

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA NA LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA

BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR Chronic MYELOGENOUS LEUKEMIA

Daniel G. Tabak

Diretor do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer.

CORRESPONDÊNCIA: Praça Cruz Vermelha, 23, 7 andar, 20230-130 Rio de Janeiro-RJ, E-mail: dantabak@unisys.com.br

TABAK DG. Transplante de medula óssea em leucemia mielóide crônica. **Medicina, Ribeirão Preto, 33:** 232-240, jul./set. 2000.

RESUMO: O transplante de medula óssea (TMO) alogênico representa a única modalidade terapêutica com potencial curativo provado para pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC). A morbidade e mortalidade associadas ao procedimento ainda limitam a sua utilização a pacientes jovens e que possuem um doador HLA-compatível. Os resultados, que começam a ser documentados na literatura, com o uso do interferon questionam a primeira afirmativa pois, nos pacientes de baixo risco, nos primeiros anos de observação, os resultados obtidos com o interferon parecem ser superpostos àqueles obtidos com o TMO. O interferon não é livre de complicações, com uma tolerância reduzida principalmente em pacientes idosos, e a remissão molecular, obtida com o transplante, ainda não pode ser reproduzida de forma duradoura. Os resultados preliminares animadores, obtidos com os inibidores de tirosinaquinase, e os resultados muito favoráveis recentemente confirmados por vários grupos em todo o mundo, utilizando TMO com doadores não consangüíneos, tornam a indicação imediata do transplante ainda mais complexa. A possibilidade de resgatar as recidivas pós-transplante com infusões de linfócitos do doador precisa ser valorizada, considerando-se a utilização de regimes não mieloablativos e modificações da profilaxia da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH). A avaliação da qualidade de vida dos pacientes submetidos às diferentes modalidades terapêuticas será fundamental para a orientação da melhor estratégia a ser adotada para eles.

UNITERMOS: Transplante de Medula Óssea. Leucemia Mielóide Crônica.

1- INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide crônica (LMC) é uma desordem mieloproliferativa clonal da célula tronco pluripotencial, que apresenta alterações citogenética e molecular específicas, respectivamente o cromosoma Philadelphia (Ph) e o gene BCR-ABL. O processo neoplásico da LMC é caracterizado por uma fase crônica, com duração aproximada de três a cinco anos, evoluindo inexoravelmente para a morte, com a transformação em um quadro leucêmico agudo. Inicialmente, são identificadas poucas manifestações clínicas, surgindo progressivamente sintomas constitucionais, esplenomegalia e hepatomegalia. Eventualmente, o

quadro é complicado por doença extramedular, com formação de cloromas e/ou infiltração do sistema nervoso central.

Os tratamentos disponíveis para LMC apresentam eficácia limitada. O bussulfan foi introduzido em 1953 e gradualmente substituído pela hidroxiuréia. Ambas as drogas são facilmente administradas por via oral e determinam melhora hematológica e sintomática na fase crônica e, no caso da hidroxiuréia, aumento de sobrevida. O interferon-alfa (IFN), introduzido em 1980, oferece melhores perspectivas que o tratamento convencional, com aumento da sobrevida, apesar de freqüentemente associado a sérios efeitos colaterais. O transplante de medula óssea (TMO), introduzido no

final da década de 70, tem o potencial de curar a LMC, porém, somente está disponível para um pequeno número de pacientes relativamente jovens com doador HLA—idêntico e implica em um risco de graves complicações imediatas e tardias, principalmente a doença de enxerto-contra-hospedeiro (DECH). **Entretanto, hoje, a principal indicação para o transplante de medula óssea alogênico é a leucemia mielóide crônica.** Estudos prospectivos, comparando essas modalidades terapêuticas, estão em curso, e a decisão sobre a utilização de cada urna cicias deve ser partilhada com o paciente, totalmente informado sobre os riscos e benefícios de cada forma de tratamento

2- INTERFERON: PRÁTICA ATUAL

O IFN é o melhor tratamento convencional disponível para LMC Ph+, produzindo resposta citogenética completa que varia entre 30 e 80% (com resposta molecular completa entre 10 e 20%) e remissões estáveis. A sobrevida mediana dos respondedores é maior do que 10 anos, embora raramente sejam observadas remissões moleculares. Portanto, o número de pacientes realmente curados ainda não pode ser precisado. O tratamento tem custo elevado, requer injeções diárias e a tolerância é baixa, principalmente em idosos. A prática de tratar os pacientes com a dose máxima tolerada tem sido reavaliada e alguns grupos têm adotado a estratégia de utilizar doses inferiores a 5 milhões/m²/dia, permitindo uma melhor relação custo/benefício do tratamento com IFN⁽²⁾. A influência do uso prévio do interferon, na evolução após o transplante, ainda não está bem definida. Uma análise retrospectiva do Registro Internacional de TMO (IBMTR) não demonstrou nenhum efeito negativo na sobrevida de pacientes expostos previamente à droga, em pacientes que receberam transplante de um doador familiar HLA-idêntico. Entretanto, uma maior taxa de complicações foi documentada em pacientes expostos ao interferon e transplantados utilizando um doador não aparentado, principalmente quando a droga é mantida por um período superior a três meses antes do transplante⁽⁴⁾.

