

## TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA EM LEUCEMIAS AGUDAS

*BONE MARROW TRANSPLANTATION FOR ACUTE LEUKEMIAS*

Daniel G. Tabak

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

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

TABAK DG. Transplante de medula óssea em leucemias agudas. **Medicina, Ribeirão Preto, 33:** 390-404, out./dez. 2000.

**RESUMO:** O transplante de medula óssea constitui terapêutica eficaz no tratamento da leucemia mielóide aguda. Embora utilizado, inicialmente, em pacientes em fases tardias da doença, os melhores resultados são documentados em pacientes submetidos ao procedimento enquanto em primeira remissão. Avanços no manuseio do paciente neutropênico permitem, hoje, a utilização, com maior segurança, de regimes quimioterápicos agressivos que resultam em uma sobrevida prolongada, semelhante àquela observada após regimes mieloablativos. Ainda existem dúvidas sobre quais os pacientes que deveriam ser submetidos às diferentes modalidades de intensificação. Os estudos citogenéticos e uma melhor definição das características biológicas de cada indivíduo permitirão uma melhor seleção de pacientes. O melhor controle da Doença do Enxerto-contra-Hospedeiro, o melhor manuseio das complicações infecciosas pós-transplante, a utilização de regimes de condicionamento menos agressivos e a maior disponibilidade de doadores não aparentados permite antever uma maior aplicabilidade do transplante de medula óssea alogênico no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda, inclusive em pacientes mais idosos. O papel do transplante autólogo precisa ser melhor definido.

Por outro lado, o transplante de medula óssea em leucemia linfoblástica aguda constitui uma estratégia polêmica. Em adultos, os resultados do tratamento convencional são, de um modo geral, inferiores àqueles obtidos na infância. Os estudos comparativos entre as duas modalidades de tratamento não demonstram uma superioridade clara para os pacientes transplantados em primeira remissão. As alterações citogenéticas são úteis na definição de grupos prognósticos, porém outros fatores biológicos precisam ser definidos para uma melhor seleção de pacientes. Em fases mais avançadas, o transplante alogênico constitui a única alternativa terapêutica com potencial curativo. Entretanto, as recidivas permanecem como a principal limitação para tal estratégia de tratamento. Os resultados com o transplante autólogo são controversos e o uso de doadores não aparentados vem adquirindo importância crescente devido à maior facilidade na identificação de doadores. Na infância, os excelentes resultados obtidos com a quimioterapia tradicional determinam uma seleção rigorosa de pacientes de altíssimo risco que poderiam se beneficiar do transplante. Entretanto, esses grupos de pacientes precisam ser melhor definidos.

**UNITERMOS:** Transplante de Medula Óssea. Leucemia Mielóide Aguda.

## 1. TMO EM LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA (LMA)

O transplante de medula óssea (TMO) vem sendo utilizado no tratamento da Leucemia Mielóide Aguda (LMA) há mais de 15 anos. Thomas et al. descreveram 100 pacientes com leucemia aguda que falharam no tratamento inicial e se encontravam em vários estádios de sua evolução. O relato incluía 54 pacientes com LMA. Seis pacientes permanecem livres de doença por um período de acompanhamento superior a 11 anos<sup>(1)</sup>.

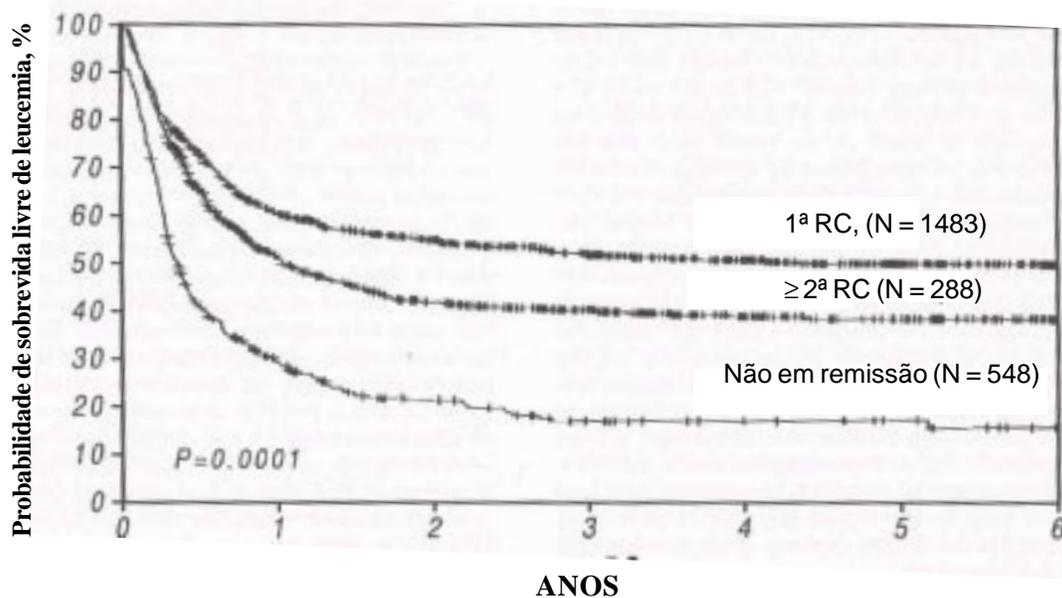
O melhor manuseio das complicações permitiu a utilização progressiva do TMO em estádios iniciais da doença. Avanços ocorreram em múltiplos aspectos no cuidado do paciente transplantado. Estes incluem o uso de irradiação corporal fracionada, como uma alternativa a uma única fração, agentes mais eficazes na profilaxia da doença do enxerto-contra-hospedeiro (DECH) e terapia eficaz para reativação de infecções pelo CMV, determinando uma redução na mortalidade associada ao TMO<sup>(2)</sup>.

### 1.1. Transplante alogênico de medula óssea em LMA em primeira remissão

Cerca de 70% dos pacientes adultos com LMA entram em remissão completa após a quimioterapia

convencional, utilizando citarabina e um antracíclico. Entretanto, apenas 20-30% apresentam uma remissão duradoura com a consolidação convencional. Um estudo do CALGB<sup>(3)</sup>, um grupo cooperativo norte-americano, demonstrou uma sobrevida superior em pacientes adultos, com idade inferior a 60 anos, que receberam consolidação com vários ciclos de citarabina, porém estes dados ainda não foram reproduzidos. Mais recentemente, foi descrita uma resposta mais favorável em pacientes que apresentavam a translocação (8;21) ao diagnóstico<sup>(4)</sup>.

Vários estudos se sucederam com o objetivo de avaliar a eficácia do TMO como terapia de consolidação na LMA em primeira remissão. A sobrevida livre de doença, em vários estudos, variou entre 40 e 60%, com taxas de recaída na ordem de 20% (Figura 1)<sup>(5)</sup>. Resultados semelhantes também foram observados no Brasil (Figura 2)<sup>(6)</sup>. A DECH continua afetando significativamente a sobrevida. Foram realizadas várias tentativas no sentido de modificar o equilíbrio DECH x recidiva, pois uma redução na taxa de DECH, frequentemente, resulta em um aumento da taxa de recaídas. Este fenômeno pode ser observado com a associação de ciclosporina e metotrexate e com a depleção de células T do enxerto. As duas estratégias diminuem a incidência de DECH e estão associadas com uma maior incidência de recidivas pós transplante. Mais



**Figura 1:** Transplante de Medula Óssea, em leucemia mielóide aguda. Resultados do Registro Internacional de TMO (IBMTR). RC: remissão completa. Ref. 5.

recentemente, métodos seletivos de depleção T vêm sendo testados no sentido de preservar o efeito “graft-versus-leukemia”, reduzindo as complicações associadas à DECH. Os estudos ainda são limitados e a análise prospectiva é necessária no sentido de verificar o impacto sobre a sobrevida global<sup>(7)</sup>.

