diminuído vários estudos têm sido publicados sobre pacientes portadores de LMA em 1ª RC. Estes demonstram evolução favorável com o adequado controle da DECH e tolerabilidade comparável ao esquema de indução e consolidação intensiva<sup>(89,90)</sup>. Estudos têm demonstrado sobrevida livre de doença de 46 a 62% após mais de cinco anos de observação pós-transplante alogênico<sup>(90,91,92)</sup>.

A maioria dos pacientes apresentou algum tipo de toxicidade relacionada ao regime de condicionamento, no transplante alogênico, sendo que mucosite e diarreia ocorreram de forma mais acentuada neste tipo de transplante. A síndrome obstrutiva sinusoidal (SOS) ocorreu em uma minoria de pacientes, correspondendo a 6,7% dos mesmos, com resultado inferior aos da literatura<sup>(71)</sup>. A hematúria também ocorreu em 13,3% dos pacientes, sendo que 6,7% tinham sido condicionados com Bu16/Mel140.

A mediana do número de células totais infundidas foi de  $4,24 \times 10^8/\text{kg}$  e a mediana de enxertia para granulócitos superior a  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  foi de 16,5 dias, e plaquetas superiores  $50 \times 10^9/\text{l}$  foi de 19 dias no transplante alogênico, estando dentro do esperado a partir da literatura<sup>(62,72)</sup>.

A disparidade entre o antígeno HLA das células do doador e do paciente é o fator mais frequentemente relacionado à severidade da Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH). A incidência da DECH aumenta com a incompatibilidade HLA<sup>(93)</sup>. Trabalhos efetuados por Storb e cols compararam o uso de regime de combinação de imunossuppressores, em que era usado o metotrexate (MTX) e

ciclosporina, com o uso exclusivo de ciclosporina, tendo encontrado diferença estatística significativa ( $p=0,001$ ) na morbidade entre os dois grupos (33% vs 54%), mostrando que para a prevenção da DECH Aguda<sup>(94,95)</sup>, a associação entre a ciclosporina e o MTX é melhor que a ciclosporina sozinha. No estudo conduzido por Storb, não houve diferença, entre os esquemas, com relação à DECH Crônica (26% vs 24%). Entre os pacientes analisados no nosso estudo, para os 30 pacientes submetidos a transplante alogênico, não houve diferença estatística entre uso de ciclosporina e MTX com outra forma de profilaxia (ciclosporina, MTX e corticóide, ou somente ciclosporina e MTX), com um  $p=0,9881$ .

A sobrevida à DECH Aguda está relacionada ao grau da mesma<sup>(96)</sup>. A resposta ao tratamento é outra chave determinante para a sobrevida. Nos pacientes com grau II a IV de DECH Aguda, a mortalidade é menor entre aqueles pacientes que apresentaram resposta completa ao tratamento inicial<sup>(97)</sup>. No presente estudo, os pacientes com DECH Aguda grau II tiveram 80% de sobrevida, índice melhor do que relacionado à ausência de DECH (14,3%), grau I (60%) e III (50%), com um  $p$  significativo pelo método de Kaplan-Meier de 0,0377. Nenhum paciente apresentou DECH Aguda grau IV. O fato dos pacientes que tiveram DECH aguda grau II, no transplante alogênico, terem apresentado sobrevida melhor do que os demais pode ser explicado, apesar do pequeno número de pacientes, pelo efeito EVL neste tipo de transplante na LMA<sup>(59)</sup>.

Entre os pacientes que sobreviveram 150 dias após transplante alogênico, a DECH Crônica foi observada em 33% dos pacientes submetidos a este tipo de procedimento com doador HLA idêntico e em 64% dos pacientes com doador

idêntico não relacionado <sup>(98)</sup>. A DECH Crônica pode ser limitada ou extensa. Aproximadamente 20% dos pacientes com DECH Crônica são “de novo”, sem ter apresentado DECH Aguda. A mediana de dias para a DECH Crônica em doadores HLA idêntico é de 201 dias <sup>(99)</sup>. Poucos pacientes apresentaram DECH Crônica “de novo” após o dia 500 do transplante alogênico. O uso de prednisona com a ciclosporina em pacientes com DECH Crônica extensa aumenta a sobrevida em até 80% dos pacientes, com diminuição de esclerodermia de 43% para 6% <sup>(98)</sup>. A mediana de tratamento é de um a dois anos. Entretanto, infecções permanecem como causa freqüente de morbidade nos pacientes com DECH Crônica extensa <sup>(100)</sup>.

Neste estudo, entre os 19 pacientes com LMA, submetidos ao transplante alogênico que não apresentaram DECH Crônica ou que a apresentaram de forma limitada, 13 (68,4%) estavam vivos ao final do mesmo. Os que apresentaram DECH Crônica extensa tinham morrido ao final do estudo, o que está de acordo com os dados da literatura, em relação à gravidade da mesma <sup>(87,100)</sup>.

A morbidade e mortalidade por infecção diminuíram nos anos recentes, pela melhora de conduta em relação às defesas dos pacientes, a patogênese bacteriana e epidemiológica das infecções, a introdução de agentes antimicrobianos mais efetivos e menos tóxicos e a estratégia de se usar vários antimicrobianos, que leva à melhora nos resultados terapêuticos.

Diagnósticos mais rápidos e precisos na detecção dos patógenos, a expansão de agentes biológicos para modificar a virulência dos mesmos e a resposta do paciente a infecção, oferecem a oportunidade de menor suscetibilidade à infecção.

O uso de fatores de crescimento de granulócitos, a transfusão de granulócitos em casos selecionados, o uso de agentes imunobiológicos (imunoglobulinas, anticorpos monoclonais, agentes imunossuppressores menos tóxicos para controle da DECH) e a imunização (pneumococo, hemóphilus influenza, meningococo e hepatite) tem extrema importância nos pacientes receptores de medula óssea <sup>(101)</sup>.

Deficiência imunológica pós-transplante prolonga a suscetibilidade do paciente à infecção pelo CMV, especialmente nos pacientes submetidos a transplante alogênico, pela impossibilidade do mesmo desenvolver imunidade protetora. Antes da era anti-viral, a incidência de infecção era elevada <sup>(102)</sup>; após o método de detecção de antigenemia e uso de ganciclovir, houve diminuição importante da doença. Futuramente, a reconstituição imunológica específica do CMV, através do uso de imunoterapia, células ou vacina ativa, pode tornar-se, junto com agentes anti-virais menos tóxicos, um método mais efetivo para prevenir doença pelo CMV nesta população <sup>(103)</sup>.

Neste estudo, todos os pacientes submetidos a transplante alogênico apresentaram infecção. As infecções virais foram as mais frequentes no transplante alogênico, sendo responsáveis por 17 (56,7%) episódios infecciosos. Infecções de origem indeterminada ocorreram em 11 (25%) ocasiões.

A antigenemia para Citomegalovírus (CMV) teve importância fundamental nos pacientes submetidos a transplante alogênico, tendo sido positiva em 36,7% dos pacientes, ao iniciar-se precocemente a administração precoce de agente anti-viral específico. A infecção por CMV esteve relacionada ao óbito dos dois pacientes com DECH Crônica extensa.

Pelo IBMTR <sup>(87)</sup>, no transplante alogênico, as maiores causas de mortalidade precoce são DECH, infecção e toxicidade hepática, ocorrendo em aproximadamente 10% dos pacientes portadores de Leucemia Aguda em 1ªRC. Pelo CIBMTR <sup>(88)</sup>, no transplante alogênico idêntico, a causa de óbito mais freqüente é recaída, em 38% dos óbitos e infecção, em 17%. Neste tipo de transplante, nos pacientes em 1ª remissão, a taxa de mortalidade até 100 dias do transplante é em torno de 10%.

No nosso serviço, a causa de óbito mais freqüente em 30 pacientes submetidos a transplante alogênico foi infecção, em 23,3% dos pacientes transplantados (41,1% dos óbitos) e recidiva, em 15,6% (29,4% dos óbitos). A taxa de mortalidade nos primeiros 100 dias foi de 26,6%. Antes do dia +50 do transplante ocorreram oito óbitos, sete por infecção e um por hemorragia, em ambiente hospitalar.

### **Transplante de células tronco autogênico**

Os dados dos pacientes analisados, no presente estudo, em relação ao transplante autogênico, o sexo, o tipo de leucemia pela classificação FAB <sup>(22,23)</sup>, o tratamento de indução da remissão, a consolidação intensiva com a AD-AraC e a remissão completa após o 1º ciclo de indução da remissão, não tiveram significância estatística pelo método de Kaplan-Meier. Quando se estudou a análise citogenética, somente um paciente de mau prognóstico foi submetido a transplante autogênico, tendo ido a óbito um mês após o transplante. Entre os

pacientes de prognóstico bom ou intermediário, 64,7% permaneciam vivos ao final do estudo. Dos pacientes em que a citogenética era desconhecida, 64,29% estavam vivos, com um  $p=0,8454$ , não significativa, provavelmente pela utilização de outros fatores prognósticos para estratificar os pacientes tais como classificação FAB<sup>(22,23)</sup>, número de blastos ao diagnóstico e dosagem de DHL<sup>(20)</sup>.

No transplante autogênico, 68,8% dos pacientes avaliados receberam como regime de condicionamento o Bu16/Me1140<sup>(65,66)</sup>; destes, 59,1% permaneciam vivos. Nos outros tipos de condicionamento, 70% permaneciam vivos, sem significância estatística em relação tipo de condicionamento, com um  $p$  de 0,5088.

A opção por regime de condicionamento onde se incluía o melfalano, foi feita no sentido de não se usar a ciclofosfamida para evitar hematúria, que ocorre com maior frequência quando se utiliza esta droga, e também pelo fato de no transplante autogênico de muitos pacientes, terem sido utilizadas, como fonte as células progenitoras periféricas (CPP), que são mobilizadas com ciclofosfamida e fator de crescimento de células, já predispondo à hematúria.

Não houve diferença estatística entre o uso de CPP ou medula óssea no transplante autogênico, com 57,8% de sobrevida nos pacientes que receberam CPP e 75% nos que foram transplantados com medula óssea autogênica ( $p=0,3811$ ). Em análise retrospectiva, não houve diferença estatística significativa entre a fonte ser CPP ou medula autogênica purgada ou não, em pacientes com LMA em 1ª RC<sup>(62)</sup>.

A mediana de células totais infundidas foi de  $4,29 \times 10^8/\text{kg}$ , a de células CD34 foi de  $2,62 \times 10^6/\text{kg}$  e a mediana de enxertia foi de respectivamente 14 e 19 dias para granulócitos superior a  $0,5 \times 10^9/\text{l}$  e plaquetas superior a  $50 \times 10^9/\text{l}$ . Os nossos

dados em relação à mediana de células infundidas e o tempo de enxertia, que é de aproximadamente 15 a 21 dias, para granulócitos e plaquetas, estão dentro do esperado a partir da literatura <sup>(62,72)</sup>.

A morbidade maior do transplante autogênico está relacionada à toxicidade do regime de condicionamento (mucosite, enterite, pneumonia intersticial, SOS) ou infecção e sangramento devido à recuperação medular <sup>(93)</sup>.

A maioria dos pacientes apresentou algum tipo de toxicidade ao regime de condicionamento, sendo que mucosite leve e moderada ocorreu com mais frequência do que náuseas, vômitos e diarreia. Neste tipo de transplante, três pacientes apresentaram hematúria, sendo que um havia recebido como regime de condicionamento Bu16/Mel140, tendo ido a óbito sem apresentar enxertia.