3- TMO PARA LMC COM DOADORES FAMILIARES

3.1 TMO em fase crônica

O efeito alogênico (*graft-versus-leukemia* ou GVL) não é essencial, apesar de extremamente im-

portante, para a cura de pacientes com LMC, submetidos a altas doses de quimioterapia. Assim, a análise, pelo grupo de Seattle, de 22 pacientes (12 em fase crônica) que receberam células de um gêmeo univitelino, desprovidas de efeito GVL por serem geneticamente idênticas, identificou cinco sobreviventes, entre 17 e 21 anos, após o transplante, sem evidência de recidiva⁽¹⁾.

Os primeiros 10 pacientes transplantados, em fase crônica, a partir de um doador familiar-HLA idêntico foram relatados pelo grupo de Seattle em 1982: cinco pacientes permanecem vivos sem evidência de recidiva, por um período de até 16 anos de acompanhamento pós-TMO. Quatro pacientes faleceram nos primeiros 100 dias, vítimas de pneumonia intersticial e/ou DECH. Um paciente faleceu cinco anos após o TMO devido a infecções associadas à DECH crônica. Em 1999, os resultados foram atualizados, incluindo 142 pacientes, e aqueles transplantados em fase crônica apresentam os melhores resultados, com cerca de 50% de sobrevida livre de eventos em 15 anos, empregando bussufan-ciclofosfamida ou TBI-ciclofosfamida como condicionamento (vide abaixo e Figura 1)⁽⁵⁾. Em fases mais avançadas da doença (acelerada e blástica), as chances de sobrevida com o TMO se reduzem significativamente, o que foi confirmado em nosso centro (Figura 2)⁽⁶⁾. A incidência de recidiva varia entre 20% e 40%, sendo mais freqüente nos estágios mais avançados da doença. A utilização de doadores do sexo masculino está associada com uma melhor sobrevida, possivelmente determinada por uma menor taxa de DECH⁽⁷⁾. Alguns estudos, entretanto, descrevem uma maior taxa de recidivas nesse grupo de pacientes⁽⁸⁾. O regime preparatório mais frequentemente utilizado, nos estudos iniciais, incluía a ciclofosfamida 120 mg/kg e irradiação corporal total (200 cGy/fração em seis dias consecutivos). Estudos subsequentes, com doses mais elevadas de irradiação, demonstraram uma redução da taxa de recidivas. Porém, esse efeito que não se refletiu em uma maior sobrevida, devido ao aumento da mortalidade associada às complicações tóxicas⁽⁹⁾. Vários estudos randomizados demonstram a superioridade da combinação do metotrexate e ciclosporina na profilaxia da DECH, resultando em uma maior sobrevida em pacientes transplantados nas fases iniciais de doença. A adição precoce de prednisona a esse regime parece determinar um aumento da incidência da DECH aguda e crônica⁽¹⁰⁾. Esses dados, entretanto, não são definitivos, pois um estudo prospectivo, publicado recentemente, não conseguiu comprovar este efeito do

corticoesteróide⁽¹¹⁾. **A importância da realização do transplante nos primeiros 12 meses após o diagnóstico já foi ressaltada em vários estudos, observando-se uma maior taxa de sobrevida.** O

mesmo fenômeno pode ser observado quando doadores não-consangüíneos são utilizados⁽⁷⁾.

Desde 1987, a associação de bussulfan e ciclofosfamida vem sendo utilizada de forma crescente, como regime de condicionamento pré-transplante, em neoplasias hematológicas. Os resultados iniciais foram favoráveis, determinando a realização de estudos prospectivos, publicados recentemente⁽⁵⁾. As doses de bussulfan e ciclofosfamida (BU-CY) utilizadas foram de 16 mg/m² e 120 mg/kg, respectivamente. Setenta e três pacientes receberam a combinação BUCY; 69 pacientes receberam a associação de ciclofosfamida 120 mg/kg e 1200 Gy de irradiação corporal total (CY-TBI). A probabilidade de sobrevida global, em 10 anos, foi de 73% para BU-CY e 65% para CY-TBI e de sobrevida livre de doença, 55 vs 48% (Figura 1), estatisticamente similares. Do mesmo modo, a incidência cumulativa de recidiva (19% para

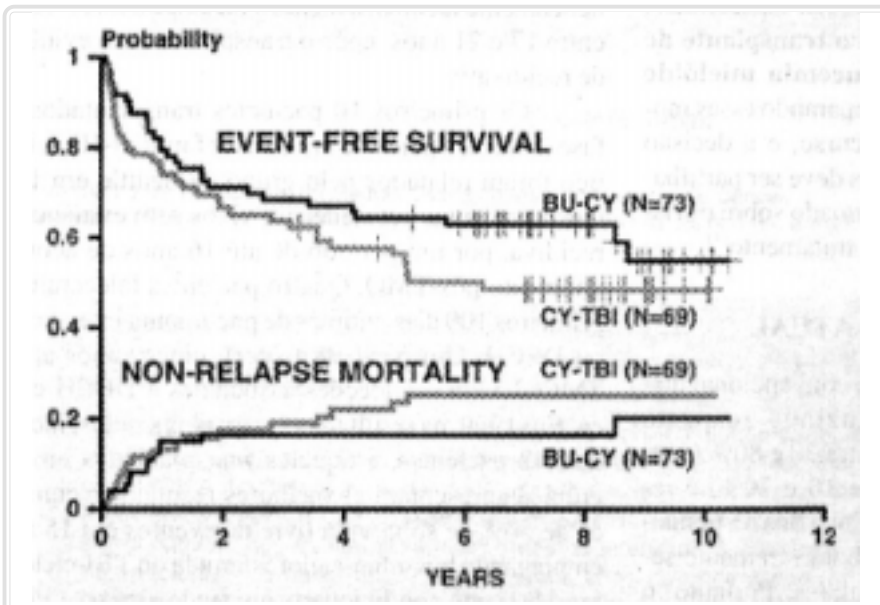


Figura 1: Transplante de Medula Óssea em Leucemia Mielóide Crônica, em fase crônica. Resultados de Seattle com dois regimes de condicionamento (bussulfan e ciclofosfamida: BU-CY) e (ciclofosfamida e irradiação corporal total: CY-TBI). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois regimes, seja na sobrevida livre de eventos (55 vs. 48%), na mortalidade relacionada ao transplante não dependente de recaída (20 vs. 25%) ou na incidência de recaídas (19% vs. 22%, não mostrada na figura). Reproduzida da ref. (5).