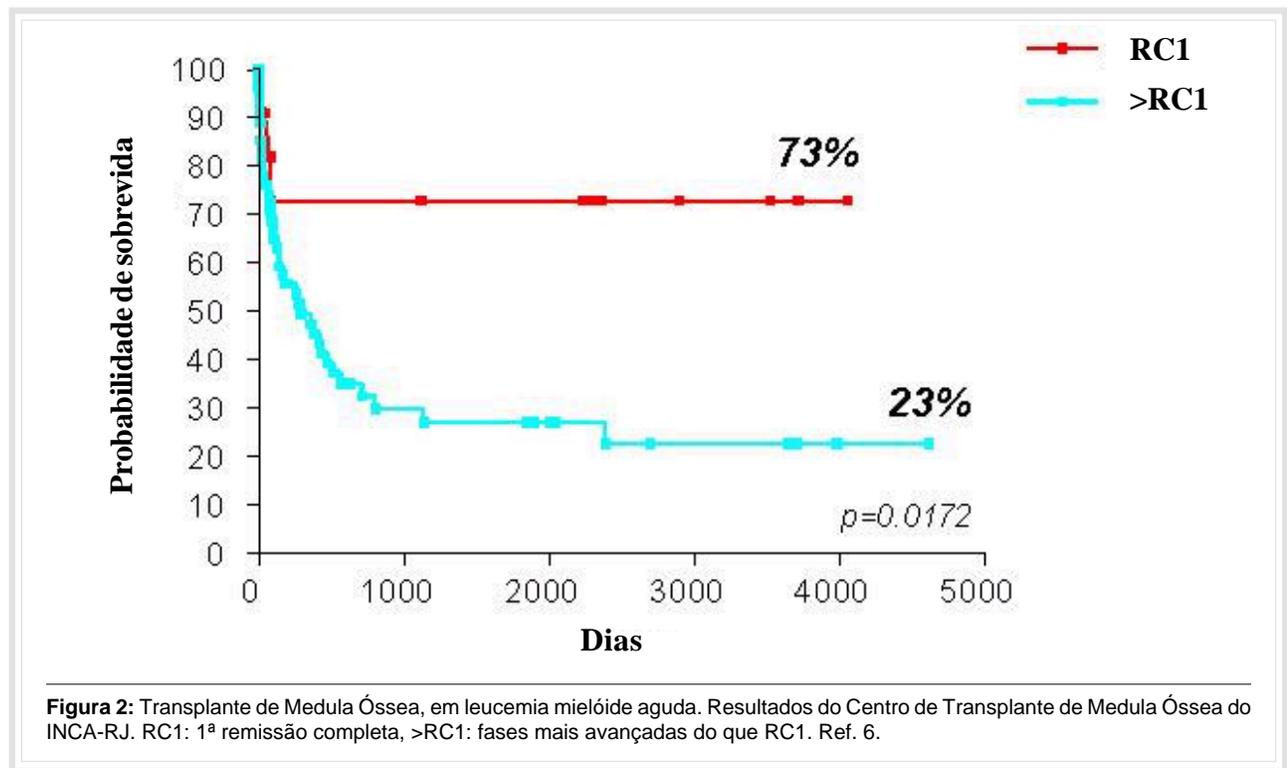
O mesmo efeito pode ser demonstrado em um estudo publicado recentemente, no qual doses reduzidas de ciclosporina foram comparadas com o tratamento convencional na profilaxia da DECH em crianças submetidas a TMO para tratamento de leucemia aguda. Apesar de incluir um pequeno número de pacientes, o estudo prospectivo demonstrou uma menor taxa de recidiva nos pacientes que receberam a dose reduzida de CSA. Entretanto, foi também observada uma maior incidência de DECH aguda grau II-IV, nas primeiras três semanas após o transplante<sup>(8)</sup>.

Vários regimes preparatórios vêm sendo utilizados para o tratamento desses pacientes. A maioria dos estudos foi incapaz de demonstrar a superioridade de qualquer um deles. Entretanto, Blaise et al.<sup>(9)</sup> publicaram um estudo prospectivo, comparando a associação de bussulfan e ciclofosfamida (BUCY) com a irradiação corporal total em 101 pacientes. Foi observada uma maior taxa de recidiva nos pacientes que receberam BUCY, resultados que refletem uma menor sobrevida livre de eventos, avaliada em quatro anos.

Estes dados são contrários a estudos retrospectivos anteriores e podem estar relacionados a uma menor absorção intestinal do bussulfan. Ainda com o objetivo de reduzir as taxas de recidiva, pesquisadores, em Seattle<sup>(10)</sup>, compararam dois regimes, utilizando doses diferentes de irradiação corporal total. Pacientes que receberam uma dose total de 15,75 Gy apresentaram uma menor taxa de recidiva do que aqueles que receberam 12.0 Gy. Este fenômeno não resultou em uma melhor sobrevida, pois o regime mais intenso também foi associado com uma maior toxicidade.

Alterações citogenéticas constituem um importante fator prognóstico na leucemia mieloide aguda. Algumas anomalias estão associadas com uma evolução mais favorável, incluindo t(8;21), t(15;17) e inv16. Alguns estudos descrevem uma sobrevida livre de recidivas em até 84% destes pacientes, tratados com altas doses de ARA-C. O mesmo fenômeno pode ser observado em pacientes submetidos ao transplante alogênico. Pacientes com um cariótipo normal ou ausência do cromossoma Y apresentam um prognóstico intermediário. Todas as demais anomalias citogenéticas determinam uma evolução menos positiva<sup>(11)</sup>.

Desta forma, os resultados do transplante dependem do equilíbrio entre fatores definidos antes da infusão das células doadoras, como o estágio e a biologia da doença e a idade do paciente. Fatores de



comorbidade, associados ao regime de condicionamento e condições que influenciam o curso pós TMO, como a ocorrência de DECH e de infecções bacterianas, fúngicas e virais, também exercem um papel crítico.

### 1.1.1. Qual o momento ideal para a utilização do transplante alogênico em LMA?

Embora as taxas de recidivas sejam menores quando o transplante é realizado em primeira remissão, esta estratégia acaba expondo 20 a 40% de pacientes já curados pela quimioterapia à toxicidade do TMO. Como o transplante também constitui uma terapia eficaz em pacientes que recidivam, uma alternativa consiste em retardar o transplante até que seja observada uma recaída. Numa análise retrospectiva, conduzida pelo IBMTR (Registro Internacional de TMO), os resultados do transplante alogênico, em pacientes adultos com idade inferior a 50 anos, com o diagnóstico de LMA em segunda remissão, foi comparado com os resultados de quimioterapia. Para pacientes com idade inferior a 30 anos e com uma duração de primeira remissão superior a 1 ano, os resultados com o TMO alogênico são claramente superiores em termos de sobrevida livre de eventos em três anos (41% x 17%). Para pacientes com idade superior a 30 anos e com uma duração de remissão inferior a um ano, os resultados foram superiores, porém menos significativos (18% x 7%)<sup>(12)</sup>.

Para os pacientes não transplantados em primeira remissão e que apresentam uma recidiva, existem dúvidas sobre a necessidade de quimioterapia pré-TMO com o objetivo de induzir uma segunda remissão. Resultados iniciais sugerem que os resultados obtidos para pacientes em primeira recidiva não são inferiores àqueles obtidos em segunda remissão<sup>(13)</sup>. Tal abordagem, entretanto, necessita de que o paciente seja rapidamente encaminhado ao centro de transplante, minimizando as complicações infecciosas, frequentemente associadas a uma reindução.

O transplante alogênico também pode ser considerado para aqueles pacientes que apresentam falha na indução de remissão. Estudos recentes confirmam que cerca de 20% destes pacientes podem ser resgatados com esta estratégia terapêutica<sup>(14)</sup>.

## 1.2. Transplante Autólogo de Medula Óssea em LMA

Para pacientes que não possuem um doador compatível, o transplante autólogo de células hematopóéticas constitui uma alternativa terapêutica. Os pri-

meiros estudos não randomizados começaram a surgir em 1980, com a idéia de que o tratamento mieloablativo poderia ser utilizado de forma segura em pacientes com idade de até 60 anos, conforme a experiência nos transplantes singênicos<sup>(2)</sup>. Esta estratégia poderia ser oferecida para um grande número de pacientes que entrasse em remissão. Apesar da preocupação com a reinfusão de células neoplásicas, modelos matemáticos, na época, sugeriam um significado menor para este problema. Estudos mais recentes, utilizando a marcação genética de células do enxerto, entretanto, demonstram a importância de células residuais como fonte de recidivas. Este fenômeno mostrou-se importante mesmo quando estudos moleculares eram incapazes de caracterizar a presença de doença neoplásica residual<sup>(15)</sup>. Existem dúvidas se a utilização de precursores hematopoéticos de sangue periférico, como fonte de células-tronco estaria associada a uma menor taxa de recidivas<sup>(16)</sup>.

### 1.2.1. TMO Autólogo em LMA – Estudos não randomizados em primeira remissão

Vários grupos relataram séries de pacientes submetidos a transplante de medula óssea como consolidação da primeira remissão. Estes pacientes receberam vários regimes quimioterápicos e diferentes regimes de condicionamento. Os resultados, entretanto, foram muito semelhantes, com uma sobrevida livre de doença de 45 a 50%, em cinco anos. A mortalidade associada ao procedimento foi baixa, com uma frequência pequena de doença associada à reativação do CMV. Um aspecto comum é a lenta recuperação plaquetária, correlacionada, habitualmente, com os índices hematológicos por ocasião da coleta de células<sup>(17)</sup>.