Neste estudo, 68,8% dos pacientes submetidos a transplante autogênico apresentaram infecção e este número foi significativamente inferior à infecção nos pacientes que receberam transplante alogênico, ( $p=0,002$ ). As infecções virais foram as mais frequentes também no transplante autogênico, sendo responsáveis por 10 (34,5%) episódios infecciosos. As de origem indeterminada ocorreram em oito (27,6%) ocasiões, neste tipo de transplante.

A antigenemia para Citomegalovírus (CMV) foi positiva em sete (21,9%) pacientes de transplante autogênico, com um  $p=0,111$ , não significante em relação ao transplante alogênico, sendo também iniciada a administração precoce de agente anti-viral específico.

A maior limitação ao transplante autogênico, em todas as fases de LMA, é a recaída. É de considerável interesse, em relação ao tipo de transplante, a contribuição do efeito do enxerto contra leucemia (EVL) associado ao transplante

alogênico. Este efeito tem papel terapêutico importante no transplante alogênico, particularmente em pacientes de mau prognóstico <sup>(55)</sup>.

No transplante autogênico, a causa de óbito de 12 pacientes foi recidiva em 11 pacientes (91,7% dos óbitos) e hemorragia em um paciente, sendo que nos 100 primeiros dias somente dois pacientes foram a óbito, correspondendo a 6,2% dos pacientes submetidos a este tipo de transplante. Pelo CIBMTR <sup>(88)</sup>, a causa de óbito mais freqüente é recaída, que ocorre em aproximadamente 75% dos óbitos e a morte antes dos 100 dias ocorre em aproximadamente 5% dos pacientes submetidos a este tipo de procedimento. Nossos dados estão de acordo com os do CIBMTR <sup>(88)</sup>.

A análise univariada pelo modelo de Cox, mostrou como significância estatística, o tipo de LMA pela classificação FAB <sup>(22,23)</sup>, a consolidação intensiva e a DECH Crônica. Foi mantida significância estatística quando foi feita análise múltipla, a consolidação intensiva e a DECH Crônica ( $p=0,024$ ).

É freqüente a dificuldade de se comparar o transplante com o tratamento quimioterápico <sup>(85)</sup>, nesta doença, visto que no transplante os pacientes são selecionados pós análise de fatores de risco, frequentemente existe a necessidade de doador HLA idêntico aparentado ou não, e ainda o transplante não é procedimento adequado no idoso. Todos os pacientes transplantados no serviço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) foram analisados pelos médicos assistentes em reuniões do grupo de transplante, para se avaliar a sua necessidade, definindo-se a idade, os fatores prognósticos adversos, a presença de doador HLA compatível e o tipo de transplante mais adequado ao paciente (alogênico e autogênico). Nestes últimos

anos, melhorou a análise dos fatores prognósticos, tais como estudo citogenético, de biologia molecular e de imunofenotipagem, assim como a fase da doença ao transplante.

O que se observa com o resultado deste trabalho é a melhora evidente pós-transplante nos últimos anos, com suporte preventivo de antibióticos de última geração, a introdução da antigenemia para CMV e a prevenção da DECH Aguda e Crônica nos pacientes submetidos à TCTH Alo.

Nossos resultados tem sido análogos aos da literatura, tendo demonstrado sobrevida global de 43,3% nos pacientes submetidos à TCTH Alo e 62,5% no TCTH Auto na LMA em 1ªRC.

Avanços no diagnóstico, estratificação e suporte pós transplante, tem proposto novas formas de transplante nesta doença, tais como mini-alogênico e transplante de células de cordão umbilical, especialmente o primeiro no idoso e o segundo nas crianças.

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **6. Conclusões**

Este estudo permite chegar às seguintes conclusões.

**6.1.** Ao final do estudo, 53,2% dos pacientes estavam vivos, sendo 43,3% no TCTH Alo e 62,5% no TCTH Auto. A estatística descritiva do seguimento dos pacientes que permaneceram vivos mostrou mediana de 58,6 meses no TCTH Alo e de 57,2 meses no TCTH Auto, sem significância estatística, estando de acordo com os dados da literatura.

**6.2.** A sobrevida em relação ao sexo, o tratamento de indução, a remissão completa após o primeiro ciclo de indução não tiveram significância estatística. A sobrevida dos pacientes por tipo de leucemia também não mostrou significância estatística, pelo método de Kaplan-Meier.

**6.3.** A consolidação com ADAra-C teve significância estatística no TCTH Alo, sendo que de 14 pacientes que foram submetidos a tratamento de consolidação intensiva, 10 (71,4%) estavam vivos e os que não foram submetidos a este procedimento, 16, somente três (18,8%) estavam vivos ao final do estudo ( $p=0,0035$ ). Esta consolidação beneficiou tanto pacientes de prognóstico bom/intermediário quanto os de prognóstico desfavorável, pela análise citogenética e Classificação FAB.

**6.4.** A análise citogenética não teve impacto na sobrevida quando se comparou pacientes de bom prognóstico e intermediário, com aqueles em que a análise era desconhecida. No TCTH Alo, de cinco pacientes com

prognóstico desfavorável, somente um estava vivo ao final do estudo e no TCTH Auto, o único paciente de prognóstico desfavorável morreu um mês após o transplante.

**6.5.** No TCTH Auto, em relação à fonte de células infundidas, se medula óssea ou células progenitoras periféricas, não houve diferença estatística nos pacientes transplantados ( $p=0,3811$ ).

**6.6.** A profilaxia da DECH Aguda no TCTH Alo não teve impacto na sobrevida. Os pacientes que tiveram DECH Aguda grau II tiveram melhor sobrevida em relação à ausência de DECH Aguda, grau I e III, com significância estatística pelo método de Kaplan-Meier ( $p=0,0377$ ).

**6.7.** Com relação à toxicidade ao regime de condicionamento, a presença de diarreia teve significância estatística, ocorrendo de forma moderada mais no TCTH Alo ( $p=0,043$ ).

**6.8.** A DECH Crônica teve impacto na sobrevida, sendo que de 19 pacientes com ausência ou DECH Crônica leve, 13 estavam vivos ao final do estudo. Dois pacientes que tiveram DECH Crônica extensa morreram ( $p=0,0008$ ).

**6.9.** Infecção ocorreu em todos os pacientes submetidos à TCTH Alo e em 21 (71,8%) dos pacientes no TCTH Auto, com um  $p$  significativo de 0,002.

Foi a causa mais freqüente de óbito no TCTH Alo, principalmente nos 100 primeiros dias do transplante (41,1% dos óbitos).

**6.10.** A recidiva foi a causa de óbito mais freqüente no TCTH Auto, correspondendo a 91,7% dos óbitos neste tipo de transplante (11 de 12 que morreram). A recidiva foi a segunda causa de óbito mais freqüente no TCTH Alo (29,4% dos óbitos).

**6.11.** Morte antes dos 100 dias relacionada à toxicidade do procedimento, ocorreu em oito (47%) dos pacientes que foram a óbito no transplante alogênico. No transplante autogênico, um (8,3%) óbito ocorreu nesse intervalo.

**6.12.** A antigenemia para CMV esteve presente em 36,7% dos pacientes avaliados para TCTH Alo. Foram a óbito por infecção pelo CMV dois (6,7%) pacientes no TCTH Alo, ambos associados à DECH Crônica extensa. A antigenemia para CMV foi positiva em 21,9% dos pacientes no transplante autogênico.

**6.13.** Na análise univariada pelo método de Cox, quando se analisou todos os pacientes transplantados, houve significância estatística para o tipo de LMA pela classificação FAB, análise citogenética, consolidação intensiva e DECH Crônica ( $p=0,019$ ,  $p=0,017$ ,  $p=0,009$  e  $p=0,018$ ).

**6.14.** Na análise múltipla, consolidação intensiva e presença de DECH Crônica mantiveram a significância estatística ( $p=0,024$ ).

*Nadjanara Dorna Bueno*

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **7. Anexos**

### Lista Geral das Características dos 62 pacientes.

n° TCTH	Proc.	Nome	GET	Sexo	Idade ao TCTH	Data do DX	Data do TCTH	Tipo LMA FAB
6	SP	SVMJ	pd	m	16	29/8/1988	22/3/1989	2ária SMD
28	AL	GLF	br	m	25	15/9/1990	19/12/1990	M2 pós SMD
131	AM	MAQP	br	f	36	3/11/1992	11/10/1993	M1
134	SP/Itap.	PJAM	br	m	18	15/12/1992	21/12/1993	M1
142	MT	LMM	br	m	5	15/4/1993	27/1/1994	M2
153	SP	MAS	br	m	33	15/10/1993	20/4/1994	M3
170	SP	MMN	br	m	14	15/10/1993	10/8/1994	M2
215	SP/S. André	NMC	br	f	5	21/4/1992	25/5/1995	M1
259	SP	VT	br	m	2	15/11/1994	27/3/1996	M5A
278	SP/P. Prud.	MJSG	br	f	28	15/7/1995	9/9/1996	pós SMD
302	CE	VAM	pd	f	13	15/2/1996	17/2/1997	M4
333	SP/Pedreira	MCGA	br	f	12	17/8/1996	6/10/1997	desc
354	SP	WAR	br	f	47	14/11/1996	14/1/1998	2ária a QT
359	BA	MLC	br	m	16	4/8/1997	11/2/1998	M2
360	SP	ANS	pd	f	40	15/5/1997	16/2/1998	2ária à Alquilante
374	SP/ S. André	GD	br	m	44	15/6/1997	2/5/1998	M5
413	SP/S. Seb.	ACS	br	f	16	12/8/1998	8/2/1999	M6
426	Rondonia	WT	am	m	39	12/9/1998	5/5/1999	M2
439	Goiás	TAS	br	f	27	15/10/1998	21/7/1999	M7
445	SP	PCML	br	m	13	20/1/1999	20/8/1999	M2
495	SP/Santos	AVS	pd	m	3	20/8/1999	10/5/2000	M5
510	SP/Cerquillo	EA	br	m	21	15/10/1998	27/7/2000	M2 pós SMD
515	SP/Peruibe	YGO	pd	f	3	24/2/2000	21/8/2000	M7
524	SP	MCS	pd	f	28	15/2/2000	4/10/2000	M2
535	SP/S. André	GSS	br	f	33	9/5/2000	1/11/2000	M1/M2 pós SMD
562	SP/Itaquera	RBC	negro	f	25	8/5/2000	2/2/2001	M4
577	SP/Guarat.	ASZ	br	m	23	2/6/2000	12/3/2001	M2
579	SP/SP	AMP	br	m	56	25/9/2000	13/3/2001	M4
595	SP/SJ Campos	FB	pd	f	43	28/9/2000	10/5/2001	M1
637	SP/SP	FACB	pd	f	39	1/4/2001	10/10/2001	M2-2ª ária
643	SP/Jambeiro	VES	br	f	22	18/12/2000	5/11/2001	M1