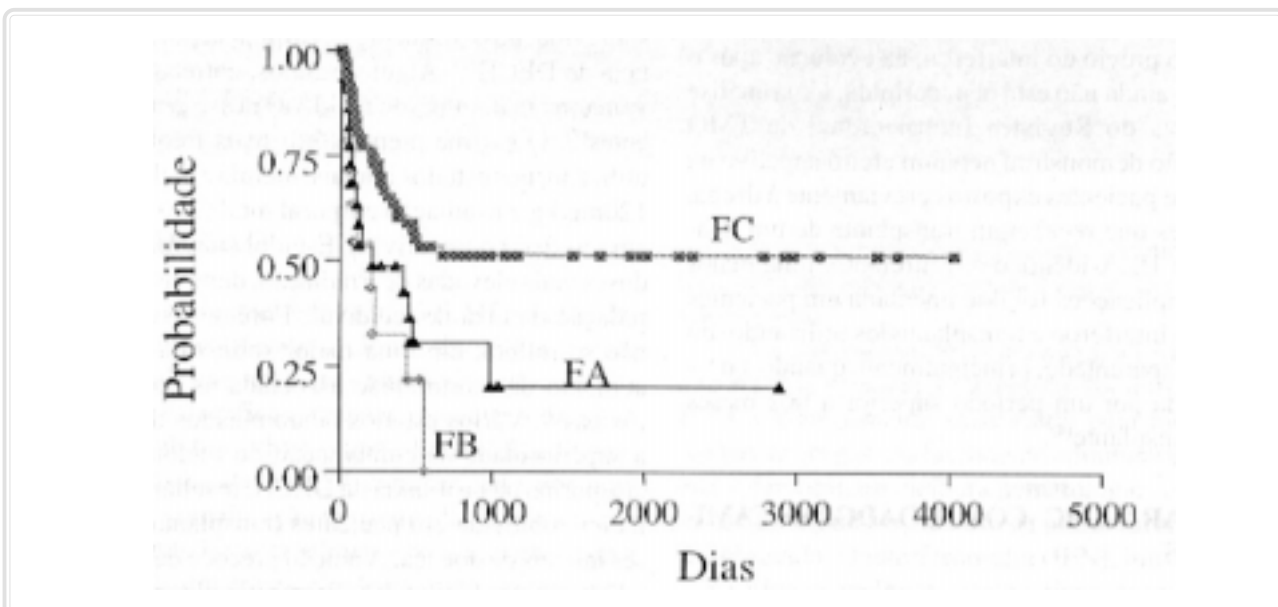


Figura 2: Transplante de Medula Óssea em Leucemia Mielóide Crônica - Fase Crônica (FC) x Fase Acelerada (FA) x Fase Blástica (FB). Resultados do Centro de Transplante de Medula Óssea do Instituto Nacional do Câncer - RJ.

BU-CY e 22% para CY-TBI) e o de mortalidade não associada a recidiva (BU-CY: 20% e CY-TBI 25%) foram semelhantes nos dois grupos. O estudo do Nordic Bone Marrow Transplantation Group demonstrou resultados inferiores com a combinação BU-CY. Foram incluídos, entretanto, pacientes em estádios mais avançados, com leucemias agudas e apenas 28% tinham o diagnóstico de LMC em fase crônica. Os autores documentaram uma maior incidência de bronquiolite obliterante, doença venoclusiva hepática e cistite hemorrágica em pacientes tratados com bussulfan, em comparação com a TBP⁽¹²⁾. Esses achados, entretanto, não se traduziram em maior mortalidade nos pacientes transplantados em fase crônica, o que foi combinado em outros estudos⁽⁵⁾.

A análise dos níveis séricos de bussulfan, em pacientes transplantados em fase crônica, não foi feita de forma sistemática, na maioria dos estudos. Em alguns deles, foi documentada uma correlação entre níveis abaixo de 900 ng/ml e o risco de recidivas. A manutenção de níveis elevados também foi associada com uma maior frequência de complicações⁽¹³⁾. Estudos prospectivos são necessários para avaliar com clareza a influência desses achados no curso pós-transplante, na LMC.

3.2 TMO em fases avançadas da LMC

Vários estudos descrevem resultados mais desfavoráveis em pacientes transplantados em fase acelerada, quando comparados àqueles transplantados em fase crônica. Embora as taxas de recidiva e mortalidade associada ao TMO sejam superiores àquelas observadas em fase crônica, a toxicidade pode ser resultante da utilização de regimes citorredutores mais agressivos. Uma análise de 58 pacientes transplantados em fase acelerada revela uma sobrevida global de 49% em quatro anos, com uma taxa de recidiva de apenas 12%. Quando os pacientes foram subdivididos de acordo com critérios que caracterizam a fase acelerada, foi observada uma sobrevida, em quatro anos, de 66% nos pacientes que apresentavam apenas outras anomalias citogenéticas além do cromossoma Ph⁽¹⁴⁾. Pacientes transplantados no primeiro ano após o diagnóstico também apresentaram evolução clínica mais favorável. Pacientes que sofreram transformação para fase blástica demonstraram resultados inferiores, com uma sobrevida livre de eventos de 11% em três anos, e uma taxa de recidiva superior a 80%. Apesar desses resultados, alguns desses pacientes ainda podem ser beneficiados, principalmente aqueles que apresentam uma crise linfóide

e que retornam à fase crônica após tratamento quimioterápico específico⁽¹⁵⁾.