As recidivas em autotransplantes ocorrem mais frequentemente nos primeiros 18 meses pós TMO. A análise do Registro Europeu demonstrou que o tempo de remissão pré-TMO apresentava boa correlação com o risco de recidiva após o procedimento. Duas condições podem ser reconhecidas: 1) quanto maior o tempo em remissão, menor o risco de uma recidiva; 2) os resultados podem ser otimizados, se o transplante for precedido por terapia de consolidação, determinando uma citorredução máxima “*in vivo*”<sup>(18)</sup>.

### 1.2.2. TMO Autólogo em LMA – Estudos em segunda remissão

Cerca de 50% dos pacientes, submetidos a um transplante autólogo em segunda remissão, podem ser curados. Foi neste contexto que o tratamento, “*in*

*vitro*”, de medula óssea com derivados de ciclofosfamida foi concebido<sup>(17)</sup>, entretanto, o valor deste tratamento ainda não pode ser confirmado em estudos prospectivos. Os principais fatores associados com a durabilidade das respostas parecem ser a idade do paciente, a duração da primeira remissão e o cariótipo.

Qual a conduta no paciente cuja medula óssea já foi criopreservada e apresenta uma recidiva? Cerca de 50% destes pacientes não atingem uma nova remissão e, mesmo quando ela ocorre, em um número significativo de pacientes, o TMO torna-se contra-indicado devido às complicações potenciais do tratamento quimioterápico. Quando a recidiva ocorre tardiamente, em paciente jovem que apresenta um cariótipo favorável, há uma grande probabilidade desse paciente entrar em remissão. Nas recidivas precoces, os resultados, geralmente, são desastrosos com o tratamento quimioterápico convencional. Alguns estudos sugerem, entretanto, que a sobrevida após um autotransplante pode atingir 20% em quatro anos, em um grupo selecionado de pacientes<sup>(18)</sup>.

### 1.2.3. Tratamento “*in vitro*” da medula óssea – É necessário?

Apesar de antigo, o debate continua sobre a necessidade do tratamento “*in vitro*” da medula óssea e como medir os benefícios associados a ele<sup>(18)</sup>. A análise do Registro Europeu demonstrou uma redução de risco de recidiva em pacientes submetidos a irradiação corporal total e que receberam medula óssea tratada. Dois subgrupos parecem ser preferencialmente beneficiados: os pacientes com os quais a documentação de remissão ocorre após 40 dias e aqueles, nos quais, o transplante é realizado precocemente (<6 meses). Nestes grupos, a taxa de recidiva foi reduzida de 58 para 37%, que é inferior àquela observada em transplantes singênicos, sugerindo um efeito imunológico adicional pela manipulação “*in vitro*”. Existem evidências preliminares de que a atividade “natural-killer” possa ser amplificada no período pós-transplante, em pacientes que recebem medula óssea tratada “*in vitro*”<sup>(18,19)</sup>.

### 1.2.4. Quando deve ser realizado o autotransplante em LMA?

Existem autores que recomendam a sua utilização em primeira remissão, após uma consolidação intensiva, com o objetivo de reduzir “*in vivo*” a massa tumoral. Alternativamente, o auto-enxerto poderia ser reservado para pacientes que falharam ao tratamento

inicial. Neste caso, células tronco colhidas na primeira remissão seriam utilizadas em caso de o transplante ser realizado em recidiva ou em segunda remissão.

Devido à seleção de pacientes, seria muito difícil concluir qual o papel real do transplante autólogo no tratamento de pacientes portadores de LMA. O tempo de realização do autotransplante constitui um aspecto de muita importância, pois pacientes em remissão por quatro a seis meses apresentam 30 – 40% de possibilidades de permanecer em remissão por um período de cinco anos, sem qualquer outro tratamento adicional<sup>(20)</sup>.

### 1.3. Estudos prospectivos em LMA: Transplante alogênico x Transplante autólogo x Quimioterapia intensiva

Considerando a evidência de que a terapêutica de intensificação pós-indução de remissão contribui para uma maior sobrevida livre de recidiva em pacientes em primeira remissão, bem como o benefício potencial do efeito enxerto-*contra-leucemia*, associado ao transplante alogênico, vários estudos procuraram comparar os benefícios da consolidação com doses elevadas de citarabina<sup>(21)</sup>, do transplante autólogo de medula óssea ou de células tronco periférico e do transplante alogênico de medula óssea. Como descrito anteriormente, o autotransplante permite o escalonamento de doses, mas não apresenta o efeito enxerto-*contra-leucemia*, associado com o transplante alogênico, e apresenta a complicação potencial da reinfusão de células leucêmicas ocultas. O transplante alogênico oferece o melhor potencial antileucêmico, mas é associado com o maior risco de mortalidade.

Vários estudos foram realizados nos quais os pacientes jovens com um doador HLA-idêntico são encaminhados para o transplante alogênico, enquanto os demais pacientes são randomizados para o autotransplante ou quimioterapia de consolidação. Zittoun et al. conduziram o primeiro estudo através de uma colaboração entre EORTC e o GIMEMA<sup>(21a)</sup>. Eles analisaram 168 pacientes em primeira remissão, submetidos a transplante alogênico e randomizaram 126 pacientes a um segundo ciclo de consolidação com 16 g/m<sup>2</sup> de citarabina e daunorubicina e 128 pacientes ao transplante autólogo, condicionados com ciclofosfamida e irradiação corporal total. Apenas 54% dos pacientes encaminhados para o transplante autólogo realmente receberam o tratamento. A análise de sobrevida livre de doença em quatro anos por “intenção de tratar” revelou resultados semelhantes para o

transplante autólogo (50%) e alogênico (55%). A sobrevida global nos três grupos foi semelhante (59%: alogênico; 56%: autólogo; e 46% quimioterapia). Embora as recidivas ocorressem com maior frequência pós transplante autólogo, a mortalidade foi mais frequentemente associada ao transplante alogênico.

No estudo conduzido pelo ECOG/SWOG/CALGB, embora o regime de consolidação fosse distinto, os resultados foram semelhantes. Foi observada uma discreta superioridade na sobrevida livre de doença em quatro anos para os pacientes encaminhados para o transplante alogênico, quando comparada ao autotransplante ou à quimioterapia convencional, porém, sem significância estatística (43% x 34% x 34%). O estudo realizado por Harousseau et al., para o GOELAM, mostrou os mesmos resultados<sup>(2)</sup>. O ensaio clínico realizado pelo MRC e publicado por Burnett et al.<sup>(21b)</sup> incluiu quase 2000 pacientes e, após uma consolidação intensiva, os pacientes não encaminhados para o autotransplante permaneceram apenas em observação. Neste estudo, o transplante autólogo reduziu significativamente o risco de recidivas com um efeito demonstrável na sobrevida global e sobrevida livre de eventos em sete anos (57% x 45%). Este estudo sugere que o efeito do autotransplante pode estar condicionado a uma consolidação intensiva anterior. O mesmo fenômeno, entretanto, não foi documentado em crianças.

A análise por intenção de tratar, cujo significado para um paciente individual é passível de críticas<sup>(22)</sup>, tem a sua interpretação prejudicada, quando um grande número de pacientes deixa de receber o tratamento proposto.

Apesar de a mortalidade associada ao TMO alogênico ser maior, a expectativa é de que ela seja reduzida nos estudos subsequentes devido a um melhor controle de complicações associadas à DECH e ao CMV.

#### 1.4. Transplantes não aparentados em LMA

Cerca de 2/3 dos pacientes candidatos ao TMO alogênico não possuem um doador HLA idêntico. Apesar de existirem outras alternativas, como o autotransplante e a quimioterapia intensiva, para a maioria dos pacientes com doença resistente, estas não representam uma solução curativa.

Os resultados iniciais com doadores não aparentados em LMA foram promissores, porém com resultados inferiores àqueles observados com doadores HLA-idênticos. Uma análise recente de 570 pacientes avaliados pelo NMDP (Programa Nacional de

Doadores dos EUA) demonstrou um possível resgate para cerca de 10% dos pacientes em fases avançadas da doença. Os resultados mais favoráveis em primeira e segunda remissões indicam que a busca de um doador não aparentado deve ser considerada precocemente, quando um doador familiar não for identificado na avaliação inicial de tais pacientes<sup>(23)</sup>.