n° TCTH	Proc.	Nome	GET	Sexo	Idade ao TCTH	Data do DX	Data do TCTH	Tipo LMA FAB
668	SP/SP	VCL	br	m	39	22/8/2001	21/1/2002	M2
671	SP/SP	TCL	br	f	22	16/4/2001	29/1/2002	M7 pós anemia aplástica
684	SP/SP	LFP	br	m	29	15/8/2001	6/3/2002	M5a
696	SP/SP	MLI	br	f	51	5/2/2002	19/4/2002	M2
724	SP/Osasco	BSB	br	m	15	1/1/2002	8/7/2002	M2-2ª ária
749	SP/Pinda	ECC	negro	f	39	4/2/2002	30/9/2002	M1
752	MG/S.Bento Sapucaí	CN	br	f	34	1/12/2001	30/9/2002	M2
786	SP/Ubatuba	DCO	br	m	35	18/3/2002	20/1/2003	M4/M5
799	SP/SP	SSC	br	f	48	2/12/2002	19/3/2003	M6
821	SP/São Vicente	IBS	br	f	47	15/5/2002	11/6/2003	M1
857	SP/Poá	RRSR	negro	f	30	1/12/2002	30/9/2003	M2
870	SP/Itapevi	PLS	br	f	24	15/3/2003	11/11/2003	M0
877	CE/Fortaleza	WCO	br	m	20	4/6/2003	27/11/2003	M4
892	SP/Mauá	RRA	br	f	20	25/7/2003	30/1/2004	M4
910	SP/Cotia	MA	br	m	34	15/5/2003	8/3/2004	M1
924	SP/SP	MHS	br	f	38	24/9/2003	30/3/2004	M2
930	SP/Cubatão	SSA	br	f	42	12/7/2003	12/4/2004	M1
963	SP/SP	TLS	br	f	5	1/4/2003	21/6/2004	M5b
971	BA/Agravilia Nova	ABS	br	m	32	16/1/2004	7/7/2004	Bifenotipia
992	SP/Praia Grande	ORA	br	m	18	9/10/2003	19/8/2004	M1
1009	DF/Brasília	MSCM	br	f	20	15/3/2004	27/9/2004	M2
1026	SP/SP	CCSM	br	f	37	15/12/2003	16/11/2004	M4
1034	SP/SP	THR	br	f	10	3/3/2004	29/11/2004	M0
1070	SP/ S. André	MHPM	br	m	36	28/7/2004	15/3/2005	M1
1090	SP/Jambeiro	MESO	br	m	10	15/11/2004	28/4/2005	M0
1107	SP/S. André	CAF	br	f	36	14/9/2004	8/6/2005	M4
1111	SP/Guarujá	DCO	br	m	16	14/9/2004	17/6/2005	M1
1112	SP/Mogi das Cruzes	PAP	br	f	12	6/1/2005	20/6/2005	2ª ária LLA
1167	SP/SP	MHC	pd	f	48	15/1/2005	26/10/2005	M5a
1179	SP/Mogi das Cruzes	HHS	br/am	m	30	8/8/2005	23/11/2005	2ª ária SMD
1206	SP/SP	MLMM	br	f	58	15/4/2005	19/1/2006	M2

n° TCTH	Tratamento Anterior	Consolidação	Tempo DX-TX	Exposição	Transf. Prévias ST e/ou CH
6	4 ciclos DAT	não	6m 23d	fenobarb + SMD prévia	1 UST / 2 UCH
28	3 + 7 (2ciclos)	não	3m 10d	SMD prévia	3 UST / 2 CH
131	3 + 7 (2 ciclos)	1 ADaraC	11m	não	12 UCH
134	DAT (2 ciclos)	não	1a	não	Multiplas
142	c/ manutenção BFM-83	1 ADaraC	9m	não	7 UCH
153	ATRA 3 + 7 (2 ciclos)	não	6m	não	N/Ref
170	c/ manutenção AraC / VP / DAUNO	Dose intermed ADaraC	10m	não	N/Ref
215	3 + 7 (2ciclos) + manut	manutenção	3a 1m	não	Multiplas
259	3 + 7	não	1a 4m	não	13 UCH
278	suporte (QT? SMD)	não	1a 2m	SMD prévia	5 UCH
302	D3 A7 + manut	manutenção	1a	não	20 a 30 UCH
333	BFM-83	não	1a 2m	não	8 UCH
354	D3 A7 (2 ciclos)	2 ADaraC	1a 2m	Ca mama	Multiplas
359	D3 A7 + POMP	2 ADaraC (inter)	6m	não	Multiplas
360	D3 A7 (2 ciclos)	1 ADaraC	9m	LES prévio	Multiplas
374	D3 A7 (2 ciclos)	4 ADaraC	11m	não	Multiplas
413	D3 A7 (2 ciclos)	não	6m	não	5 UCH
426	D3 A7 (2 ciclos)	2 ADaraC	8m	não	4 UCH
439	D3 A7 (2 ciclos)	2 ADaraC	9m	não	12 UCH
445	AraC-N-VP16 (2 ciclos)	não	7m	não	7 UCH
495	2CDA+AraC Dauno/AraC/ VP	não	9m	não	> 10 UCH
510	3 + 7 (2 ciclos)	1 ADaraC	1a 9m	fabrica c/ mat. Tóxico + SMD prévia	>10 UCH
515	AraC+LEUST(2 CDA)+Dauno+AraC	não	6m	não	13 CH
524	3 + 7 (2 ciclos)	não	8m	não	Multiplas
535	IDA + AraC	não	6m	SMD prévia	Multiplas
562	2x -3 +7 doses 2 ciclos AraCaltos	2 ADaraC	8m 25d	não	6 UCH
577	1 DAT + 2x altos doses ADaraC	2 ADaraC	9m 10d	sim (frentista)	3 UCH
579	2x 3 +7	1 ADaraC	5m 16d	não	57 UCH
595	DAT	2 ADaraC	7m 12d	não	1 UCH
637	2 D3A7	não	6m	Glioma - Fez QT	N/Ref
643	1 DAT	2 ADaraC	10m	não	6 UCH

n° TCTH	Tratamento Anterior	Consolidação	Tempo DX-TX	Exposição	Transf. Prévias ST e/ou CH
668	2 D3A7 - FLAG	não	5m	não	N/Ref
671	2 D3A7	1 ADaraC	9m 8d	Teve anemia aplastica	8 UCH
684	2 D3A7	ADaraC	6m 20d	não	Multiplas
696	D3 A7	370mg ADaraC 7 dias	2m 14d	não	Multiplas
724	2 CDA+AraC	não	6m 7d	LLAT em Fev. 2002 Prot 97	Multiplas
749	2 D3A7	2 ADaraC	7m 25d	não	12 UCH
752	1 D3A7	3 ADaraC	8m	não	8 UCH / Filtro
786	2 D3A7 1,5/m2 →	1,5gr/m2 <sup>3</sup> ADaraC	10m 2d	não	>15 UCH
799	D3 A7	não	3m 17d	não	N/Transf.
821	2 I3 A7	2 ADaraC	1a 27d	não	N/Ref
857	2 I3 A7	1 ADaraC	10m	não	Multiplas
870	1 D3A7	ñ/Inf	8m	não	N/Inf
877	1 I3A7	2 ADaraC	5m 23d	não	19 UCH
892	1 I3A7	2 ADaraC	6m 5d	não	15 UCH
910	1 D3A7	2 ADaraC	9m 21d	não	10 UCH
924	D3 A5/Flag Resgate	não	6m 6d	não	06 UCH
930	2 D3 A7	2 ADaraC	9m	não	16 UCH
963	AraC-VP16-Dauno-2CDA	VP16/ADaraC	1a 2m	não	4 UCH
971	D3 A7	Mit/ADaraC	1a 2m	não	04 PFC/ 09 UCH
992	2 I3 A7→refrat→mec 3ciclos	não	10m 10d	não	24 UCH
1009	D3 A7	2X IDA + ADaraC	6m	não	Multiplas
1026	I3 A7	4 ADaraC	11m	Benzina	14 UCH
1034	BFM 89	não	8m 26d	não	12 UCH
1070	2 D3 A7 +	2 ADaraC	7m 17d	não	Multiplas
1090	D3A7 + VP16	2 ADaraC	5m	não	8 UCH
1107	2 D3 A7	1ADaraC/1dose int ADaraC	7m 9d	não	Multiplas
1111	2 D3 A7 + VP	2 ADaraC	9m 3d	não	22 UCH
1112	2 CDA/AraC	1 ADaraC/ dose int.	5m 15d	LLA Prévia	10 UCH
1167	2 D3 A7 + Etoposide	2 ADaraC	10m	não	N/Ref
1179	3 IDA/AraC7	não	3m 15d	SMD prévia	N/Ref
1206	2 D3 A7 + D AraC int.	4 ADaraC	9m	não	>10 UCH

n° TCTH	Transf. Prévias Plaquetas	Tipo TCTH	n° Células	PMN >0,5X10 <sup>9</sup> /l	Dia da Pega PL > 20X10 <sup>9</sup> /l	PL > 50X10 <sup>9</sup> /l
6	10 UPM	ALO/MO	3,0 X 10(8)	+24	+24	24
28	20 UPM	ALO/MO	3,5 X 10(8)	+14	+12	13
131	98 UR / 1 UA	ALO/MO	3,17 X 10(8)	+13	+15	15
134	Multiplas	AUTO/ CPP + MO	1,68 X 10(8)	+5	+7	11
142	28 UPM	AUTO/ CPP	DESC	+10	+10	10
153	N/Ref	ALO/MO	DESC	+19	+19	19
170	N/Ref	AUTO	DESC	+13	+21	21
215	Multiplas	AUTO/MO	4,5 X 10(8)	+13	+26	55
259	84 UPM	AUTO/ CPP	DESC	+3	+10	13
278	15 UPM	ALO/MO	2,0 X 10(8)	+19	+11	NH
302	10 UPM	ALO/MO	3,25 X 10(8)	+29	+35	40
333	68 UPM	AUTO/ CPP	1,3 X 10(8) 2,1 X 10(6) CD34	+38	+38	>51
354	Multiplas	AUTO/ CPP+ MO	2,16 X 10(8) mo 3,83 X 10(8) sp	+19	+10	19
359	Multiplas	ALO/MO	1,6 X 10(8)	+21	+30	72
360	Multiplas	ALO/MO	2,12 X 10(8)	NH	NH	NH
374	Multiplas	ALO/MO	2,78 X 10(8)	+13	+21	21
413	N/Ref	ALO/MO	1,57 X 10(8)	+18	0	18
426	6 UPM	ALO/MO	3,6 X 10(8)	+16	+20	23
439	97 UPM	ALO/MO	2,11 X 10(8)	+17	+17	20
445	24 UPM / 8 CPA	AUTO/ CPP	4,25 X 10(8) 0,21 X 10(6)	+19	+19	19
495	> 10 U COM	ALO/MO	4,2 X 10(8)	+14	0	+14
510	> 10 U COM	ALO/MO	2,12 X 10(8)	+19	+20	+20
515	21 CPM	ALO/MO	8 X 10(8) 5,12 X 10(6) CD34	NH	NH	NH
524	Multiplas	AUTO/ CPP	3 X 10(8) 0,24 X 10(6) CD34	+18	+19	+22
535	Multiplas	ALO/MO	1,81 X 10(8)	+18	+15	+22
562	3 UCPA	AUTO/ CPP	2,8 X 10(8)	+13	+45	56
577	24 UCPM	AUTO/MO	1,5 X 10(8)	+19	+61	120
579	40 UPM + 6 UCPA	AUTO/MO	2,63 X 10(8)	+14	+153	+350
595	0	AUTO/MO	2,18 X 10(8)	0	+41	+62
637	N/Ref	ALO/MO	1,66 X 10 <sup>8</sup> MO	+9	+6	+16
643	N/Ref	AUTO/ CPP	5,25 X 10 <sup>8</sup> OU 3,2 X 10 <sup>6</sup> CD 34	+15	+31	+38

