

OPINIÃO/ATUALIZAÇÃO

TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

MARY EVELYN DANTAS FLOWERS

Instituto Nacional de Câncer — Rio de Janeiro, R.J.

Os resultados obtidos com o transplante de medula óssea (TMO) certamente colocaram esta área de pesquisa clínica na vanguarda terapêutica em diversas patologias. O papel do TMO, contudo, varia de acordo com a doença em que é indicado. Na anemia aplástica severa (AAS) e em diversas patologias em que há defeito genético (talassemia, imunodeficiência combinada severa, Gaucher, osteopetrose etc. . .), o TMO tem como finalidade a substituição anatômica e funcional da(s) linhagem(s) defeituosa(s) ou inexistente(s). Com relação às doenças malignas (leucemias e tumores sólidos), o transplante é indicado para possibilitar a maximização do efeito quimioterápico e/ou radioterápico empregado pré-TMO, objetivando a erradicação das células neoplásicas.

O tratamento de escolha para os portadores de AAS abaixo de 40 anos é o TMO. A sobrevivência em 5 anos é em torno de 82% para os pacientes sem transfusões prévias e de 71% para os politransfundidos¹. Infelizmente nem todo paciente com anemia aplástica severa tem doador HLA compatível (apenas 25% dos irmãos são idênticos entre si). O transplante com outros doadores irmãos não HLA idênticos e em pacientes com mais de 40 anos não apresenta resultados satisfatórios e as alternativas terapêuticas com imunossuppressores (globulina antitimócitos, pulsoterapia com metilprednisolona) devem ser preferidos. Sempre que um diagnóstico de anemia aplástica seja firmado (biópsia óssea) as transfusões sanguíneas deverão, na medida do possível, ser evitadas e, quando indicadas, evitar sempre doadores familiares (irmãos e pais).

Nas leucemias mielóides (aguda e crônica) e linfoblástica de alto risco, o TMO vem sendo empregado em larga escala, uma vez que a quimioterapia convencional não tem dado grandes passos nestas últimas décadas. O transplante, seja ele autólogo, singeneico ou alogeneico, oferece a

grande vantagem de evitar a lesão medular irreversível e possibilita o emprego da radioquimioterapia em dose "supralethal", visando a destruição de uma fração muito maior de células malignas. Por outro lado, a medula transplantada poderá exercer uma atividade antitumoral, se a imunoterapia adotiva de fato possa existir¹⁰. Os esquemas utilizados visando este efeito tumoricida são variáveis. No Centro Nacional de Transplante de Medula Óssea — CEMO, estamos utilizando o seguinte esquema para pacientes em 1ª Remissão Completa (RC) ou fase crônica da leucemia mielóide crônica (L.M.C.): Ciclofosfamida (120mg/kg) seguido da irradiação de corpo inteiro (ICI) (200cGy durante 6 dias), sendo a fonte de energia o acelerador linear. Os melhores resultados obtidos com o TMO nas leucemias estão na dependência de vários fatores: idade abaixo de 20 anos *versus* acima de 30 anos (vide figura 1)⁵, leucemias agudas em 1ª RC *versus* 2ª RC ou 1ª recaída^{2, 4}, L.M.C. em fase crônica *versus* acelerada⁹ e crise blástica^{2, 5}, tratamento profilático da doença enxerto-versus hospedeiro com ciclosporina associada ao methotrexate *versus* methotrexate sozinho⁷. A sobrevivência em 5 anos na L.M.C. com o TMO é de 58%, o que é bastante encorajador, visto que a doença quando entra na fase acelerada e na crise blástica tem sempre um curso fatal⁶. A curva de sobrevivência em 5 anos, contudo, cai para 28% e 16% se o transplante é realizado na fase acelerada ou blástica, respectivamente. Fica evidente que os melhores resultados com o transplante são sem dúvida na fase crônica da L.M.C.

Com relação à leucemia não linfoblástica aguda (L.N.L.A.) em 1ª RC, o transplante alogeneico tem revelado uma sobrevivência de 5 anos de 45%², variando de 30% (pacientes entre 30 e 50 anos) e de 70% (pacientes abaixo de 20 anos)³. Estes resultados podem ser significativamente superiores à quimioterapia convencional⁵ ou ser

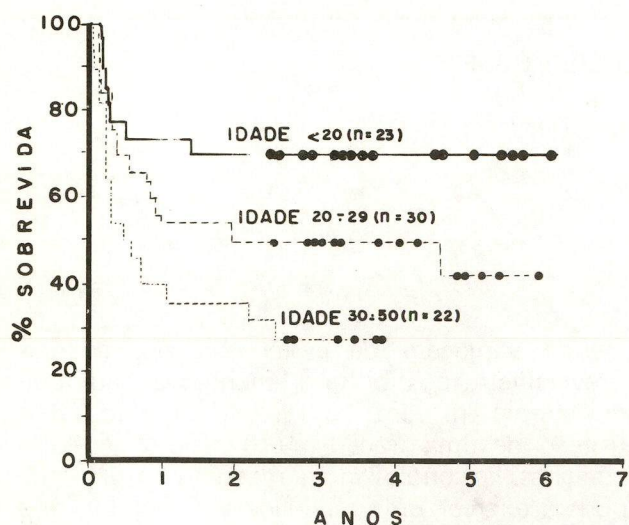


FIGURA 1 — Probabilidade de sobrevivência atuarial de 75 pacientes com LNLA, transplantedos em 1ª RC, dividido segundo faixa de idade. Os pontos indicam pacientes vivos em RC⁵.

similares a estes, dependendo dos fatores de risco acima citados.