#### 1.5. Recidivas Pós-Transplante Alogênico

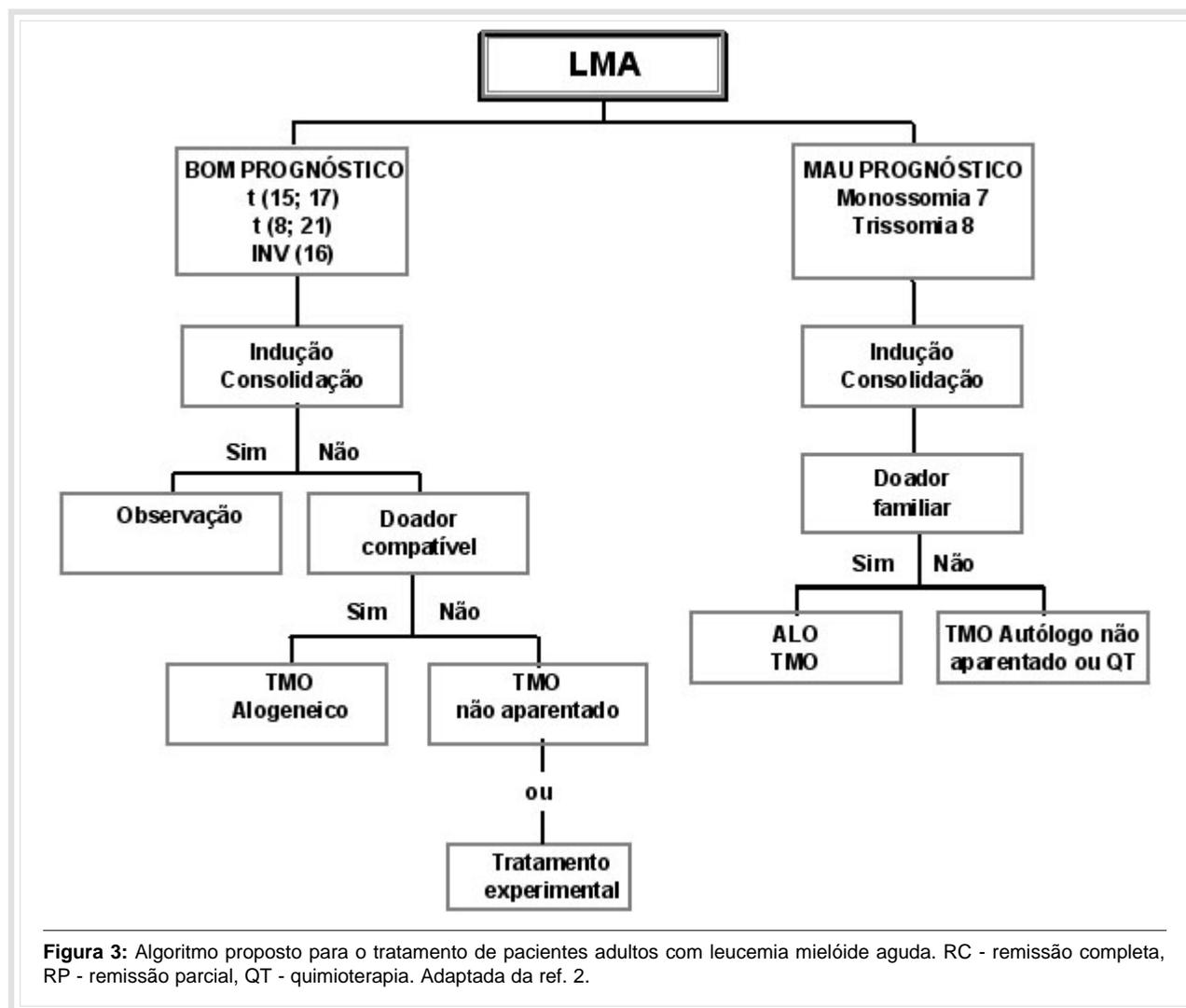
As recidivas permanecem como um importante obstáculo ao sucesso do TMO e cerca de 50% dos pacientes com doença avançada demonstram doença recorrente. As respostas à quimioterapia, nos primeiros 100 dias, são limitadas, com cerca de 40% de óbitos após o transplante. Pacientes que apresentam uma recidiva após o primeiro ano de TMO apresentam uma evolução mais favorável. Alguns pacientes que entram em remissão com o tratamento quimioterápico podem ser submetidos a um segundo transplante e cerca de 30% podem apresentar uma sobrevida prolongada<sup>(24)</sup>.

Embora os resultados mais favoráveis com infusão de linfócitos do doador, como tentativa de induzir remissão, tenham sido descritos na LMC, o mesmo efeito também pode ser observado em pacientes portadores de LMA, que apresentam uma recidiva pós TMO<sup>(25)</sup>. Apesar das complicações frequentes, como a DECH e pancitopenia, cerca de 20% dos pacientes apresentam respostas favoráveis com eliminação do clone leucêmico.

Os estudos com infusão de linfócitos demonstram a importância do efeito imunológico na capacidade do TMO em curar leucemias. Esta estratégia modificou a abordagem dos regimes de condicionamento que hoje começam a ser considerados como uma plataforma para se desenvolver tolerância às células do doador, responsáveis, em última análise, pela eliminação do clone leucêmico. Os chamados “mini-transplantes” ou regimes de condicionamento não-mieloablativos, constituem uma alternativa para pacientes mais idosos e que precisam ser submetidos a um transplante alogênico<sup>(26)</sup>. Tal abordagem ainda deve ser considerada como um tratamento experimental.

#### 1.6. Conclusão

Todos os pacientes com o diagnóstico de leucemia mielóide aguda devem ser submetidos à tipagem HLA. A abordagem inicial depende de avaliação citogenética, disponibilidade de um doador HLA idêntico e resposta à quimioterapia inicial. O tratamento pode ser orientado conforme o algoritmo mostrado na Figura 3<sup>(2)</sup>.



## 2. TMO EM LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

A Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) corresponde a 20% das leucemias em adultos, nos EUA, anualmente. O sucesso do tratamento de pacientes pediátricos estimulou o desenvolvimento de programas intensos de tratamento para pacientes adultos. Embora a remissão completa possa ser obtida em 80-90% dos pacientes com idade inferior a 60 anos, os resultados, a longo prazo, não são tão promissores quanto aqueles observados em crianças. O transplante alogênico pode determinar uma sobrevida livre de doença prolongada, em pacientes tratados em primeira remissão, entretanto, o papel definitivo desta estratégia terapêutica precisa ser melhor definido<sup>(27)</sup>.

### 2.1. Prognóstico da LLA em adultos

A alteração citogenética mais freqüente na LLA em adultos é a translocação (9;22), identificada em 30% dos pacientes e associada com uma evolução menos favorável. Outros fatores incluem (1) idade > 60 anos; (2) leucometria inicial > 30.000/mm<sup>3</sup>; (3) fenótipo não T; (4) ausência de massa mediastinal; (5) t(4;11); (6) respondedores lentos (> 4 semanas para indução de remissão); e (7) comprometimento do estado geral. Nenhum paciente que demonstra mais de quatro fatores adversos encontra-se vivo ao final de três anos<sup>(28)</sup>.

### 2.2. Transplante alogênico em LLA

Em 1959, foi publicado o primeiro relato de uma criança que apresentava LLA, em recidiva, que rece-

beu medula óssea de um gêmeo idêntico. Em 1977, Thomas et al.<sup>(1)</sup>, relataram 100 pacientes com leucemia avançada, tratados com irradiação corporal total: 6/46 com LLA obtiveram remissão que perdurou por mais de cinco anos. Dois pacientes permanecem vivos mais de 20 anos após o transplante. Embora a maioria das recidivas ocorra nos primeiros cinco anos, mortes tardias foram observadas, secundárias à hepatite e doença enxerto-contra-hospedeiro (DECH). O mesmo grupo relatou uma menor incidência de recidivas, quando os pacientes eram transplantados em segunda remissão.

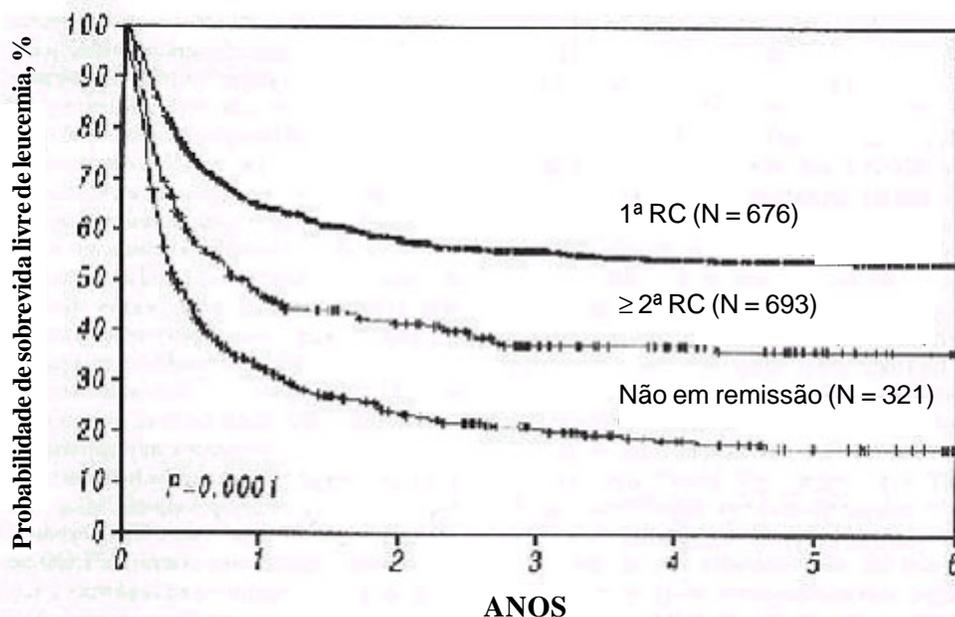
### 2.2.1. Transplante além da primeira remissão

Atualmente, quando um paciente apresenta uma recidiva, as possibilidades de atingir uma segunda remissão são menores do que aquelas observadas nos anos 80. Geralmente, este período de remissão é inferior a seis meses e a quase totalidade dos pacientes falece com a doença primária. Também no adulto, exceto para aqueles pacientes que apresentam recidivas tardias após a interrupção do tratamento quimioterápico, o transplante alogênico, utilizando um doador familiar HLA-idêntico constitui a única possibilidade para uma sobrevida prolongada livre de recidivas.