Os resultados de TMO, em fases avançadas de LMC, precisam ser analisados com cuidado, principalmente quando consideramos a escassez de recursos e a relação custo/benefício. Como destacado acima, pacientes que atingem uma segunda fase crônica constituem um grupo especial, pois os resultados obtidos são semelhantes àqueles obtidos em pacientes transplantados na fase crônica inicial⁽¹⁶⁾.

3.3 Manuseio da esplenomegalia

Existem relatos que descrevem a associação de esplenomegalia com o retardo da recuperação da função hematológica, em pacientes submetidos a TMO em LMC. Entretanto, não existe uma associação clara entre a esplenectomia de rotina ou irradiação esplênica com um aumento de sobrevida ou da incidência de DECH aguda e crônica. Um relato do grupo de Seattle descreve um aumento das recidivas em pacientes esplenectomizados, entretanto, esse fenômeno pode ser apenas secundário ao estágio mais avançado pré-TMO dos pacientes que apresentavam esplenomegalia⁽¹⁷⁾.

4- TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA X INTERFERON

O transplante de medula óssea representa a única modalidade terapêutica atual com potencial curativo comprovado. Dois estudos procuraram comparar os efeitos da terapêutica instituída (TMO x IFN) na sobrevida de pacientes portadores de LMC. Em 1998, o IBMTR analisou o resultado do TMO em 584 pacientes, que receberam medula óssea não depletada de linfócitos T de irmãos HLA-idênticos, registrados entre 1983 e 1991⁽¹⁸⁾. O grupo controle incluiu pacientes tratados com hidroxiuréia (n= 121) ou IFN (n=75) acompanhados pelo German CML Study Group. A idade mediana foi de 35 anos no grupo transplantado e 41 anos no grupo-controle (p=0.001). A sobrevida, em sete anos, foi de 58% nos pacientes transplantados e 32% nos não transplantados. Essa diferença tornou-se significativa a partir do quinto ano de evolução (p=0.001) e foi mais significativa para aqueles pacientes que apresentavam um risco elevado no índice de Sokal (60%: TMO x 20%: não TMO).

Os resultados citados acima foram confirmados em um estudo prospectivo, realizado pelo *Italian Cooperative Study Group on CML*. Nesse trabalho, 120 pacientes, submetidos a TMO alogênico, foram

comparados com 322 pacientes que receberam IFN. A sobrevida em 10 anos foi superior para os pacientes transplantados apenas para aquelas categorias de alto risco de Sokal e cine tinham idade inferior a 33 anos. Não foi observada uma diferença significativa de sobrevida nos pacientes de baixo risco⁽¹⁹⁾.

Uma análise do EBMTG (*European BMT Group*) correlacionou as possibilidades de sucesso do TMO com critérios específicos utilizados no transplante. O risco foi pontuado da seguinte forma: 1) tipo de doador (0 pontos para HLA-idêntico, 1 para doador compatível não aparentado); 2) fase da doença (0 pontos para 1ª fase crônica, 1 para fase acelerada e 2 para fase blástica); 3) idade do paciente (0 pontos para < 20 anos, 1 para 20—40 anos e 2 para > 40 anos); 4) sexo do doador (0 pontos para qualquer combinação exceto 1 ponto para paciente masculino e doador feminino); e 5) intervalo do diagnóstico ao transplante (0 pontos para < 12 meses e 1 ponto para > 12 meses) Os resultados, observados em 3142 pacientes, são mostrados na Tabela I.

Tabela I - Relação entre fatores prognósticos e sobrevida do TMO em LMC

Score	% de pacientes c/score	Sobrevida em 05 anos (%)
0 - 1*	20	70
2	28	62
3	28	48
4	15	40
5-7	9	<20

*Para definição do score, vide texto; adaptada da ref.7

A decisão sobre qual estratégia terapêutica a ser adotada na LMC é complexa e deve ser compartilhada com o paciente e seus familiares. Os riscos associados com o transplante são elevados, mesmo para os pacientes que apresentam as melhores possibilidades de cura⁽²⁰⁾

5- MANUSEIO DAS RECIDIVAS

Após o transplante em LMC, a recidiva pode ocorrer de várias formas. Recidiva clínica consiste no

reaparecimento de sinais e sintomas da doença original, geralmente acompanhada de manifestações hematológicas. O reaparecimento de metáfases, na medula óssea ou no sangue periférico, que contém o cromossoma Ph corresponde à recidiva citogenética. Ocasionalmente, pode ser documentado o reaparecimento transitório do cromossoma Ph, sem uma caracterização definitiva de uma recidiva hematológica. O fenômeno pode ser devido a amostragem ou a variações reais da carga tumoral. A recidiva hematológica ou clínica nunca é transitória, embora a velocidade de progresso possa ser muito lenta. O descobrimento de novas formas de detecção molecular do rearranjo BCR-ABL permitiu caracterizar as recidivas moleculares, identificando células leucêmicas entre 10^5 a 10^6 células normais. Essas técnicas são extremamente sensíveis e podem evidenciar um processo transitório. Um achado positivo, nos primeiros seis meses após o transplante, pode corresponder ao processo normal de eliminação do clone leucêmico. Alguns trabalhos indicam a ocorrência mais frequente de recidivas citogenéticas e clínicas, quando o estudo molecular é positivo após os primeiros seis meses do transplante. Entretanto, mesmo pacientes com um teste positivo três anos após o transplante, raramente recidivam⁽²¹⁾. Alguns estudos demonstram ainda que a análise quantitativa do sinal molecular pode antever a ocorrência de recidiva clínica⁽²¹⁾.