O "International Bone Marrow Transplantation Registry" recentemente mostrou seus resultados em leucemia linfoblástica aguda (L.L.A.). A sobrevivência longa (4 anos) foi de 43% para alto risco em 1ª RC, 35% para os pacientes em 2ª RC e 21% para as formas mais avançadas, sendo a probabilidade de permanecerem vivos sem doença de 70% *versus* 49% *versus* 36%, respectivamente ($P < 0,0001$)². Estamos empregando no CEMO um protocolo randomizado para pacientes com L.L.A. alto risco em 1ª RC, visando comparar os resultados com a quimioterapia convencional (BFM) *versus* o transplante. O nosso número é ainda bastante pequeno para análise.

O transplante autólogo tem sido empregado em diversos tumores sólidos (linfomas não Hodgkin e Hodgkin refratários a quimioterapia, Burkitt, neuroblastoma, glioblastoma multiforme, melanoma) e nos pacientes sem doadores portadores de leucemias^{8, 9}. Um dos grandes problemas com este tipo de transplante é a possível presença na medula de clones celulares malignos, apesar da aparente normalidade da medula óssea (mielograma e biópsias ósseas). Vários trabalhos vêm sendo realizados, após o advento dos anticorpos monoclonais e o surgimento de novas drogas⁸, objetivando a retirada dessas células, sem contudo lesar as células tronco da medula ("Stem Cell"). Os resultados em leucemias são ainda pobres, mostrando um índice de recaída elevado; contudo são encorajadores os resultados preliminares em linfoma de Burkitt e em linfomas refratários à quimioterapia convencional⁹.

As principais complicações pós-transplante alogeneico são: a doença enxerto-*versus*-hospedeiro (linfócitos do doador reagindo contra o hospedeiro), infecções oportunistas, pneumonia intersticial, doença veno-oclusiva, recaída e rejeição. Dentre todas, a doença enxerto-*versus*-hospedeiro, com uma incidência em torno de 50% nos transplantes alogeneicos, e a pneumonia intersticial são as causas mais frequentes de mortalidade no TMO.

O tratamento "in vitro" da medula óssea objetivando a depleção de células "T" tem sido amplamente divulgado nestes últimos anos¹¹. Este procedimento tem como finalidade diminuir a incidência da doença enxerto-*versus*-hospedeiro, bem como ampliar a indicação do transplante para pacientes sem doador HLA. Os resultados com este procedimento apresentam ainda alguns problemas; dentre eles um elevado índice de rejeição¹¹. Os constantes avanços nas pesquisas em transplante, certamente trarão muito em breve subsídios para melhorar os resultados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Storb R, Thomas ED, Buckner CD, et al. Marrow transplantation for aplastic anemia. *Semin Hematol*, 1984; 21 (1): 27-35.
2. Bortin MM, Gale RP. Current status of allogeneic bone marrow transplantation: a report from the international bone marrow transplantation registry. *Clinical Transplant 1986* — Terasaki, P.I. (ed) (in Press).
3. Thomas ED, Clift RA, Buckner CD. Marrow transplantation for patients with acute non lymphoblastic leukemia who achieve a first remission. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1463-1466.
4. Clift RA, Buckner CD, Appelbaun FR, Thomas ED. Strategies for the treatment of acute nonlymphoblastic leukemia with marrow transplantation. *Exp Hematol*, 1986; 14 (6): 486. (Abstract 411).
5. Thomas ED. Marrow transplantation for malignant disease. *J Clin Oncol*, 1983; 1 (9): 517-531.
6. Sokal JE. Evaluation of survival data for chronic myelocytic leukemia. *Am J Hematol*, 1976; 1: 493-500.
7. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*, 1986; 314 (12): 729-735.
8. Kaizer H, Yeager AM, Braine HC, et al. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) in acute leukemia using ex vivo marrow treatment with 4-Hydroperoxycyclophosphamide (4HC). 1986: 218. (Abstract p. 27).
9. Dicke KA, Jagannath S, Spitzer G, et al. The role of autologous bone marrow transplantation in various malignancies. *Semin Hematol*, 1984; 21 (2): 109-122.
10. Weiden PL, Flournoy N, Sanders JE, et al. Anti-leukemia effect of graft-versus-host disease contributes to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *Transplant Proc*, 1981; 13: 248-251.
11. Reisner Y, O'Reilly RJ, Kapoor N, et al. Allogeneic bone marrow transplantation using stem cells fractionated by lectins: VI, in vitro analysis of human and monkey bone marrow cells fractionated by sheep red blood cells and soy bean agglutinin. *Lancet*, 1980; 2: 1320-1324.