n° TCTH	Transf. Prévias Plaquetas	Tipo TCTH	n° Células	PMN >0,5X10 <sup>9</sup> /l	Dia da Pega PL > 20X10 <sup>9</sup> /l	PL > 50X10 <sup>9</sup> /l
668	N/Ref	ALO/MO	DESC	+7	+7	+7
671	4 UA	AUTO/PPP	13,1 X 10 <sup>8</sup> OU 2,89 X 10 <sup>6</sup> CD34	+16	+6	+16
684	Multiplas	ALO/MO	2,2x10(8)	+10	+9	+11
696	Multiplas	ALO/MO	29,9x10(8) OU 5,71 X 10(6) CD34	NH	NH	NH
724	Multiplas	ALO/MO	15 X 10 <sup>8</sup> OU 3,2 X 10 <sup>6</sup> CD 34	NH	NH	NH
749	36 UPM	AUTO/PPP	1,91 X 10 <sup>6</sup> CD34 26,1 X 10 <sup>8</sup>	+17	+7	+10
752	21 UPM (C/Filtro)	AUTO/MO	4,22 X 10(8) OU 0,29 X10(6) CD 34 (MO)	+17	+98	+193
786	> 36 UPM	ALO/MO	1,23 X 10 <sup>8</sup> MO	+17	+16	+17
799	N/Transf.	ALO/MO	2,36x10(8) OU 1,5X10(6) CD34	NH	NH	NH
821	N/Ref	AUTO/MO	1,58 X 10(8) OU 0,6 X 10(6) CD 34	+30	NH	NH
857	Multiplas	AUTO/MO	7,3 X 10(8) OU 4,0 X 10(6) CD 34	+14	+14	+14
870	N/Ref	AUTO/PPP	20,1 X 10(8) OU 2,5 X 10(6)	+15	+20	+48
877	05 UPM / 08 UCPA	ALO/MO	0,87 X 10 <sup>8</sup>	+10	+12	+12
892	08 UPM	AUTO/PPP	3,2X10 <sup>6</sup> CD34 9,0 X 10 <sup>8</sup> Local	NH	NH	NH
910	18 UPM	ALO/MO	DESC	+17	+56	+56
924	>20 UPM	AUTO/MO	0,59 X 10 <sup>6</sup> CD34 600 ML MO	+18	+18	+125
930	106 UPM	AUTO/MO	3,5 X 10 <sup>8</sup> cel 0,39 X 10 <sup>6</sup>	+21	+165	+165
963	15 UPM C/Filtro	AUTO/PPP	2,7 X 10 <sup>6</sup> CD34	+14	+28	+38
971	50 UPM C/Filtro	ALO/PPP	3,6 x 10 <sup>6</sup> CD34	+14	+10	+14
992	24 UPM	AUTO/PPP	2,15 X 10 <sup>8</sup> / 5,16 X 10 <sup>6</sup> CD 34	+13	+9	+33
1009	Multiplas	AUTO/PPP	2,39 x 10 <sup>6</sup> CD34	+12	+10	+12
1026	12 UPM	AUTO/PPP	3,25 x 10 <sup>6</sup> CD34 24,4 X 10 <sup>8</sup> Total	+16	N/A	+13
1034	46 UPM	ALO/MO	DESC	+28	+31	+120
1070	Multiplas	AUTO/PPP	15,8 X 10 <sup>8</sup> Total 2,15 X 10 <sup>6</sup> CD34	+14	+6	+10
1090	15 UPA	AUTO/PPP	14,98 X 10 <sup>8</sup> Total 2,15 X 10 <sup>6</sup> CD34	+13	0	+10
1107	Multiplas	AUTO/PPP	2,55 X 10 <sup>6</sup> CD34	+12	+12	+12
1111	177 UPM	AUTO / PPP	24,6X10(8) OU 3,37x10(6) CD34	+12	+10	+14
1112	30 UPM	ALO/MO	1,9 X 10 <sup>8</sup>	+15	+19	+36
1167	N/Ref	ALO/PPP	20 X 10 <sup>8</sup> OU 6,4 X 10 <sup>6</sup>	+5	+5	+5
1179	N/Ref	ALO/PPP	10 X 10 <sup>6</sup> CD34 + 19,8 X 10 <sup>8</sup>	+20	+20	+20
1206	>10 UPM	AUTO/PPP	2,3 X 10 <sup>6</sup> CD 34 28,1 X 10 <sup>8</sup>	+13	+16	+16

n° TCTH	Transf. CH	Transf. PL	Condicionamento	Citogenética	Imuno
6	20U	63 CPA	BU16/CFM120	N	N
28	0	3CPA + 4CPM	BU16/CFM120	N	N
131	5	9A	BU16/MEL120	N	N
134	3	8A	BU16/MEL120	N	N
142	10U	8A 5R	BU16/MEL140	N	N
153	8U	6A 30R	BU16/MEL140	N	CD33+/CD13+
170	11	33A 24R	BU16/MEL140	N	N
215	2U	14,5A	BU16/MEL140	N	CD33+/CD14-
259	8U	17A	CFM/TBI	N	N
278	15U	12A 36R	BU16/MEL120	N	N
302	19U	11A	TBI/CFM	N	N
333	12U	22A	BU16/MEL140	N	CD33+/CD13+
354	3U	2A	BU16/MEL140	46xx	N
359	26U	18A	BU16/MEL140	t(3,5) / q(2,1)/(3,-1)	CD13+/CD33+/ CD22+
360	10U	14A	BU16/MEL140	(-7,5 q-) / 12 q-	N
374	22U	15A	BU16/MEL140	N	CD34+/CD33+/ CD14+
413	1U	4A	BU16/MEL140	N	N
426	7U	7A	BU16/MEL140	t(8,21)	N
439	8U	2A	BU16/MEL140	N	CD117+/CD56+/ CD33+
445	12U	27A	TBI1200/MEL140	46xy	Comp. M2
495	2U	5,5A	TBI1200 (ciclo 950)	t(1,22)	N
510	2U	1A	BU16/MEL140	46xy	CD13+/CD33+/ CD45+
515	3U	6A	TBI1200 (CFM 750 2x)	AUS de fases meta	comp. M7
524	6U	14A	BU16/MEL140	46xx	N
535	NR	7A	BU16/MEL140	trissomia 8	CD13+/CD33+/ CD38+
562	8 U	3A	BU16/VP16	AUS meta	N
577	13 U	18A	BU16/CFM120	não	N
579	25 U	38A	TBI/VP16	inv (16)	N
595	7 U	10A	BU16/MEL180	hipodiploidia 44xx	não
637	6 U	20 CPM	BU16/MEL140	COMPLEXA 5 ALT CROMOSS	CD13 + CD14 + CD 33+
643	2 U	2A 4CPM	BU16/MEL140	não	n/ref

n° TCTH	Transf. CH	Transf. PL	Condicionamento	Citogenética	Imuno
668	2 U	NÃO	BU16/MEL140	normal	não
671	2 U	20 A	BU16/MEL140	46xx	não
684	NR	NR	BU16/MEL140	Aus. Metafases	CD64+ CD33+
696	NR	NR	BU16/MEL140	multiplas anom.	CD 13, 14 MPO+
724	6 CH	9A	TBI 1200 CFM 120/kg	46xy transp - 11 (p15q32)	não
749	2	4A 7CPM	BU16/MEL140	n/tem	n
752	9	44A	BU16/MEL140	n/tem	CD34, 45, 117, MPO+
786	1CH	21CPM	BU16/MEL140	n/tem	n/tem
799	NR	6A 14CPM	BU16/MEL140	trisomia 8	n/ref
821	16	1A 216CPM	BU16/MEL140	46XX	sim
857	6	21CPM	BU16/MEL140	N	N
870	9	70CPM	BU16/MEL140	n/inf	n/inf
877	13	não	BU16/MEL140	46xy del bran curto do 3	CD34,13,34,45+ 6580
892	3CH	9A 8CPM	BU16/MEL140	9 ALT. CITOG. Multiplas quebras	CD33, Perox, CD13,14,HLA Dr+
910	4	7A 60CPM	BU16/MEL140	trisomia 8	CD13+, CD33+, CD117+
924	9	2A 62CPM	BU16/MEL140	t(8:21)	CD45,34,HLA Dr+
930	32	34A 400CPM	BU16/CFM120	46xx	CD34,HLADR, 45 E 19+
963	7 U	10 CPA +32 CPM	TBI(1200)CFM	N	MPO+CD33,13 HLADR+
971	2	7CPM	BU16/MEL140	N	CD3 60% CD7+ CD33 50% CD13+
992	1	3A 7CPM	BU16/MEL140	46xy	MPO +CD117 + CD33 + 34(-) HLA Dr+
1009	2	1A 6CPM	BU16/CFM120	46xx	Sim - M2
1026	2	1A 6CPM	BU16/CFM	46xx	MONOCITICA
1034	6	8CPA 33CPM	TBI, CFM	46xx	CD13+/CD34+ MPO+ CD33+
1070	1	3A 31CPM	BU16/MEL140	46xy	CD117+/CD13+/CD33+
1090	8	10A	BU16/MEL140	46xy	CD33+ CD34+ COEXP. CD7
1107	2 CH	6 CPA	BU16/MEL140	46xx	CD13+ CD33+ HLADR+ MPO+
1111	4 U	5CPA	BU16/MEL140	46xy	CD13+ CD117+ CD33+ CD34+
1112	5	7A 45CPM	1TBI1200/CFM120/MADIT	DESCONHECIDA	CD33+ CD13+ MPO+ CD34+
1167	2 U	1 CPA	BU16/MEL140	46xx	não
1179	6	7CPA 9CPM	BU16/MEL140	COMPLEXA	CD34+ CD33+
1206	5	9CPA 11CPM	BU16/MEL140	46xx +trisomia8	CD33+CDM7 +HLABR+MPO+

n° TCTH	Citoq.	Sexo Doador	Idade	GPA	GSD	GSP	Infecção
6	perox+/sudam+	f	31	1 P/OA	AB+	B+	(+7) st viridans/esofago
28	NÃO	f	30	n/inf	O+	O+	otite média (+16)
131	perox+/esterase-/PAS-	f	29	n/inf	A1+	A1+	(+18) inf. Pulmonar por st epid. e candida
134	perox+					A2+	st aureus
142	perox+/sudam+/esterase + fraco					O+	não
153	NÃO	m	28		DESC.	A+	FOI (+6) / pneumonia (+15)
170	perox+/esterase+					A+	(+10) pulmonar
215	PAS+/perox+ /esterase-					A1+	
259	perox+/sudam- / esterase+/PAS+					O+	Otofaringe inf. / Pseudomona / Varicela / ITU (+43)
278	NÃO	f	31	N	A1+	A1+	(+49) pneumonia bilat.
302	NÃO	m	9		A+	A+	FOI (+7)
333	perox+					O+	hemocult. Pseudom + / cateter infecção
354	perox+/PAS- / est-					O+	(+60) espessamento maléolo D
359	perox+/esterase-	f	17	N	A+	A-	(+50) giardiase / (+36) cmv esofigico
360	NÃO	m	42		O+	O+	pneumonia
374	perox+	m	44		A+	O+	FOI (+5) / pneumopatia (+83) / FOI (+100)
413	NÃO	f	23	1G/1P 0A	O-	O+	uroc. (E.coli)
426	NÃO	m	37		B+	B+	moniliase oral
439	NÃO	m	37		A1+	A1-	(+14) pseudom. multiR / H. zoster (+170)
445	N					O+	
495	N	m	6		O+	O+	pneumonia (+16) / sarampo (+100) / HSV (+105)
510	perox+	f	29	n/inf	A+	A-	FOI
515	N	f	7	N	O+	B-	pseudomona multiR (+14)
524	N					O+	FOI
535	N	f	35	2G	A1+	A1+	urocult. E.coli (+61)
562	N					B+	FOI +6
577	N					O+	não
579	N					A+	moniliase oral +51
595	N					O+	Polinovirus na urina +45
637	N	m	23		O+	O+	FOI
643	n/ref					O+	Sinusite/ ITU/ Leucorreia