Frequentemente, a evolução de recidivas pós-TMO é lenta, principalmente após as recorrências citogenéticas. Nesse caso, a realização de um segundo transplante pode ser adiada, principalmente, considerando-se outras alternativas terapêuticas que exploram o efeito “enxerto x leucemia” (GVL).

Alguns pacientes que apresentam recidivas precoces respondem à retirada de imunossupressão com uma redução progressiva do número de metáfases Ph. A estratégia é arriscada, pois pode desencadear uma reação enxerto-contra-hospedeiro grave. O mesmo fenômeno pode ocorrer com a utilização do IFN ou com a infusão de linfócitos do doador (donor lymphocyte infusion ou DLI)⁽²²⁾.

Koib et al.⁽²³⁾ foram os primeiros a descrever o fenômeno GVL em três pacientes que receberam a associação de IFN e DLI para o tratamento de recidiva hematológica pós-TMO. Estudos subsequentes demonstraram ser esta uma forma de tratamento particularmente eficaz em pacientes em recidiva hematológica ou citogenética, com respostas favoráveis em 80% dos pacientes. Pacientes que apresenta-

ram recidivas, em fases mais avançadas, apresentam resultados inferiores, com apenas 36% de remissões completas, mas, entre estes, a sobrevida pode ser prolongada, com muitas respostas duradouras por mais de cinco anos. Alguns pacientes respondem favoravelmente a uma segunda infusão de linfócitos com doses mais alta de células. Respostas clínicas podem ocorrer até um ano após a infusão das células.

DECH ocorre em cerca de 50% dos pacientes que recebem infusão de linfócitos do doador. O fenômeno é grave em 36% dos pacientes, que necessitam de tratamentos imunossupressores. Outra complicação observada é a mielossupressão, que pode ser intensa em 20% dos pacientes e é observada raramente em pacientes que apresentam recidiva citogenética. A explicação para a mielossupressão pós—DLI seria uma deficiência de células tronco hematopoéticas do doador, uma vez que a reinfusão de medula óssea ou DLI mobilizado com G-CSF pode reconstituir a hematopoese, mesmo sem a utilização de outro regime mieloablativo.

O mecanismo imunológico do efeito enxerto x leucemia, determinado pela infusão de linfócitos alogênicos, ainda não pode ser compreendido totalmente. Várias células imunocompetentes parecem estar envolvidas, incluindo linfócitos T, células “natural killer”(NK), macrófagos e células dendríticas. Estas últimas podem reconhecer antígenos tumorais específicos, antígenos de histocompatibilidade ou outros antígenos presentes apenas nas células leucêmicas. Células CD8+ talvez não sejam necessárias para a resposta, uma vez que a sua depleção dos linfócitos infundidos não compromete o resultado do tratamento das recidivas e está associada a uma redução na incidência de DECH⁽²⁴⁾.

6- FONTES ALTERNATIVAS DE CÉLULAS TRONCO PARA PACIENTES QUE NÃO POSSUEM UM DOADOR HLA-IDÊNTICO

Atualmente, é possível identificar um doador não aparentado para um grande número de pacientes. A cooperação entre os registros internacionais permite que a conclusão da busca de doador ocorra em algumas semanas, pelo menos nos grupos étnicos mais representativos no cadastros internacionais. Vários fatores contribuem para o resultado favorável após o transplante e, entre eles, o estágio da doença e a idade do paciente são críticos.

Várias análises documentam uma possibilidade de sobrevida de 60 a 70% em pacientes jovens, transplantados, em fase crônica da LMC, com medula óssea de doadores não aparentados. As possibilidades de sobrevida são reduzidas para 40 a 50% em pacientes com idade superior a 40 anos. Como nos transplantes a partir de doadores familiares, a sobrevida é melhor quando o transplante é realizado nos dois primeiros anos após o diagnóstico. Outros fatores de risco incluem a sorologia positiva CMV e a disparidade no *locus* HLA-DRB1⁽²⁵⁾. A taxa de recidivas é extremamente baixa, sugerindo um efeito potencial da disparidade genética no controle da doença primitiva.

Doadores familiares parcialmente compatíveis também vêm sendo utilizados, uma vez que podem ser identificados para 90% dos candidatos ao TMO. O tempo para identificação de um doador parcialmente compatível é muito menor, beneficiando potencialmente pacientes em fases mais avançadas da doença. Esses transplantes são complicados por uma taxa elevada de rejeição. Entretanto, alguns grupos descrevem uma probabilidade de sobrevida em dois anos de até 35%, utilizando altas doses de células progenitoras hematopoéticas⁽²⁶⁾.

Células de cordão umbilical vêm sendo utilizadas de forma crescente e a maioria dos transplantes foi realizado em crianças (vide Capítulo III deste Simpósio). O peso e a idade exercem um papel determinante na sobrevida após o transplante de sangue de cordão, com uma boa correlação entre a dose de células infundidas e os resultados obtidos. Na análise do Eurocord, apenas 16% dos pacientes com idade superior a 15 anos (n = 20) estavam vivos após o transplante⁽²⁷⁾, pois recebiam dose insuficiente de células.