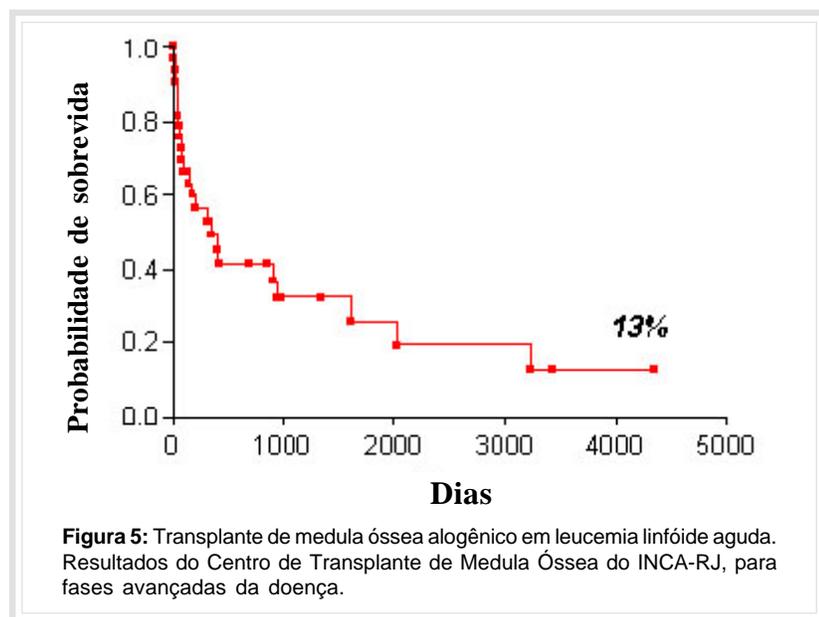
A maioria dos estudos sobre o uso de TMO alogênico para o tratamento de LLA, em segunda remissão ou em recidiva, inclui adultos e crianças. A irradiação corporal total fracionada, combinada à ciclofosfamida, constitui o regime de condicionamento mais frequentemente utilizado, porém, resultados favoráveis foram relatados também com doses elevadas de etoposide<sup>(29)</sup>. Para pacientes em segunda remissão, as taxas de recidiva após o transplante variam de 12 a 62% e a sobrevida livre de eventos em cinco anos situa-se entre 10 e 63% (Figura 4)<sup>(5)</sup>. Os resultados são inferiores para estádios mais avançados, com uma sobrevida de 30% em cinco anos para pacientes em terceira remissão, que apresentam uma incidência de recidiva de até 73%. Nossos resultados, aqui no Brasil, refletem as mesmas dificuldades, quando pacientes em estádios avançados são submetidos ao transplante alogênico (Figura 5).

Embora os resultados sejam limitados, são superiores a qualquer outra forma de tratamento disponível. Portanto, para adultos com LLA, que possuem um doador HLA-idêntico, não existem motivos óbvios para retardar o transplante, quando ocorre uma recidiva.

A reindução deve ser tentada. Esta estratégia pode, teoricamente, reduzir o risco das recidivas pós-



**Figura 4:** Transplante de Medula Óssea, em leucemia linfóide aguda entre 1987 e 1994. Resultados do Registro Internacional de TMO (IBMTR) Ref. 5.



transplante porém, pode resultar em um aumento de morbidade devido à ocorrência de complicações infecciosas. Desta forma, recidivas precoces, em vigência de quimioterapia, indicam a realização imediata do transplante. Recidivas tardias, durante a manutenção ou após o término da QT, podem ser beneficiadas por um período de reindução, na tentativa de melhorar os resultados do TMO.

### 2.2.2. Transplante alogênico em primeira remissão

Quais os pacientes que podem ser beneficiados com o transplante alogênico em primeira remissão? Resultados de estudos de fase II sugerem que pacientes que apresentam sinais de mau prognóstico (leucometria inicial  $> 25.000/\text{mm}^3$ ;  $t(9;22)$ ;  $t(4;11)$ ; idade  $> 30$  anos; doença extramedular ao diagnóstico e tempo para remissão  $> 4$  semanas) apresentam uma sobrevida livre de recidivas variável entre 54 e 63%<sup>(30)</sup>. Utilizando irradiação corporal total e altas doses de etoposide, Chao et al.<sup>(31)</sup> relatam, neste grupo de pacientes, uma taxa de recidiva de apenas 10% com um período de seguimento mediano de 10 meses e uma sobrevida, projetada em quatro anos, de 61%.

Entretanto, dois estudos retrospectivos não conseguiram demonstrar a superioridade do TMO, quando comparada à quimioterapia convencional, neste grupo de pacientes. Mais recentemente, um estudo prospectivo francês, com 284 pacientes, confirmou os resultados semelhantes entre o transplante alogênico, a quimioterapia e o transplante autólogo para o grupo

como um todo<sup>(32)</sup>. Entretanto, para o grupo que apresentava os indicadores de mau prognóstico, a sobrevida em cinco anos com o TMO alogênico foi de 44% e de apenas 20% nos dois outros braços do estudo. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) recomenda que o transplante alogênico seja realizado em pacientes portadores de LLA em 1ª recidiva ou em primeira ou segunda remissão quando apresentam o cromossomo Ph1 (vide capítulo III deste Simpósio e ref 33).

### 2.2.3. TMO alogênico na falha de indução

A falha primária de indução ocorre em 5-10% de pacientes com

LLA. Geralmente, os regimes de segunda e terceira linhas são limitados e poucos pacientes atingem uma remissão prolongada. Embora estudos de Stanford e de City of Hope indiquem a probabilidade de sobrevida prolongada para cerca de 30% destes pacientes<sup>(34)</sup>, os dados do registro australiano sugerem que a estratégia deva ser adotada com cautela. O grupo analisou, recentemente, fatores que influenciam a evolução do transplante alogênico em pacientes com leucemia refratária ou em recidiva. Para os 23 pacientes que apresentaram LLA em falha de indução, a sobrevida, em cinco anos foi inferior a 10%. Os autores questionam se a morbidade e os custos associados com o transplante convencional são realmente justificados neste cenário<sup>(14)</sup>.

### 2.3. Manuseio do sistema nervoso central

Pacientes que apresentam uma recidiva no SNC apresentam um prognóstico reservado. Esse fenômeno antecede a ocorrência de doença sistêmica e determina o re-tratamento global do indivíduo. Devido à agressividade dos programas atuais de tratamento, muitos pacientes são encaminhados para o TMO. Pacientes que apresentam doença refratária, no SNC, devem ser encaminhados para programas experimentais de tratamento, uma vez que os resultados dos transplantes convencionais é extremamente pobre. Pacientes em remissão devem receber quimioterapia intratecal nos primeiros 100 dias após o transplante. Irradiação craniana pode não ser necessária para os pacientes que serão transplantados, principalmente

quando o regime de condicionamento inclui a radioterapia corporal total. O uso de metotrexate intratecal pode determinar o aparecimento de leucoencefalopatia em pacientes irradiados<sup>(27)</sup>. Apesar de os regimes de condicionamento incluírem, preferencialmente, a radioterapia de corpo total, o uso de bussulfan resulta em níveis liquóricos semelhantes àqueles observados no plasma. Estudos recentes, entretanto, descrevem resultados inferiores, em crianças com LLA, que receberam altas doses de bussulfan como regime preparatório, quando comparadas àquelas que receberam irradiação corporal total.<sup>(35)</sup>

#### 2.4. Recidiva após o transplante

Quando ocorre uma recidiva após o TMO, o prognóstico é sombrio. A manipulação do efeito “enxerto x leucemia” é freqüentemente utilizada, porém os resultados são inferiores àqueles obtidos em LMA ou LMC. O efeito limitado da infusão de linfócitos no tratamento das recidivas pós TMO, em LLA, pode corresponder a diferenças na freqüência de precursores de linfócitos T reativos com antígenos menores de histocompatibilidade, presentes nas células infundidas, diferenças na sensibilidade das células leucêmicas ao ataque imunológico ou na forma como as células leucêmicas se desenvolvem após o transplante<sup>(25)</sup>.