n° TCTH	Citoq.	Sexo Doador	Idade	GPA	GSD	GSP	Infecção
668	n/tem	m	35		O+	O+	Sim Aspergilose
671	não					O+	Herpes Zoster+90
684	150.000 leuc. no diag 95% bl	m	17		O+	A1+	Sepsis pós TCTH + Infecção por CMV
696	NÃO	m	50		O+	O+	FOI
724	mielo 27% bl LCR 9% bl	f	17	NÃO	O+	O+	possível Aspergilose, sepsis
749	mielo 71,4%bl s/citoq					A+	não
752	não					O+	FOI (neutropenia fetal)
786	95% bl MO	m	36		O-	O-	influenza dia+115
799	n/ref	m	44		O+	B+	Pulmonar dia +17
821	n/inf					O+	não
857	MO - 73% bl (NÃO)					O+	Parotidite D+21 aspergilose pulmonar
870	n/inf					O+	n/inf
877	não - 94% bl - MO	f	14	N	A+	O+	moniliase oral
892	não					O+	não aval.
910	NÃO	m	32		O+	O+	CMV + inf.st maltophilia
924	Perox + 4%bl					O+	não
930	não					O+	virus sincial resp.
963	não					A+	Herpes Zoster na face 20/10/04
971	não	m	35		O+	O+	FOI
992	não - 97% bl - MO					A+	não aval.
1009	não					AB+	neutropenia febril FOI
1026	não - MO 58% monoc					B+	vaginal - candidiase
1034	não	m	8		A(-)	A(-)	candidiase oral
1070	não					A(-)	não
1090	88% BL - MO					B(-)	influenza A/ junho 2005
1107	não					A(-)	herpes zoster dia+110
1111	não					O+	não
1112	não	m	13		A+	A+	aspergilose pulmonar pseudomonas - cateter
1167	não	m	37		O+	O+	moniliase oral 19/12/2005
1179	não	m	34		B+	B+	FOI
1206	não - MO 76% bl					B+	não

n° TCTH	M	N	V	D	Dia Hematúria	Antigenemia / Data	Prof. DECH
6	1	1	1	0	(+46)	NÃO EFETUADA	cya / ce (+8) / mtx 1,3, 6
28	0	0	0	1	0	NÃO EFETUADA	cya / ce (+8) / mtx 1,3, 6
131	1	3	3	1	(+)microscópica	NEGATIVA	cya (+8) / solumedrol / mtx 1,3,6
134	3	2	2	1	0	NEGATIVA	
142	1	1	1	0	0	NEGATIVA	
153	2	0	0	0	0	NEGATIVA	cya / ce (+8) / mtx 1,3, 6
170	1	3	3	2	0	NEGATIVA	
215	0	2	2	3	0	NEGATIVA	
259	0	3	3	1	0	NEGATIVA	
278	1	0	0	0	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
302	2	2	2	0	cistite hemorrágica (+28) / recaída (+54) / adenovirus+	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
333	0	0	0	0	0	(+21) 1 célula +	
354	2	1	1	1	0	(+64) 1 célula +	
359	2	3	3	1	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
360	2	2	2	1	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
374	3	3	3	2	0	(+44) 4 células + / (+46) 7 células +	cya / mtx 1,3,6,11
413	2	1	1	0	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
426	2	2	2	2	0	(+33) 2 células + / (+35) 1 célula +	cya / mtx 1,3,6,11
439	2	3	3	2	0	(+42) 1 célula + / (+50) 10 células +	cya / mtx 1,3,6,11
445	1	1	1	3	0	NEGATIVA	
495	0	0	0	0	0	(+8) 16 células + / (+32) 13 células +	cya / mtx 1,3,6,11
510	0	0	0	0	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
515	0	0	0	0	0	NÃO EFETUADA	cya / mtx 1,3,6,11
524	1	1	1	1	0	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
535	2	0	0	0	hematúria (+50)	(+62) 1 célula + / (+93) 2 células +	cya / mtx 1,3,6,11
562	3	1	0	0	0	NEGATIVA	0
577	1	1	0	1	(+25)	(+52) - 1 célula	0
579	1	0	0	1	não	NEGATIVA	0
595	0	0	0	0	não	NEGATIVA	0
637	2	2	2	2	não	(+33) - 1 célula / (+43) - 2 células	CICLOSP + mtx (+1+3+6) Solumedol
643	3	3	3	0	não	(+225) - 8 celulas POSITIVA 14/06/2002	

n° TCTH	M	N	V	D	Dia Hematúria	Antigenemia / Data	Prof. DECH
668	3	0	0	0	não	(+25) - 28 células POSITIVA 14/02/02	cya / mtx 1,3,6,11
671	3	1	1	0	não	NEGATIVA	
684	2	0	0	0	não	(+30) 3 células POSITIVA 05/04/02	mtx 1,3,6,11 cya
696	NR	NR	NR	NR	não	NEGATIVA	mtx 1,3,6,11 cya
724	3	1	1	1	não	NÃO	cya
749	2	0	0	0	não	(+4) 1 célula POSITIVA 04/10/02	
752	2	1	0	0	não	(+36) - 25 células POSITIVA 05/11/02	
786	0	2	2	0	não	NEGATIVA	mtx 1,3,6,1 + cya
799	3	0	0	0	não	01/04/03 INCONCLU	cya / mtx 1,3,6,11
821	2	0	0	3	SIM +28	NÃO EFETUADA	
857	3	0	0	2	não	NEGATIVA	
870	1	0	0	1	não	(+21) 2 células POSITIVA 02/12/03	
877	2	1	1	0	não	NEGATIVA	CSA mtx 1,3,6 + prednizona
892	2	0	0	1	não	NEGATIVA	
910	3	0	0	2	não	(+37) 4 células POSITIVA 14/04/04	mtx 1,3,6,11
924	1	2	2	0	não	NEGATIVA	
930	1	0	0	0	SIM PROV PÓS CFM	NEGATIVA	
963	2	1	1	0	não	NEGATIVA	
971	2	0	0	2	não	(+51) 144 células POSITIVA 27/08/04	csa
992	2	0	0	0	não	NEGATIVA	
1009	1	0	0	0	não	NEGATIVA	
1026	0	0	0	0	não	(+122) 2 celulas POSITIVA 15/03/2005	
1034	2	0	0	2	não	(+40) 52 celulas	csa, mtx 1,3,6, II
1070	2	0	0	0	não	NEGATIVA	
1090	2	1	1	1	não	NEGATIVA	
1107	0	0	0	0	não	NEGATIVA	
1111	1	1	0	1	não	NEGATIVA	
1112	0	0	0	0	não	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
1167	0	0	0	0	não	NEGATIVA	cya / mtx 1,3
1179	2	2	2	0	não	NEGATIVA	cya / mtx 1,3,6,11
1206	2	2	2	0	não	NEGATIVA	

n° TCTH	DECH AG	DECH CR	SOS	Situação Pós TCTH	Dia Pós-TCTH (Óbito)
6	II	Ext	não	Óbito 01/09/89	162
28	I/II pele	NA	não	Óbito 08/04/91	110
131	II pele / TGI	I pele / orof.	não	viva	
134			não	Óbito 04/03/95	438
142			não	vivo	
153	NA	NA	não	Óbito 10/05/94	20
170			não	Óbito 15/02/96	539
215			não	viva	
259			não	vivo	
278	NA	NA	não	Óbito 28/10/96	49
302	não	leve	não	viva	
333			não	viva	
354			não	viva	
359	II pele / II TGI	Leve pele/TGI	não	vivo	
360	NA	NA	sim +10	Óbito 03/03/98	15
374	III pele/TGI	Ext pele/TGI	não	Óbito 13/10/98	161
413	não	discreto pele/TGI	não	Óbito 12/08/99	185
426	II TGI	Discreto pele	não	vivo	
439	II fígado/pulmão/intesti	Discreto pele	não	vivo	
445			não	Óbito 07/05/01	623
495	II pele	Discreto pele	não	vivo	
510	não	estomago / pele (leve)	não	Óbito 30/01/03	917
515	NA	NA	não	Óbito 04/09/00	14
524	NA	NA	não	vivo	
535	I pele	leve	não	Óbito 08/07/03	
562	0	0	não	vivo	
577	0	0	não	vivo	
579	0	0	não	vivo	
595	0	0	não	Óbito 20/10/01	160
637	(II) Ipele/TGI (I)	não	sim +10	Óbito 17/04/02	189
643			não	vivo	

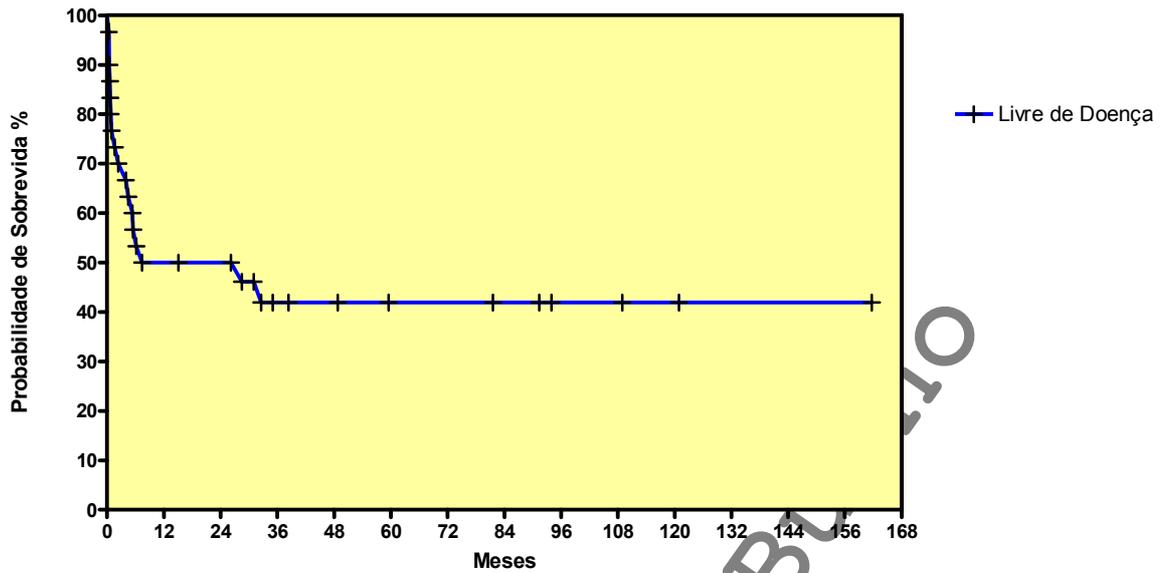
n° TCTH	DECH AG	DECH CR	SOS	Situação Pós TCTH	Dia Pós-TCTH (Óbito)
668	NA	NA	não	Óbito 15/02/02	11
671			não	Óbito 26/05/03	441
684	I pele	leve crônica	não	viva	
696	NÃO	NA	não	Óbito 20/05/02	31
724	NA	NA	não	Óbito 21/07/02	13
749			não	Óbito 15/09/03	350
752			não	viva	
786	II pele + TGI	leve fígado	não	viva	
799	NA	NA	não	Óbito 06/04/03	18
821			não	Óbito 01/08/03	51
857			não	viva	
870			não	Óbito 15/07/05	156
877	I TGI, pele, fígado	não	não	vivo	
892			não	Óbito 08/03/04	38
910	I TGI	liquem facial limitado	não	vivo	
924			não	viva	
930			não	viva	
963			não	Óbito 22/02/05	246
971	III, TGI, pele, fígado	não	não	vivo	
992			não	Óbito 15/04/05	239
1009			não	viva	
1026			não	viva	
1034	II TGI + pele	leve pulmonar + orof	não	viva	
1070			não	vivo	
1090			não	vivo	
1107			não	Óbito 11/06/06	368
1111			não	vivo	
1112	não	leve pele boca	não	Óbito 29/10/05	131
1167	II derma	levemente pele, fígado	não	viva	
1179	não	levemente TGI pele	não	Óbito 15/08/06	265
1206			não	viva	