O uso clínico do transplante autólogo, em LMC, continua limitado, apesar das várias tentativas de expandir sua indicação. Inicialmente, o procedimento era utilizado em pacientes em fases avançadas, com células coletadas em fase crônica. Um grande número de pacientes obteve um retorno da fase estável de doença, determinando a continuidade dos estudos em pacientes tratados ainda em fase crônica. Em 1997, uma análise de 200 transplantados em vários centros observou uma probabilidade de sobrevida de 50% em seis anos⁽²⁸⁾. Recentemente, foi possível documentar a obtenção de células tronco hematopoéticas Ph negativas por leucoafereze após mobilização com quimioterapia citorrredutora. Assim, Carella et al. trataram 15 pacientes com a associação de idarrubicina,

citarabina e etoposide (ICE), coletaram as CTH e oito pacientes foram eventualmente transplantados, sendo que cinco deles mantêm hematopoese Ph negativa entre 02 e 18 meses após TMO. Esses resultados encorajadores são preliminares e o procedimento deve ser considerado experimental, pois não existe evidência clara de que ele seja superior ao tratamento convencional, principalmente em pacientes que apresentam boa resposta citogenética ao IFN.

7- CONCLUSÕES

Vários estudos não controlados demonstram a superioridade do transplante de medula óssea alogênico no que concerne à sobrevida global em pacientes portadores de LMC, em fase crônica. O estudo italiano⁽¹⁹⁾ sugere que a opção citada seja a melhor para pacientes que apresentam um risco elevado pelo índice de Sokal, embora a evidência seja menos clara para os pacientes de baixo risco. O paciente deve compreender as dificuldades envolvidas com o procedimento e decidir se o aumento potencial na expectativa de vida vale o risco das complicações imediatas. O transplante deve ser realizado preferencialmente nos primeiros dois anos após o diagnóstico. Pacientes com fatores de mau prognóstico, caracterizados por um elevado índice de Sokal, devem compreender que as pos-

sibilidades de sucesso com IFN são reduzidas e que o TMO oferece a melhor possibilidade de cura. O TMO beneficia, principalmente, os pacientes mais jovens, entretanto, não existe evidência clara na literatura que torne o transplante proibitivo para indivíduos com idade superior a 65 anos⁽¹⁾. A literatura sugere que o uso prévio de bussulfan, principalmente em doses totais superiores a 200 mg, é prejudicial à evolução do transplante. Nos transplantes aparentados, o uso prévio de IFN não altera a evolução do TMO, embora seu uso pareça ser deletério nos transplantes não aparentados. Não existe qualquer evidência de que a resposta citogenética ou hematológica ao interferon modifica a evolução do transplante alogênico.

Os resultados atuais precisarão ser confrontados com os avanços que estão ocorrendo de forma acelerada, seja na condução dos transplantes alogênicos, seja na utilização de novos agentes terapêuticos. A utilização de regimes preparatórios não mioablativos acena com a possibilidade de realização dos transplantes de uma forma mais segura e menos tóxica, inclusive para pacientes com idade mais avançada⁽³⁰⁾. Além disto, os resultados iniciais, muito animadores, com os inibidores específicos de tirosina-quinase colocam a leucemia mielóide crônica na rota dos processos patológicos que poderão ser curados com tratamentos direcionados ao distúrbio molecular original⁽³¹⁾.

TABAK DG. Bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 232-240, July/Sept. 2000.

ABSTRACT: Allogeneic bone marrow transplantation represents the only therapeutic modality with proved curative potential in chronic myelogenous leukemia (CML). Associated morbidity and mortality still limits its use to young patients that are fortunate to have an HLA-compatible donor. Preliminary results currently documented in the literature are questioning the very first affirmative, since for low risk patients the results with interferon are superimposed to those of the transplant, during the first years of observation. Interferon is not free of complications, tolerance is limited in elderly patients and prolonged molecular remissions, as documented after transplantation, have not been reproduced with any other drug combination. Initial good results with the new tyrosine kinase inhibitors make the decision today even more complex with the greater availability of unrelated donors for BMT and positive results described worldwide. Donor lymphocyte infusions as an effective strategy to rescue patients from early relapse have brought a whole new prospective to salvage patients who might now be considered for non-myeloablative regimens and new modalities of graft-versus host disease prophylaxis. The assessment of quality of life of patients treated with different modalities will be critical for the final decision regarding the ultimate approach of these patients.