#### 2.5. Doença residual mínima: avaliação pré e pós TMO

Vários estudos demonstram que a presença de doença residual, utilizando rearranjos de imunoglobulinas ou do receptor de células T, quando identificados em pacientes durante a remissão, caracteriza um risco elevado de recidiva. O fenômeno, bem documentado em crianças, foi relatado, também, em um pequeno número de pacientes com idade entre 14 e 74 anos. Portanto, a quantificação de doença residual pode emergir como um outro fator prognóstico, na identificação de pacientes, nos quais o transplante em “primeira remissão” deva ser considerado<sup>(36)</sup>.

Em pacientes portadores de LLA com cromossomo Ph1+, existem diferenças fundamentais entre aqueles que expressam as variantes p190 ou p210 do gene híbrido BCR-ABL. Pacientes que apresentam a proteína p190 representam um risco elevado de recidiva (88%), quando comparados àqueles que apresentam a variante p210 (12%) no período pós-transplante. Desta forma, a detecção de doença residual pós transplante pode identificar pacientes com maior ou menor risco de recidiva<sup>(37)</sup>.

## 2.6. Transplante alogênico em crianças

A leucemia linfoblástica, na infância, constitui uma entidade heterogênea, com várias anormalidades genéticas e moleculares distintas bem caracterizadas e com evoluções também variáveis. Atualmente, mais de 70% desses pacientes são curados com a quimioterapia convencional e o transplante de células hematopoéticas, geralmente, é recomendado para as falhas terapêuticas.

A resposta à quimioterapia é determinada pelo genótipo das células leucêmicas. O fenômeno está associado ao rearranjo estrutural mais freqüente na leucemia linfóide da infância – a translocação t(12;21), que confere uma excelente resposta à quimioterapia convencional. Já a presença dos genes BCR-ABL e MLL-AF4, associados respectivamente às translocações t(9;22) e t(4;11), determina uma resposta terapêutica limitada. Entretanto, mesmo em tais grupos, os resultados não são homogêneos: pacientes que apresentam cromossomo Ph1+ e uma leucometria inicial, inferior a  $25 \times 10^9/L$ , apresentam uma sobrevida, em quatro anos, de 73%<sup>(38)</sup>.

#### 2.6.1. Transplante de medula óssea alogênico, em primeira remissão, na LLA da infância

Cerca de 10% das crianças com LLA preenchem os critérios de risco elevado, seja pela análise citogenética, resposta limitada ao uso de corticosteróides na indução da remissão, retardo na indução da remissão, idade na apresentação ou leucometria na apresentação inicial. Para esses pacientes, o transplante de medula óssea pode ser considerado, apesar de limitado pela disponibilidade de um doador compatível, familiar ou não aparentado<sup>(39)</sup>. A maioria dos relatos sobre TMO em primeira remissão, em LLA, envolve um pequeno número de pacientes, não inclui um grupo-controle e não avalia o fator de seleção de pacientes por ocasião do transplante. O estudo do MRC-UKALL X, no Reino Unido, permitiu que crianças com leucometria inicial superior a  $100 \times 10^9/L$  e um doador HLA-idêntico fossem submetidas ao TMO<sup>(40)</sup>. No estudo prospectivo, o grupo submetido ao transplante apresentou um menor risco de recidivas. Entretanto, o fenômeno não foi associado a uma maior sobrevida, devido à toxicidade associada ao procedimento. A sobrevida livre de eventos, no grupo transplantado, foi de 47%, e de 39% no grupo submetido à quimioterapia, uma diferença sem significância estatística. Desta forma, o transplante de medula óssea alogênico deve

ser limitado a um pequeno grupo selecionado de pacientes. A colaboração internacional é fundamental para a análise conjunta e melhor caracterização do papel do TMO no tratamento de tais pacientes.

### 2.7. Transplante de medula em fases mais avançadas

Embora o tratamento inicial quimioterápico tenha melhorado substancialmente o resultado do tratamento de muitos pacientes, após a ocorrência de uma recidiva, o prognóstico é ainda sombrio para a maioria dos pacientes.

Os principais fatores que influenciam a duração da segunda remissão são a duração da primeira remissão e o sítio da recidiva. A análise dos dados do MRC documentam ainda que a intensidade do tratamento inicial não foi relevante, porém pacientes com LLA-T apresentam uma evolução menos favorável. A recidiva em medula óssea, isolada ou associada à recidiva no SNC, apresenta a pior evolução. Quando a recidiva medular ocorre nos primeiros dois anos após o diagnóstico, os resultados são desanimadores, independente do tratamento oferecido. Chessells analisou 489 pacientes que apresentaram uma recidiva após o tratamento inicial<sup>(41)</sup>. A sobrevida livre de eventos para o grupo como um todo foi de 28% em cinco anos. Os resultados dos vários tipos de tratamento foram analisados, considerando-se a duração da primeira remissão, o sítio da recidiva e a idade e indicaram uma possível vantagem de 14% ( $p=0.05$ ) em quatro anos, para o transplante alogênico, quando comparado à quimioterapia, para sobrevida livre de eventos. Na análise de sobrevida global, a diferença foi de apenas 10% (não significativa). Não foi observada nenhuma vantagem de sobrevida para os pacientes que receberam o transplante autólogo. Em 1994, o IBMTR publicou resultados mais alentadores, quando analisou 376 crianças transplantadas e os resultados de quimioterapia em 540 pacientes tratados pelo Pediatric Oncology Group<sup>(42)</sup>. Neste estudo, foi confirmada a menor probabilidade de recidivas em cinco anos, associada ao TMO (45% x 80%). O efeito sobre a sobrevida em cinco anos foi evidenciado para aqueles cuja duração da primeira remissão era inferior (35% x 10%) ou superior (53% x 32%) a 36 meses. Esses resultados, também, precisam ser analisados com cuidado, pois trata-se de um estudo caso-controle e não de um estudo prospectivo. Persiste, entretanto, como a melhor evidência da superioridade do transplante alogênico, utilizando doadores familiares HLA idênticos, no tra-

tamento de crianças portadoras de LLA em segunda remissão.

### 2.8. Fontes alternativas de células hematopoiéticas

Os transplantes não aparentados, a partir de doadores HLA-idênticos, vêm sendo realizados de forma crescente. Um relato inicial de Seattle descreve sua utilização em 43 crianças em diferentes fases da doença<sup>(43)</sup>. Elas receberam ciclofosfamida e irradiação corporal total, como regime de condicionamento, medula óssea não manipulada e profilaxia da DECH com ciclosporina e metotrexate. A sobrevida livre de eventos em três anos foi de 47% para aqueles transplantados em primeira ou segunda remissão e 10% para aqueles transplantados em fases mais avançadas. A taxa de recidiva para aqueles transplantados em segunda remissão parece ser inferior àquela observada nos transplantes familiares ou autólogos, sugerindo que a maior disparidade genética pode fornecer um efeito antileucêmico adicional.

Os resultados dos transplantes autólogos, em LLA, são difíceis de serem interpretados, na maioria dos estudos. Os pacientes, frequentemente, são incluídos em diversos estádios da doença e os diferentes fatores prognósticos, frequentemente, não estão bem representados. Os melhores resultados são descritos em pacientes transplantados em primeira remissão prolongada.

Alguns estudos sugerem, entretanto, que, em alguns pacientes, apesar de uma taxa de recidiva mais elevada, os transplantes autólogos apresentam uma sobrevida global semelhante à dos transplantes realizados a partir de doadores não aparentados<sup>(44)</sup>.

Várias abordagens têm sido consideradas no sentido de aumentar a eficácia do tratamento, como uma melhor citorredução *in vivo*, regimes de condicionamento mais eficazes, novas estratégias para o tratamento de medula óssea *in vitro* e imunoterapia pós-transplante. Esta última estratégia é particularmente interessante, considerando que as células leucêmicas, na LLA, são indutores fracos de resposta imunológica e o fenômeno pode potencialmente ser revertido com o aumento da expressão das moléculas coestimulatórias, como o ligante CD40<sup>(45)</sup>.

### 2.9. Transplante de medula óssea em lactentes portadores de LLA

Em pacientes com idade inferior a um ano e que desenvolvem LLA, rearranjos que envolvem o

gene MLL são identificados com frequência. A presença de t(4;11) identifica um grupo de prognóstico reservado com menos de 20% de sobrevida em cinco anos, com quimioterapia convencional. Esses pacientes são freqüentemente encaminhados para transplante em primeira remissão, apesar do questionamento sobre o efeito tardio do regime de condicionamento no desenvolvimento físico e mental. Quando o transplante é realizado em recidiva, as possibilidades de sucesso são muito limitadas<sup>(46)</sup>.