n° TCTH	Causa do Óbito
6	DECH (baço, fígado, ruim, mo, pele / BCP sepsis IC + infarto cerebral + edema + CMV)
28	recidiva doença (01/03/1991)
131	
134	recidiva (15/11/1994)
142	
153	sepsis / pneumonia +15 / I. Resp. +16
170	recidiva (01/02/1996)
215	
259	
278	pneumonia bilateral / sangramento pulmonar
302	
333	
354	
359	
360	pneumonia / SOS / ausência pega
374	pancitopenia pós ganciclovir / FOI + DECH extenso(05/10/98)
413	
426	
439	
445	recidiva + infecção pulmonar (29/03/2001)
495	
510	recidiva (29/11/2002)
515	infecção pseudomonas multiR
524	
535	hepatite aguda fulminante - droga ou oportunista - insul. hepática aguda e choque refratário (sangramento)
562	
577	
579	
595	Recidiva, teve toxicidade a mini tcth alo (14/08/2001)
637	Recidiva - encaminhada ao médico do PAMB (21/02/2002)
643	

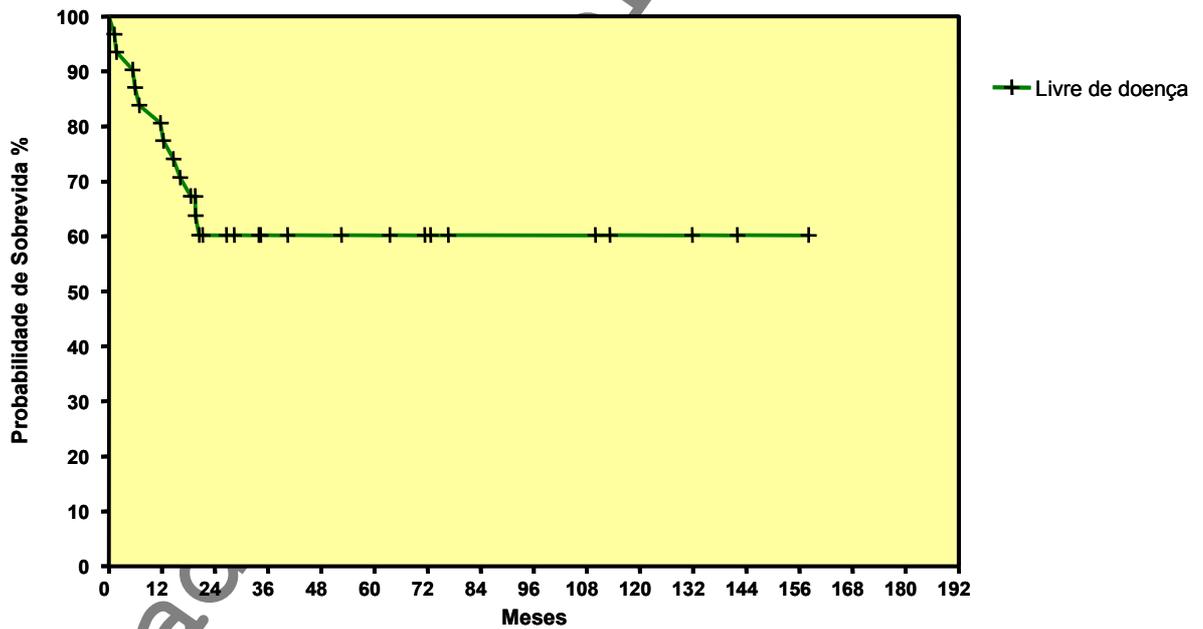
n° TCTH	Causa do Óbito
668	aspergilose + herpes vírus
671	recidiva (23/04/2003)
684	
696	infecção n/houve Pega
724	possível aspergilose pulmonar - choque séptico
749	+SOS 2° TCTH ALO + recidiva refratária (11/08/03)
752	
786	
799	hemorragia pulmonar
821	sangramento
857	
870	recidiva (15/04/2004)
877	
892	recidiva (25/02/2004)
910	
924	
930	
963	recidiva (15/12/2004)
971	
992	recidiva + infecção (15/03/2005)
1009	
1026	
1034	
1070	
1090	
1107	recidiva + infecção (26/04/2006)
1111	
1112	infecção + sangramento + recidiva aspergilose pulmonar (18/10/2005)
1167	
1179	recidiva + sangramento plaquetopenia refratária (03/07/2006)
1206	

n° TCTH	Observações
6	n° necrop. HC 89/1269
28	04/04/91 DECH Aguda GI/II pele
131	encaminhada para Manaus / última avaliação 16/04/99 4A e 5M pós TMO
134	reinfusão de células em 05/12/94 (94ml - 1,68 X10 <sup>8</sup> ) recidiva 1 ano após
142	
153	
170	voltou ao médico - óbito
215	
259	
278	agente não identificado (pneumonia bilateral)
302	
333	
354	
359	
360	
374	
413	
426	
439	
445	recidiva em 29/03/01
495	
510	óbito na UTI de nefrologia
515	
524	acompanhamento na reumatologia no HC avaliado em 16/02/06
535	paciente tinha situs inversus totalis + bronquiectasia - 2o. TCTH mini Alo em 13/01/2002
562	ret. Médico origem 13/08/01
577	
579	
595	teve toxicidade a mini tmo pós recidiva - 2 TCTH's
637	óbito por recaída após encaminhada ao PAMB - recidiva em 21/02/2002
643	alta para o serviço de Hematologia do HC em 23/04/2004

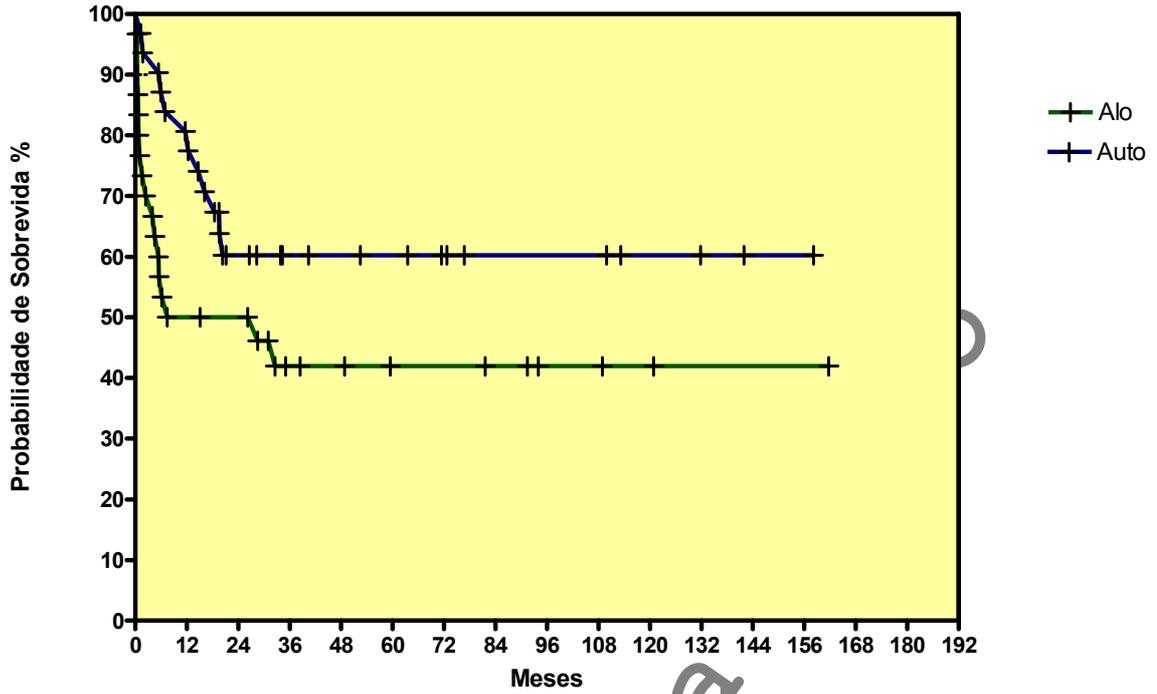
n° TCTH	Observações
668	
671	
684	
696	
724	
749	recidiva em 14/07/03
752	alta em 20/09/03 - Taubate medico de origem Dra. M. Tereza
786	
799	
821	hematuria D+28
857	alta em 19/03/04 (n/ tem doador)
870	óbito após 14/07/05
877	após TCTH enc. H.São Camilo
892	
910	aval. 15/03/06 - mielo 14/11/05 DECH leve mucosa oral
924	
930	alta em 01/09/05 - refrataria em plaquetas
963	
971	alta em 10/12/04 - para Dr. Arnaldo - Bahia
992	óbito no serviço de origem
1009	alta em 15/10/04 para Brasilia
1026	alta em junho de 2005
1034	em acompanhamento
1070	alta HMB Santo André
1090	encaminhado para o médico de origem - alta em 04/08/05
1107	
1111	encaminhado para o médico de origem em Santos
1112	
1167	
1179	na recidiva com alt. Citog. = a do diagnóstico
1206	



**Gráfico 25:** Sobrevida livre de doença após TCTH Alo na LMA em 1ªRC



**Gráfico 26:** Sobrevida livre de doença após TCTH Auto na LMA em 1ªRC



**Gráfico 27:** Sobrevida livre de doença na LMA em 1ªRC em relação ao tipo de transplante

Nadjanara Dória

*Nadjanara Dorna Bueno*

## **8. Referências**

- (1) McCulloch E. Stem Cells in normal and leukemic hematopoiesis. *Blood*; 1983; 62, 1 – 13.
- (2) Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. *Williams Hematology* 5<sup>th</sup> Ed. New York: McGraw-Hill, Inc.; 1995; 272 – 98.
- (3) Friedreich N. Ein Neuer Fall von Leukämie. *Arch Pathol Anat.*, 1857; v. 12, p.37, Apud Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995.
- (4) Ebstein W. Veber die acute leukämie and pseudoleukämie, Dtsch. *Arch Klin Med.*; 1889; v. 44, p. 343. Apud Lichtman MA. Acute myelogenous leukemia. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995.
- (5) Ehrlich P. Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie and Klinik des Blutes. *Hirschwald*, Berlin; 1891. Apud Lichtman, M.A. Acute myelogenous leukemia. New York: McGraw-Hill, Inc; 1995.
- (6) Smit CGS, Meyler L. Acute myeloid leukemia after treatment with cytostatic agents. *Lancet*. 1970; 2:671.
- (7) Allan WSA. Acute myeloid leukemia after treatment with cytostatic agents. *Lancet*. 1970; 2:775.
- (8) Michaels SD, McKenna RW, Arthur DC, Brunning RD. Therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: A clinical and morphologic study of 65 cases. *Blood*. 1985; 65:1364 – 72.
- (9) Kantarjian HM, Keating MJ. Therapy-related leukemia and myelodysplastic syndrome. *Semin. Oncol*. 1987; 14:435 – 43.
- (10) Cronkite EP. Chemical leukemogenesis: benzene as a model. *Semin. Hematol*. 1987; 24:2 – 11.