UNITERMS: Bone Marrow Transplantation. Leukemia, Myeloid, Chronic.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - THOMAS ED & CLIFT RA. Allogeneic transplantation in chronic myelogenous leukemia. In: THOMAS ED; BLUME KG & FORMAN SJ, eds. **Hematopoietic cell transplantation**. 2nd ed Blackwell-Science, Boston, p. 807-815, 1999.
- 2 - FADERLS; TALPAZ M; ESTROV Z & KANTARJIAN HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. **Ann Intern Med** **131**: 207-219, 1999
- 3- GIRALT S; SZYDLO R; GOLDMAN JM; VEUN-STONE J; BIGGS JC; HERZIG RH; KLEIN JP; McGLAVE PB; SCHILLERG; GALE RP; ROWLINGS PA & HOROWITZ NU. Effect of short-term interferon therapy on the outcome of subsequent HLA-identical sibling bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: an analysis from the international bone marrow transplant registry. **Blood** **95**: 410-415, 2000.
- 4-MORTON AJ; GOOLEY T; HANSEN JA; APPELBAUM FR; BRUEMMER B; BJERKE JW; CLIFT A; MARTIN PJ; PEDERSDORF EW; SANDERS JE; STORB R; SULLIVAN KM; WOOLFREY A & ANASETTI C. Association between pretransplant interferon-alpha and outcome after unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase. **Blood** **92**: 394-401, 1998.
- 5- CLIFT AA; RADICH J; APPELBAUM FR; MARTIN P; FLOWERS MED; DEEG HJ; STORB R & THOMAS ED. Long-term follow up of a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide for patients receiving allogeneic marrow transplants during chronic phase of chronic myeloid leukemia. **Blood** **94**: 3960- 3962, 1999.
- 6 - BYINGTON R. Estudo de fatores prognósticos em pacientes portadores de leucemia mielóide crônica submetidos ao transplante de medula óssea no Centro de Transplantes de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer-CEMO/INCA. Dissertação de Mestrado, Instituto de Medicina Social da UERJ, 1999.
- 7-GAATWOHL A; HEAMANS J; GOLDMAN JM; ARCESE W; CARRERAS E; DEVEAGIE A; FRASSONI F; GAHRTON G; KOLB HJ; NIEDERWIESE D; RUUTU T; VERNANT JP; WITTE T & APPERLEY J. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Lancet** **352**:1087-1092, 1998.
- 8 - van RHEE F; SZYDLO AM; HERMANS J; DEVERGIE A; FRASSONI F; ARCESE W; de WITTE T; KOLB HJ; NIEDERCWISER D; JACOBSEN N; GAHRTHON G; BANDINI G; CARRERAS E; BACIGALUPO A; MICHALLET M; RUUTU T; REIFFERS J; GOLDMAN JM; APPERLEY J & GRATWOHL A. Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Bone Marrow Transplant** **20**: 553-560, 1997.
- 9-CLIFT RA; BUCKNER CD; APPELBAUM FR; BRYANT E; BEARMAN SC; PETERSON FB; FISCHER LD; ANASETTI C; BEATTY B; BESINGER WI; DONEY K; HILL RS; MCDONALD GB; MARTIN P; MEYERS J; SANDERS J; SINGER J; STEWART P; SULLIVAN KM; WITHERSPOON R; STORB R; HANSEN JA & THOMAS ED. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens. **Blood** **77**: 1660-1665, 1991.
- 10 - STORB R; PEPE M; ANASETTI C; APPELBAUM FR; BEATTY P; DONEY K; MARTIN P; STEWART P; SULLIVAN KM; WITHERSPOON R; BESINGER W; BUCKNER CD; CLIFT R; HANSEN J; LONGTON G; LOUGHRAN T; PETERSON FB; SINGER J; SANDERS J & THOMAS ED. What role for prednisone in prevention of acute graft-versus-host disease in patients undergoing marrow transplants? **Blood** **76**: 1037-1045, 1990.
- 11 - ROSS M; SCHMIDT GM; NILAND JC; AMYLOM MD; DAGIS AC; LONG GD; NADEMANEE AP; NEGRIN RS; O'DONNELL MR; PARKER PM; SMITH EP; SNYDER DS; STEIN AS; WONG RM; FORMAN SJ; BLUME KG & CHAO NJ. Cyclosporine, methotrexate, and prednisone compared with cyclosporine and prednisone for prevention of acute graft-vs.-host disease: effect on chronic graft-vs.-host disease and long-term survival. **Biol Blood Marrow Transplant** **5**: 285-291, 1999.
- 12- RINGDEN O; REMBERGER M; RUUTU T; NIKOSKELAINEN J; VOLIN L; VINDELOV I; PARKKALI T; LENNOFF S; SALLERFORS B; MELLANDER L & LJUNGMAN P; JACOBSEN N. Increased risk of chronic graft-versus-host disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. Nordic Bone Marrow Transplantation Group. **Blood** **93**: 2196-2201, 1999.
- 13- SLATTERY JT; CLIFT RA, BUCKNER CD; RADICH J; STORER B; BENSINGER WI; SOLL E; ANASETTI C; BOWDEN A; BRYANT E; CHAUNCEY T; DEEG HJ; DONEY KC; FLOWERS M; GOOLEY T; HANSEN JA; MARTIN PJ; MCDONALD GB; NASH R; PETERSDORF EW; SANDERS JE; SCHOCH G; STEWART P; STORB R; SULLIVAN KM; THOMAS ED; WITHERSPOON RP & APPELBAUM FR. Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: the influence of plasma busulfan levels on the outcome of transplantation. **Blood** **89**: 3055-3060, 1997.
- 14- CLIFT RA; BUCKNER CD; THOMAS ED; BRYANT E; ANASETTI C; BENSINGER WI; BOWDEN A; DEEG HJ; DONEY KC; FISHER LD; HANSEN JA; MARTIN P; MCDONALD GE; SANDERS JE; SCHOCH G; SINHER J; STORB A; SULLIVAN KM; WITHERSPOON RP & APPELBAUM FR. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. **Blood** **84**: 4368-4373, 1994.
- 15- DERDERIAN PM; KANTARJIAN HM; TALPAZ M; O'BRIEN S; CORKA; ESTEY E; PIERCE S & KEATING M. Chronic myelogenous leukemia in the lymphoid blastic phase: characteristics, treatment response, and prognosis. **Am J Med** **94**: 69-74, 1993.
- 16 - SAWYERS CL. Chronic myeloid leukemia. **N Engl J Med** **340**: 1330-1340, 1999.
- 17- KALHS P; SCHWARZINGER I; ANDERSON G; MORI M; CLIFT RA; STORB R; BUCKNER CD; APPELBAUM FR; HANSEN JA & SULLIVAN KM. A retrospective analysis of the long-term effect of splenectomy on late infections, graft-versus-host disease, relapse, and survival after allogeneic marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. **Blood** **86**:2028-2032, 1995.
- 18- GALE RP; HEHLMANN A; ZHANG MJ; HASFORFJ; GOLDMAN JM; HEIMPELH; HOCHLAUS A; KLEIN JP; KOLB HJ; McGLAVE PB; PASSWEG JA; ROWLINGS PA; SOBOCINSKI KA & HOROWITZ MM. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. **Blood** **91**: 1810-1819, 1998.