## 2.10. Transplante de medula óssea em pacientes portadores de Síndrome de Down e LLA

Os relatos iniciais de tratamento quimioterápico em pacientes com Síndrome de Down descrevem um aumento de toxicidade. Também após o transplante de medula óssea, alguns autores descrevem uma maior frequência de problemas pulmonares, possivelmente associados ao uso do metotrexate, porém sem maior

comprometimento na sobrevida. Desta forma, a associação com Síndrome de Down não constitui uma contra-indicação formal para o transplante<sup>(47)</sup>. Entretanto, doadores com Síndrome de Down não devem ser utilizados: apesar dos dados limitados, a infusão de células originárias desses indivíduos foi associada com uma maior incidência de rejeição, possivelmente relacionada à qualidade das células-tronco<sup>(48)</sup>.

## 2.11. Conclusão

As recidivas após quimioterapia persistem como a grande limitação no tratamento da LLA. O transplante de medula óssea constitui uma alternativa, reduzindo a incidência de recidivas, porém, de aplicabilidade reduzida devido à mortalidade associada e à disponibilidade de doadores. Novos estudos precisam caracterizar, ainda de forma mais clara, os melhores candidatos para o procedimento e definir novas estratégias no sentido de minimizar a ocorrência de recidivas após o transplante.

TABAK DG. Bone marrow transplantation for acute leukemias. **Medicina, Ribeirão Preto**, 33: 390-404, oct./dec. 2000.

**ABSTRACT:** Bone marrow transplantation represents an effective therapy for acute myelogenous leukemia. Despite its initial use in patients in late stages of their disease, the best results have been documented when the procedure is undertaken while in first complete remission. Recent advances in the management of the neutropenic patient have guaranteed the safe use of aggressive chemotherapy regimens, resulting in a prolonged disease free survival, similar to what is documented after myeloablative regimens. Doubts still remain as of which patients should be submitted to marrow transplantation and at which stage of their disease. Cytogenetics and a better definition of other biological characteristics will allow a better selection of patients. The control of graft versus host disease, improvement in the management of infectious complications, the use of nonmyeloablative conditioning regimens and a greater availability of unrelated marrow donors will permit a greater use of allogeneic marrow transplantation in acute myelogenous leukemia, including elderly patients. The role of autologous transplantation must be better defined.

On the other hand, bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia remains a controversial issue. In adults, the results of conventional therapy are, in general, inferior to those obtained in childhood. Nevertheless, prospective comparative studies have failed to demonstrate a clear superiority for patients transplanted in first remission. Cytogenetic alterations are useful in the definition of prognostic groups, but other biological features must be defined for a better selection of patients. In advanced stages of the disease, allogeneic transplant remains the sole alternative with curative potential but relapse remains a serial limitation of the procedure. The results with autologous transplantation must be confirmed in better controlled studies and the use of unrelated transplants is acquiring greater importance, due to the easier identification of potential donors. In childhood, the excellent results obtained with traditional chemotherapy indicate the need of very rigorous selection of extreme high risk patients that might benefit from the procedure. However, these groups of patients must be better defined.

**UNITERMS:** Bone Marrow Transplantation. Leukemia, Myeloid, Acute.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - THOMAS ED; BUCKNER CD; BANAJI M; CLIFT RA; FEFER A; FLOURNOY N; GOODELL BW; HICKMAN R; LERNER KG; NEIMAN PE; SALE GE; SANDER JE; SINGER H; STEVENS M; STORB R & WEIDEN PL. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. **Blood** 49:511-533, 1977.
- 2 - STOCKERL-GOLDSTEIN KE & BLUME KG. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with acute myeloid leukemia. In: THOMAS ED; BLUME KG & STEPHEN J. FORMAN SJ, eds **Hematopoietic cell transplantation**. 2<sup>nd</sup> ed., Blackwell-Science, Boston, p.823-834, 1999.
- 3 - MAYER RJ; DAVIS RB; SCHIFFER CA; BERG DT; POWELL B; SCHULMAN P; OMURA GA; MOORE JO; MCINTYRE OR & FREI E. Intensive post remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. **N Engl J Med** 331:896-903, 1994.
- 4 - BYRD JC; DODGE RK; CARROLL A; BAER MR; EDWARDS C; STAMBERG J; QUIMSIYEH M; MOORE JO; MAYER RJ; DAVEY F; SCHIFFER CA & BLOOMFIELD CD. Patients with t(8;21)(q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. **J Clin Oncol** 17: 3767-3775, 1999.
- 5 - APPELBAUM FR. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia **Sem Oncol** 24:114-123, 1997.
- 6 - TABAK DG; BOUZAS LF; MATTA JL, et al Bone marrow transplantation in childhood acute myelogenous leukemia in first complete remission: In: Proceedings, **17<sup>th</sup> International Cancer Congress**, Rio de Janeiro, Brazil, August 23-28, 1998
- 7 - SOIFFER RJ; FAIRCLOUGH D; ROBERTSON M; ALYEA E; ANDERSON K; FREEDMAN A; BARTLETT-PANDITE L; FISHER D; SCHLOSSMAN RL; STONE R; MURRAY C; FREEMAN A; MARCUS K; MAUCH P; NADLER L & RITZ J. CD6-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. **Blood** 89:3039-3047, 1997.
- 8 - LOCATELLI F; ZECCAM; RONDELLI R; BONETTI F; DINI G; PRETE A; MESSINA C; UDERZO C; RIPALDI M; PORTA F; GIORGIANI G; GIRALDI E & PESSION A. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. **Blood** 95:1572-1579, 2000.
- 9 - BLAISE D; MARANINCHI D; ARCHIMBAUD E; REIFFERS J; JOUET JP; MILPIED N; ATTAL M; MICHALLET M & IFRAH N. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-Cytosan versus Cytosan-total body irradiation as preparative regimen: a report from the Group d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. **Blood** 79:2578-2582, 1992.
- 10 - CLIFT RA; BUCKNER CD, APPELBAUM, FR; SULLIVAN KM; STORB R & THOMAS ED. Long-term follow-up of a randomized trial of two irradiation regimens for patients receiving allogeneic marrow transplants during first remission of acute myeloid leukemia. **Blood** 92: 1455-1456, 1998.
- 11 - FERRANTA; LABOPIN M; FRASSONI F; PRENTICE HG; CAHN JY; BALISE D; REIFEERS J; VISANI G; SANZ MA; BOOGAERTS MA; LOWENBERG B & GORIN NC. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance for bone marrow transplantation in first remission: a European Group for Blood and Marrow Transplantation study. Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). **Blood** 90: 2931-2938, 1997.
- 12 - GALE RP; HOROWITZ MM; REES JK; GRAY RG; OKEN MM; ESTEY EH; KIM KM; ZHANG MJ; ASH RC; ATKINSON R; CHAMPLIN RE; DICKE KA; GAYEWSKI JL & GOLDMAN JM. Chemotherapy versus transplants for acute myelogenous leukemia in second remission. **Leukemia** 10:13-19, 1996.
- 13 - CLIFT RA; BUCKNER CD, THOMAS ED; KOPECKY K; APPELBAM FR; TALLMA; R; STORB R; SANDERS J; SULLIVAN K & BANAJ M. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2:243-258, 1987.
- 14 - GRIGG AP; SZER J; BERESFORD J; DODDS A; BRADSTOCK D; DURRANT S; SCHWARER AP; HUGHES T; HERMANN R; GIBSON J; ARTHUR C & MATTHEWS J. Factors affecting the outcome of allogeneic bone marrow transplantation for adult patients with refractory or relapsed acute leukaemia. **Br J Haematol** 107:409-418, 1999.
- 15 - BRENNER MK; RILL DR; MOEN RC; KRANCE RA; MIRRO J; ANDERSON WF & IHLE JN. Gene-marking to trace origin of relapse after autologous bone-marrow transplantation. **Lancet** 341:85-86, 1993.
- 16 - VELLENGA E; VAN PUTTEN WL; BOOGAERTS MA; DAENEN SM; VERHOEF GE; HAGENBEEK A; JONKHOFF AR; HUIJGENS PC; VERDONCK LF; van der LELIE J; SCHOUTER AC; GMUR J; WIJERMAN P; GRATWOHLA; HESS U; FEY MF & LOWENBERG B. Peripheral blood stem cell transplantation as an alternative to autologous marrow transplantation in the treatment of acute myeloid leukemia? **Bone Marrow Transplant** 23:1279-1282, 1999.
- 17 - LAPORTE JP; DOUAY L; LOPEZ M; LABOOPIN M; JOUET JP; LESAGE S; STACHOWIAK J; FOUILLARD L; ISNARD F & NOEL-WALTER MP. One hundred twenty-five adult patients with primary acute leukemia autografted with marrow purged by mafosfamide: a 10-year single institution experience. **Blood** 84:3810-3818, 1994.
- 18 - GORIN NC Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. **Blood** 92:1073-1090, 1998.
- 19 - BORDIGNON C; CARLO-STELLA C; COLOMBO MP; De VINCENTIIS A; LANATA L; LEMOLI RM; LOCATELLI F; OLIVIERI A; RONDELLI R; ZANON P & TURA S. Cell therapy: achievements and perspectives. **Haematologica** 84:1110-1149, 1999.
- 20 - GRAY R & WHEATLEY K. How to avoid bias when comparing bone marrow transplantation with chemotherapy. **Bone Marrow Transplant** 7: 9-12, 1991. Suppl.3.
- 21 - BURNETT AK & KELL J. High dose cytarabine or transplantation for consolidation of younger patients with acute myeloid leukemia **Curr Opin Oncol** 12:110-115, 2000.