- (11) Aksoy M. Hematotoxicity and carcinogeneity of benzene. *Environ Health Perspect.* 1989; 82:193 – 7.
- (12) Kato H, Schull WJ. Studies on mortality of a bomb survivors, VII. Mortality 1950 – 1978. Part I: *Cancer Mortality Radiat Res.* 1982; 90:395. Apud Litchman MA.
- (13) Monoley WC. Radiogenic leukemia revised, *Blood.* 1987; 70:905 – 8.
- (14) Auerbach AD. Fanconi anemia and leukemia: Tracking the Genes. *Leukemia.* 1992; 6 (Suppl 1):1 – 4.
- (15) Creutzig U, Rilter J, Uormoor J, Ludwig WD, Niemeyer C, Reimsch I, Stollmann-Gibbels B, Zimmermann M, Harbott J. Myelodysplasia and acute myelogenous leukemia in Down's syndrome. A report of 40 children of the AML – BFM study group. *Leukemia.* 1996; 10:1667 – 86.
- (16) Jackson EW, Turner JH, Klauber MR, Norris FD. Down's syndrome: variation of leukemia occurrence in institutionalized populations. *J. Chron. Dis.* 1968; 21:247 – 53.
- (17) Peters BS, Mahhews J, Gompels M, et al. Acute myeloblastic leukemia in AIDS. *AIDS.* 1990; 4:367 – 8.
- (18) Spector BD, Peny GS, Kersey JH. Genetically determined immunodeficiency diseases and malignancy report from the immunodeficiency cancer register. *Clin Immunol, Immunopathol.* 1978; 11:12 – 29.
- (19) *U.S. Government Statistics. Surveillance, epidemiology, and end-results (SEER) of the National Cancer Institute.* 2002.
- (20) Löwenberg B, Downing JR, Burnett A. Acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341:1051 – 62.

- (21) Tallman S, Gilliland DG, Rowe JM. Drug therapy for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2005; 106:1154 – 63.
- (22) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposals for the classification of the acute leukaemias. *Br J Haematol*. 1976; 33:451 – 8.
- (23) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med*. 1985; 103:620 – 5.
- (24) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Criteria for the diagnosis of acute leukemia of megakaryocyte lineage (M7): A report of the French-American-British cooperative group. *Ann Intern Med*. 1985; 103:460 – 2.
- (25) Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, Sultan C. Proposal for the recognition of minimally differentiated acute myeloid leukaemia (AML – M0). *Br. J. Haematol*. 1991; 78:325 – 9.
- (26) Rowley JD. Chromosome changes in acute leukemia. *Br. J. Haematol*. 1980; 44:339 – 46.
- (27) Bitter MA, De Beau MM, Rowley JD, et al. Association between morphology, karyotype and clinical features in myeloid leukemias. *Hum. Pathol*. 1987; 18:211 – 25.
- (28) Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, eds. World Health Organization (WHO) of tumors pathology genetic of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press. 2001.

- (29) Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2001; 14:497-529.
- (30) Byrd JC, Mrózek K, Dodge RK, Carroll AJ, Edwards CG, Arthur DC, Pettenati MJ, Patil SR, Rao KW, Watson MS, Koduru Prasad RK, Moore JO, Stone RM, Mayer RJ, Feldman EJ, Davey FR, Schiffer CA, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetics abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with de novo acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia Group B (CALGB 8461). *Blood.* 2002; 100:4325-36.
- (31) Mrózek K, Heinonen K, De la Chapelle A, Bloomfield CD. Clinical significance on cytogenetics in acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.* 1997; 24:17 – 37.
- (32) Grimwade D, Walker H, Oliver F, Wheatley K, Harrison C, Harrison G, Rees J, Hann I, Stevens R, Burnett A, Goldstone A. The importance of diagnostic cytogenetics on outcome in AML: analysis of 1,612 patients entered into the MRC AML 10 trial. *Blood.* 1998; 92:2322 – 33.
- (33) Keating MJ, Smith TL, Kantarjian H, Cork A, Walters R, Trujillo JM, McCredie KB, Gehan EA, Freireich EJ. Cytogenetic pattern in acute myelogenous leukemia: A major reproducible determinant of outcome. *Leukemia.* 1998; 2:403 – 12.
- (34) Löwenberg B, Suciú S, Archimbaud E, Haak H, Stryckmans P, De Cataldo R, Dekker AW, Berneman ZN, Thyss A, Van Der Lelie J, Sonneveld P, Visani G, Fillet G, Hayat M, Hagemeijer A, Solbu G, Zittoun R. Mitoxantrone versus daunorubicin in induction-consolidation chemotherapy - the value of low-dose

cytarabine for maintenance of remission, and an assessment of prognostic factors in acute myeloid leukemia in the elderly: final report of the leukemia cooperative group of the european organization for the research and treatment of cancer and the Dutch-Belgian Hemato-Oncology cooperative Hovon group randomized phase III Study AML – 9. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16:872 – 81.

- (35) Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison K, Wheatley K, Burnett A, Goldstone AH. 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 AML 11 Trial. *Blood.* 2001; 98:1312 – 20.
- (36) Farag SS, Archer KJ, Mrózek K, Ruppert AS, Carroll AJ, Vardiman JW, Pettenati MJ, Baer MR, Qumsiyeh MB, Koduru PR, Ning Yi, Mayer RJ, Stone RM, Larson RA, Bloomfield CD. Pretreatment cytogenetics add to other prognostic factors predicting complete remission and long-term outcome in patients 60 years of age or older with acute myeloid leukemia: results from Cancer and Leukemia group B8461. *Blood.* 2006; 108:63 – 73.
- (37) Mrózek K, Marcucci G, Paschka P, Whitman SP, Bloomfield CD. 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.* 2007; 109:431 – 48.
- (38) Mrózek K, Bloomfield CD. Chromosome aberrations, gene mutations and expression changes, and prognosis in adult acute myeloid leukemia. *ASH2006 Annual Meeting, American Society of Hematology.* 2006; Orlando, 69 – 77.

- (39) Small D. FLT3 Mutation. Biology and Treatment. *ASH2006 Annual Meeting, American Society of Hematology. Education Program Book*. 2006; Orlando, 178 – 84.
- (40) Kyle RA, Pierre RV, Bayrd ED. Multiple myeloma and acute myelomonocytic leukemia: Report of four cases possibly rRelated to melphalan. *N. Engl. J. Med.* 1970; 283:1121 – 5.
- (41) Levine EG, Bloomfield CD. Leukemias and myelodysplastic syndromes secondary to drug, radiation, and environmental exposure. *Semi. Onco.* 1992; 19: 47 – 84.
- (42) Tallman MS. New strategies for the treatment of acute myeloid leukemia including antibodies and other novel agents. *ASH2005. Education Program Book, American Society of Hematology*. 2005; Atlanta, 143 – 50.
- (43) Rai KR, Holland JF, Glidewell OJ, Weinberg V, Brunner K, Obrecht JP, Preisler HD, Nawabi IW, Prager D, Carey RW, Cooper MR, Haurani F, Hutchison JL, Silver RT, Falkson G, Wiernik P, Hoagland HC, Bloomfield CD, James GW, Gottlieb A, Ramanan SV, Blom J, Nissen NI, Bank A, Ellison RR, Kung F, Henry P, McIntyre OR, Kaan SK. Treatment of acute myeloid leukemia: a study by the Cancer and Leukemia group B. *Blood.* 1981; 58:1203.
- (44) Berman E, Heller G, Santorsa J, McKenzie S, Gee T, Kempin S, Gulati S, Andreeff M, Kolitz J, Gabilove J, Reich L, Mayer K, Keefe D, Trainor K, Schluger A, Penenberg D, Raymond V, O'Reilly R, Jhanwar S, Young C, Clarkson B. 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.* 1991;77:1666 – 74.

- (45) Arlin Z, Case Jr. DC, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, Desai P, Sia L, Cartwright K. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Leukemia*. 1990; 4:177 – 83.
- (46) Bishop JF, Matthews JP, Young GA, Szer J, Gillett A, Joshua D, Bradstock K, Enno A, Wolf MM, Foz R, Cobcroft R, Herrmann R, Van Der Weyden M, Lowerthal RM, Page F, Garson OM, Juneja S. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87:1710 – 7.
- (47) Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, Omura GA, Moore JO, McIntyre OR, Frei III E. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 1993; 331:896 – 903.
- (48) Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, Harrington DH, Theil AM, Paietta E, Willman CL, Head DR, Rowe JM, Forman SJ, Appelbaum FR. 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; 96:4075 – 83.
- (49) Schenk RF, Carbaciogli A, Krauter J, Bullinger L, Morgan M, Späth I, Frahling S, Gaux A, Dohner H, Gauser A, Dohner H, Dohner K. Gene mutations as predictive markers for post remission therapy in younger adults with normal karyotype AML. *Blood*. 2006; 108:abst. #4.

- (50) Bornhäuser M, Illmer T, Schaich M, Soucek S, Ehninger G, Thiede C. Improved outcome after stem-cell transplantation in FLT3/ITD-positive AML SHG 96 study group. *Blood*. 2007; 109:2264 – 65.
- (51) Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, Witz F, Milpied N, Delain M, Lioure B, Lamy T, Desablens B, Guilhot F, Caillot D, Abgrall JF, Francois S, Briere J, Guyotat D, Casassus P, Audhuy B, Tellier Z, Hurteloup P, Herve P. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. *Blood*. 1997; 90:2978 – 86.
- (52) Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, De Witte T, Labar B, Resegotti L, Leoni F, Damasio E, Visani G, Papa G, Caronia F, Hayat M, Stryckmans P, Rotoli B, Leoni P, Peetermans ME, Dardenne M, Vegna ML, Petti MC, Solbu G, Suciu S. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med*. 1995; 332:217 – 23.
- (53) Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RMF, Hann IM, Rees JKH, Richard G, Wheatley K. Randomised comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. *Lancet*. 1998; 351:700 – 8.
- (54) Nathan PC, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation therapy with autologous bone marrow transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a meta-analysis. *Oxford Journal*. 2004; 96:38 – 45.