- 19- ITALIAN COOPERATIVE STUDY GROUP ON CML. Monitoring treatment and survival. **J Clin Oncol** (In press).
- 20 - SILVER RT; WOOLF SH; HEHLMANN R; APPELBAUN FR; ANDERSON J; BENNETT C; GOLDMAN JM; GUILHOT F; KANTARJIAN HM; LICHTIN AE; TALPAZ M & TURA S. An evidence-based analysis of the effect of busulfan, hydroxyurea, interferon, and allogeneic bone marrow transplantation in treating the chronic phase of chronic myeloid leukemia: developed for the American Society of Hematology. **Blood 94**: 1517-1536, 1999.
- 21 - RADICH JP; GEHLY G; GOOLEY T; BRYANT E; CLIFT RA; COLLINS S; EDMONDS S; KIRK J; LEE A; KESSLER P; SCHOCH G; BUCKNER CD; SULLIVAN KM; APPELBAUM FR & THOMAS ED. Polymerase chain reaction detection of the BCR ABL fusion transcript after allogeneic marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: results and implications in 346 patients. **Blood 85**: 2632-2638, 1995.
- 22 - HIGANO CS; CHIELENS D; RASKIND W; BRYANT E; FLOWERS MED; RADICH J; CLIFT R & APPELBAUM F. Use of alpha 2a-interferon to treat cytogenetic relapse of chronic myeloid leukemia after marrow transplantation. **Blood 90**:2549-2554, 1997.
- 23 - KOLB HJ; SCHATTENBERG A; GOLDMAN JM; HERTENSTEIN B; JACOBSEB N; ARCESE W; LJUNGMAN P; FERRANT A; VERDONCK L; NIEDERWIESER D; van RHEE F; MITTERMUELLER J; WITTE L; HOLLER E & ANSARI H. Graft versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions. In: EUROPEAN GROUP FOR BLOOD AND MARROW TRANSPLANTATION WORKING PARTY CHRONIC LEUKEMIA. Marrow grafted patients. **Blood 86**:2041-2050, 1995.
- 24- GIRALT S; HESTER J; HUH Y; HIRSCH-GINSBERG C; RONDON G; SEONG D; LEE M; GAJEWSKI J; van BESIEN K; KHOURI I; MEHRA R; PRZEPIORKA D; KORBLING M; TALPAZ M; KANTARJIAN H; FISCHER H; DEISSEROTH A & CHAMPLIN R. CD8-depleted donor lymphocyte infusion as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation. **Blood 86**: 4337-4343, 1995.
- 25 - McGLAVE PB; SHU XO; WEN W; ANASETTI C; NADEMANEE A; CHAMPLIN R; ANTIN JH; KERNAN NA; KING R & WEISDORF DJ. Unrelated donor marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: 9 years' experience of the national marrow donor program. **Blood 95**: 2219-2225, 2000.
- 26 - REISNER Y & MARTELLI MF. Transplantation tolerance induced by "mega dose" CD34+ cell transplants. **Exp Hematol 28**: 119-227, 2000.
- 27 - GLUCKMAN E; ROCHA V & CHASTANG CI. **Cord blood hematopoietic stem cells**: Biology and Transplantation Educational. Program Book, American Society of Hematology, Washington, D.C.,p 1-14, 1998.
- 28 - McGLAVE PB; DE FABRITIS P; DEISSEROTH A; GOLDMAN J; BARNETT M; REIFFERS J; SIMMONSSON B; CARELLA A & AEPPLI D. Autologous transplants for chronic myelogenous leukemia: results from eight transplant groups. **Lancet 343**: 1486-1488, 1994.
- 29 - CARELLA AM; LERMA E; CORSETTI MT; DEJANA A; BASTA P; VASSALLO F; ABATE M; SORACCO M; BENEVENUTO F; FIGARI O; PODESTÀ M; PIAGGIO G; FERRARA A; SESSAREGO M; PARODI C; PIZZUTI M; RUBAGOTTI A; OCCHINI D & FRASSONI F. Autografting with philadelphia chromosome-negative mobilized hematopoietic progenitor cells in chronic myelogenous leukemia. **Blood 93**:1534-1539, 1999.
- 30 - CARELLA AM; CHAMPLIN R; SLAVIN S; McSWEENEY P & STORB R. Mini-allografts: ongoing trials in humans. **Bone Marrow Transplant 25**: 345-350, 2000
- 31 - GOLDMAN JM. Tyrosine-kinase inhibition in treatment of chronic myeloid leukaemia. **Lancet 355**:1031-1032, 2000

Recebido para publicação em 13/06/2000

Aprovado para publicação em 11/07/2000