- 21a- ZITTOUN RA; MANDELLI F; WILLEMZE R; de WITTE T; LABAN B; RESEGOTTI L; LEONI F; DAMASIO E; VISANI G & PAPA G. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. **N England J Med** **332**: 217-223, 1995.
- 21b- BURNETT AK; GOLDSTONE AH; STEVENS RM; HANN IM; REES JK; GRAY RG & WHEATLEY K. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. **Lancet** **351**: 700-708, 1998.
- 22 - FRASSONI F. Randomised studies in acute myeloid leukaemia: the double truth. **Bone Marrow Transplant** **25**: 471-472, 2000.
- 23 - ANASETTI C; PETERSDORF EW; ARTIN PJ; WOOLFREY A & HANSEN JA. Improving availability and safety of unrelated donor transplants **Curr Opin Oncol** **12**:121-126, 2000.
- 24 - MEHTA J; POWLES R; TRELEAVEN J; HORTON C; MELLER S; PINKERTON CR & SINGHAL S. Outcome of acute leukemia relapsing after bone marrow transplantation: utility of second transplants and adoptive immunotherapy. **Bone Marrow Transplant** **19**:709-719, 1997.
- 25 - KOLB HJ & HOLLER E. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte transfusions. **Curr Opin Oncol** **9**:139-145, 1997.
- 26 - CHAMPLIN R; KHOURI I; KORNBLAU S; MARINI F; ANDERLINI P; UENO NT; MOLLDREM J & GIRALT S. Allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy. Induction of graft-versus-malignancy as primary therapy. **Hematol Oncol Clin North Am** **13**:1041-1057, 1999.
- 27 - FORMAN SJ. Allogeneic transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. In: THOMAS ED; BLUME KG; STEPHEN J & FORMAN SJ, eds **Hematopoietic cell transplantation**. 2<sup>nd</sup> ed., Blackwell-Science, Boston, p.849-858, 1999.
- 28 - LAPORT GF & LARSON RA. Treatment of adult acute lymphoblastic leukemia. **Semin Oncol** **24**:70-82, 1997.
- 29 - POPPLEWELL L & FORMAN SJ. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia, chronic leukemia, and myelodysplasia. **Hematol Oncol Clin North Am** **13**:987-1015, 1999.
- 30 - FINIEWICZ KJ & LARSON RA. Dose-intensive therapy for adult acute lymphoblastic leukemia. **Semin Oncol** **26**: 6-20, 1999.
- 31 - CHAO NJ; FORMAN SJ; SCHMIDT GM; SNYDER DS; AMYLN MD; KONRAD PN; NADEMANEE AP; O'DONNALL MR; PARKER PM & STEIN AS. Allogeneic bone marrow transplantation for high-risk acute lymphoblastic leukemia during first complete remission. **Blood** **78**:1923-1927, 1991.
- 32 - SEBBAN C; LEPAGE E; VERNANT JP; GLUCKMAN E; ATTAL M; REIFFERS S; SUTTON L; RACADOT E; MICHALLET M & MARANINCHI D. Allogeneic bone marrow transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a comparative study. French Group of Therapy of Adult Acute Lymphoblastic Leukemia. **J Clin Oncol** **12**:2580-2587, 1994.
- 33 - ARICO M; VALSECCHI MG; CAMITTA B; SCHRAPPE M; CHESSELLS J; BARUCHEL A; GANYON P; SILVERMAN L; JANKA-SCHAUB G; KAMPS W; PUI CH & MASERA G. Outcome of Treatment in Children with Philadelphia Chromosome-Positive Acute Lymphoblastic Leukemia. **N Engl J Med** **342**:998-1006, 2000.
- 34 - FORMAN SJ; SCHMIDT GM; NADEMANEE AP; AMYLN MD; CHAO NJ; FAHEY JL; KONRAD PN; MARGOLIN KA; NILAND JC & O'DONNELL MR. Allogeneic bone marrow transplantation as therapy for primary induction failure for patients with acute leukemia. **J Clin Oncol** **9**:1570-1574, 1991.
- 35 - DAVIES SM; RAMSAY NK; KLEIN JP; WEISFORD DJ; BOLWELL B; CAHN JY; CAMITTA BM; GALE RP; FIRALT S; HEILMANN C; HEWENSLEE-DOWNEY PJ; HERZIG RH.; HUTCHINSON R; KEATING A; LAZARUS HM; MILONE GA; NEURDORF S; PEREZ WS; POWLES RL; PRENTICE HG; SCHILLER G; SOCIE G; VOWELS M; WILEY JG & HOROWITZ MM. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. **J Clin Oncol** **18**:340-347, 2000.
- 36 - CAVE H; VAN DER WERFF TEN BOSCH J; SUCIU S; GUIDAL C; WATERKEYN C; OTTEN J; BAKKUS M; THIELEMANS K; GRANDCHAMP B & WILMEN E. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer—Childhood Leukemia Cooperative Group. **N Engl J Med** **339**: 591-598, 1998.
- 37 - RADICH J; GEHLY G; LEE A; AVERY R; BRYANT E; EDMANDS S; GOOLEY T; KESSLEN P; KIRK J; LADNE P; THOMAS ED & APPELBAUM FR. Detection of bcr-abl transcripts in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia after marrow transplantation. **Blood** **89**:2602-2609, 1997.
- 38 - PUI CH. Acute lymphoblastic leukemia in children. **Curr Opin Oncol** **12**: 3-12, 2000.
- 39 - CHESSELLS JM. The management of high-risk lymphoblastic leukaemia in children. **Br J Haematol** **108**:204-216, 2000.
- 40 - CHESSELLS JM; BAILEY C; WHEELER K & RICHARDS SM. Bone marrow transplantation for high-risk childhood lymphoblastic leukaemia in first remission: experience in MRC UKALL X. **Lancet** **340**:565-568, 1992.
- 41 - CHESSELLS JM. Relapsed lymphoblastic leukaemia in children: a continuing challenge. **Br J Haematol** **102**:423-438, 1998.
- 42 - BARRETT AJ; HOROWITZ MM; POLLOCK BH; ZHANG MJ; BORTIN MM; BUCHNAN GR; CAMITTA BM; OCHS J; GRAHAM-POLE & ROWLINGS PA. Bone marrow transplants from HLA-identical siblings as compared with chemotherapy for children with acute lymphoblastic leukemia in a second remission. **N Engl J Med** **331**:1253-1258, 1994.

- 43 - BALDUZZIA; GOOLEY T; ANASETTI C; SANDERS JE; MARTIN PJ; PETERSDORF EW; APPELBAUM FR; BUCKNER CD; MATTHEWS D & STORB R. Unrelated donor marrow transplantation in children. **Blood** **85**: 3247-3256, 1995.
- 44 - WEISDORF DJ; BILLET AL; HANNAN P; RITZ J; SALLAN SE; STEINBUCH M & RAMSAY NK. Autologous versus unrelated donor allogeneic marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. **Blood** **90**:2962-2968, 1997.
- 45 - HELLSTROM I & HELLSTROM KE. T cell immunity to tumor antigens. **Crit Rev Immunol** **18**: 1-6, 1998.
- 46 - PIRICH L; HAUT P; MORGAN E; MARYMOUNT M & KLETZ M. Total body irradiation, cyclophosphamide, and etoposide with stem cell transplant as treatment for infants with acute lymphocytic leukemia. **Med Pediatr Oncol** **32**:1-6, 1999.
- 47 - RUBIN CM; MICK R & JOHNSON FL. Bone marrow transplantation for the treatment of haematological disorders in Down's syndrome: toxicity and outcome. **Bone Marrow Transplant** **18**: 533-540, 1996.
- 48 - BARQUINERO J; WITHERSPOON R; SANDERS J; HOROWITZ MM; MONTUORO A; PATTON DF; BACIGALUPO A; ABECASIS MM; MIALE T & ROZMAN C. Allogeneic marrow grafts from donors with congenital chromosomal abnormalities in marrow cells. **Br J Haematol** **90**:595-601, 1995.

Recebido para publicação em 25/10/2000

Aprovado para publicação em 20/12/2000