- (55) Brenner M, Krance RA, Mirrour JJR, Anderson WF, Ihle JN, Rill D, Moen RC. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. *Lancet*. 1993; 841:85 – 6.
- (56) Champlin RE, Ho WG, Gale RP, Winston D, Selch M, Mitsuyasu R, Lenarsky C, Elashoff R, Zigelboim J, Feig SA. Treatment of acute myelogenous leukemia: A prospective controlled trial of bone marrow transplantation versus consolidation chemotherapy. *Ann. Intern. Med.* 1985;102:85 – 91.
- (57) Sucijs S, Mandelli F, Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, Rosa G, Belhabri A, Giustolisi R, Delarue R, Liso V, Amadori S, Fazi P, Hagemeyer A, Willemze R. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMA leukemia groups. *Blood*. 2003; 102:1232 – 40.
- (58) Cornelissen JJ, Putten WLJ, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SMG, Kooy MMK, Wijermans P, Schouten H, Huijgens PC, Lelie H, Fey M, Ferrant A, Maertens J, Gratwohl A, Lowenberg B. 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*. 2007; 109:3658 – 66.
- (59) O'Donnell MR. The role of autologous and allogeneic (full and mini) stem cell transplantation in AML. *ASH 2004. Annual Meeting, American Society of Hematology*. 2004; San Diego, 104 – 9.

- (60) Stocherl-Goldenstein KE, Bwme KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> ed United States of America. *Blackwell Science*. 1999; 560 – 83, 823 – 34.
- (61) Kanz L, Bruggs W. Mobilization and ex vivo manipulation of peripheral blood progenitor cell for support of high-dose cancer therapy. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> ed United States of America. *Blackwell Science*. 1999; 455 – 68.
- (62) Storb R, Prentice RL, Thomas ED. Marrow transplantation for treatment of aplastic anemia: an analysis of factors associated with graft rejection. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296:61 – 6.
- (63) Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB, Braine HG, Burns WH, Elfenbein GJ, Kaizer H, Mellits D, Sensenbrenner LL, Stuart RK, Yeager AM. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309:1347 – 53.
- (64) Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood.* 1987; 70:1382 – 1388.
- (65) Marit G, Cony P, David B. High-dose busulfan and melphalan as conditioning regimen prior to transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1988; 3 (Suppl 1):78
- (66) Martino R, Badell I, Brunet S, Sureda A, Torras A, Cubells J, Domingo-Albós A. High-dose busulfan and melphalan before bone marrow transplantation for

- acute nonlymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16:209 – 212.
- (67) Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer.* 1981; 47:207 – 214.
- (68) Bearman S.I. Don't go to VOD. *Blood;* 2003; 102:1561 – 2.
- (69) De Leve LD, Shulman HM, McDonald GB. Sinusoidal Obstruction Syndrome (SOS). *Semin Liver Drs.* 2002; 22:27 – 42.
- (70) McDonald GB, Sharma P, Matthews DG, Shulman HM, Thomas ED. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. *Hepatology.* 1984; 4:116 – 22.
- (71) Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, Amos D, Hill RS, Buckner CD, Shulman HM, McDonald G.B, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1987; 6:870 – 873.
- (72) Hill RS, Mazza P, Amos D, Buckner CD, Appelbaum FR, Martin P, Still BJ, Sica S, Berenson R, Bensinger W, Clift RA, Stewart P, Doney K, Sanders J, Singer J, Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Livingston R, Chard R, Thomas ED. Engraftment in 86 patients with lymphoid malignancy after autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1989; 4:69 – 74.
- (73) Leitman SF, Holland PV. Irradiation of blood products: Indications and Guidelines. *Transfusion.* 1985; 25:293 – 303.
- (74) Gricksberg H, Storb R, Fefer A. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA matched sibling donors. *Transplantation.* 1974; 18:295 – 304.

- (75) Vogelsong GB, Hess AD, Santos GW. Acute graft-versus host disease clinical characteristics in the cyclosporine era. *Medicine*. 1988; 67:163 – 74.
- (76) Saboya R. Infecções bacterianas e fúngicas no transplante de medula óssea. [Tese] São Paulo: Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo. 1998.
- (77) Graze PR, Gale RP. Chronic graft-versus-host disease: a syndrome of disordered immunity. *Am. J. Med.* 1979; 66:611 – 20.
- (78) Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N.Engl. J. Med.* 1991; 325:1601 – 7.
- (79) Hiemens JW, Greene JN. Special consideration for the patient undergoing allogeneic or autologous bone marrow. Infections complications in the immunocompromised host II. In *Hematology – Oncology Clinics of North America*, Philadelphia: ed. *Quest*. 1993; v. 7, n° 5:961 – 1002.
- (80) Lee ET, Wang JW. Statistical methods for survival date analysis, 3<sup>rd</sup>. *New Jersey*. 2003. John Wiley & Sons Inc.
- (81) Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, Zhang MJ, Perez WS, Weisdorf WSP, Keating A, Gale RP, Geller RB, Laughlin MJ, Lazarus HM, Luger SM, McCarthy PL, Rowe JM, Saez RA, Vowels MR, Horowitz MM. Effect of post remission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood*. 2000; 96:1254 – 8.
- (82) Rowe JM. Innovative approaches in the treatment and support of patients with acute acute myelogenous leukemia [on-line]. *The Oncologist*. October. 2007; v. 12 (Suppl 2,1). <http://theoncologist.alphamedpress.org>.

- (83) Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, Ravandi F, Kantarjian H, Estey E. Potencial cure of acute myeloid leukemia: Analysis of 1069 consecutive patients in first complete remission [on-line]. *Cancer*. December. 2007; v. 110 (Suppl 12). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>.
- (84) Cassileth PA, Lynch E, Hines JD, Oken MM, Mazza JJ, Bennett JM, McGlave PB, Edelstein M, Harrington DP, O'Connell MJ. Varying intensity of postremission therapy in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1992; 79:1924 – 30.
- (85) Visani G, Olivieri A, Malagola M, Brunori M, Piccaluga PP, Capelli D, Pomponio G, Martinelli G, Isidori A, Sparaventi G, Leoni P. Consolidation therapy for adult acute myeloid leukemia: A systematic analysis according to evidence based medicine. *Leuk Lymphoma*. 2006; 47:1091 – 102.
- (86) Llacer PED. Tratamento quimioterápico da leucemia mielóide aguda. Experiência de 16 anos da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da Faculdade de Medicina Universidade de São Paulo. [Tese livre docência]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. 1995.
- (87) The IBMTR/ABMTR – Report on State of the Art in Blood and Marrow Transplantation [CD-Rom]; 2000.
- (88) The CIBMTR: Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation. [CD-Rom]; 2005.
- (89) Ganguly S, Singh J, Divine CL, Deauna-Limayo D, Bodensteiner DC, Lewis JL, Curran K, Skikne BS. Is there a plateau in the survival curve after autologous transplantation in patients with intermediate and high-risk acute myeloid leukemia? A 20-year single institution experience. *Leukemia Research*. 2007; 31:1253 – 7.

- (90) Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE, Sale GE, Sanders JE, Singer JW, Schulman H, Storb R, Weiden PL. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301:597 – 9.
- (91) Forman SJ, Spruce WE, Farbstein MJ, Wolf JL, Scott EP, Nademanee AP, Fahey JL, Hecht T, Zaia JA, Krance RA, Findley DO, Blume KG. Bone marrow ablation followed by allogeneic marrow grafting during first complete remission of acute nonlymphocytic leukemia. *Blood.* 1983; 61:439 – 42.
- (92) Copelan EA, Biggs JC, Thompson JM, Crilley P, Szer J, Klein JP, Kapoor N, Avalos BR, Cunningham I, Atkinson K, Downs K, Harmon GS, Daly MB, Brodsky I, Bulova SI, Tutschka PJ. Treatment for acute myelocytic leukemia with allogeneic bone marrow transplantation following preparation with BuCy2. *Blood.* 1991; 78:838 – 43.
- (93) Kernan NA, Bartsch G, Ash RC, Beatty PG, Champlin R, Filipovich A, Gajewski J, Hansen JA, Henslee-Downey J, McCullough J, McGlave P, Perkins HA, Phillips GL, Sanders J, Stroncek D, Thomas ED, Blume KG. Analysis of 462 transplantation from unrelated donors facilitated by the National Marrow Donor Program. *N.Engl. J.Med.* 1993; 328:593 – 602.
- (94) Storb R, Deeg J, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty PG, Bensinger W, Buckner CD, Clift R, Doney K, Farewell V, Hansen J, Hill R, Lum L, Martin P, McGuffin R, Sanders J, Stewart P, Sullivan K, Witherspoon R, Yee G, Thomas ED. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N.Engl. J.Med.* 1986; 314:729 – 35.

- (95) Storb R, Deeg J, Pepe M, Appelbaum F, Anasetti C, Beatty PG, Bensinger W, Berenson R, Buckner CD, Clift R, Doney K, Longton G, Hansen J, Hill R, Loughran T, Martin P, Singer J, Sanders J, Stewart P, Sullivan K, Witherspoon R, Thomas ED. Methotrexate and cyclosporine versus cyclosporine alone for prophylaxis of graft versus host disease in patients given HLA-Identical marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of a controlled trial. *Blood*. 1989; 73:1729 – 34.
- (96) Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Buckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HL-A-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18:294 – 304.
- (97) Martin PJ, Schoch G, Fisher L, Byers V, Anasetti C, Appelbaum F, Beatty PG, Doney K, McDonald GB, Sanders J, Sullivan KM, Storb R, Thomas ED, Witherspoon RP, Lomen P, Hannigan J, Hansen JA. A retrospective analysis of therapy for acute graft-versus-host disease: Initial treatment. *Blood*. 1990; 76:1464 – 72.
- (98) Sullivan KM, Anasetti C, Appelbaum F, Badger C, Bearman S, Erickson K, Flowers M, Hansen J, Loughran T, Martin P, Matthews D, Petersdorf E, Radich J, Riddell S, Rovira D, Sanders J, Shuening F, Siadak M, Storb R, Witherspoon RP. Chronic graft-versus-host disease and other late complications of bone marrow transplantation. *Semin. Hematol*. 1991; 28:250 – 9.
- (99) Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, Deeg J, Dahlberg S, Sanders JE, Appelbaum FR, Doney KC, Weiden P, Anasetti C, Loughran TP, Hill R,

Shields A, Yee G, Shulman H, Nims J, Strom S, Thomas ED. Alternating-day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-v-host disease. *Blood*. 1988; 72:555 – 61.

(100) Balduzzi A, Gooley T, Anasetti C, Sanders JE, Martin PJ, Petersdorf EW, Appelbaum FR, Buckner CD, Matthews D, Storb R, Sullivan KM, Hansen JA. Unrelated donor marrow transplantation in children. *Blood*. 1995; 86:3247 – 56.

(101) Wingard JR. Bacterial infection. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> ed United States of America. *Blackwell Science*. 1999; 537 – 49.

(102) Meyers JD, Flournoy N, Thomas ED. Risk factors for cytomegalovirus infection after human marrow transplantation. *J. Infect. Dis*. 1986; 153:478 – 88.

(103) Zaia JA. Cytomegalovirus infection In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors. Hematopoietic cell transplantation. 2<sup>nd</sup> ed United States of America. *Blackwell Science*. 1999; 560 – 83.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)