

Artigo / Article

## Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas

### *Indications for hematopoietic stem cell therapy for patients with diagnosis of myelodysplastic syndromes*

Fabiola Traina

*O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma opção de cura para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas (SMD). Porém, diante da alta morbidade e mortalidade relacionada ao procedimento, as indicações e o momento de realizar o TCTH para pacientes com SMD permanecem controversos. Baseado nas evidências disponíveis até o momento, para pacientes com IPSS de baixo risco e intermediário 1 com doador aparentado HLA-idêntico, o TCTH deveria ser adiado por algum período, mas realizado antes do desenvolvimento de LMA, por exemplo, na ocorrência de uma citopenia grave e dependência transfusional, evolução clonal ou evolução do IPSS. Para os grupos de IPSS intermediário 2 e alto risco, TCTH logo após o diagnóstico confere o melhor prognóstico. Para os pacientes sem doador aparentado HLA-idêntico, o TCTH de doadores não aparentados pode ser uma alternativa e deve ser individualizado diante da perspectiva de cura, limitada, entretanto, pela elevada morbidade e mortalidade associada a este procedimento. O papel do TCTH autólogo e do TCTH com condicionamento não mieloablativo para os pacientes com diagnóstico de SMD precisa ser melhor definido. Rev. bras. hematol. hemoter. 2006;28(3):221-225.*

**Palavras-chave:** *Transplante de células-tronco hematopoéticas; síndromes mielodisplásicas.*

### Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas de doador aparentado HLA-idêntico

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma opção de cura para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas (SMD). Em três anos, a sobrevida livre de doença de pacientes com SMD submetidos ao TCTH de doadores aparentados HLA-idênticos varia de 29% a 40%; a mortalidade não relacionada à recidiva varia de 37% a 50% e a taxa de recidiva de 23% a 48%.<sup>1-6</sup> Entretanto, as indicações e, em particular, o momento de realizar o TCTH permanecem controversos uma vez que a SMD ocorre predominantemente em indivíduos acima de 60 anos de idade,

a doença pode progredir lentamente em vários anos, e um procedimento de alta morbidade e mortalidade como o TCTH pode ser desaconselhável no início. O conhecimento e entendimento da fisiopatologia da SMD e o surgimento de novas opções terapêuticas têm mostrado bons resultados na melhora e na estabilização dos parâmetros hematológicos, podendo induzir a remissão em subgrupos de pacientes, ainda que transitoriamente.

Fatores de risco que influenciam a evolução pós-TCTH incluem: idade do receptor, duração da doença previamente ao TCTH, classificação FAB (French-American-British), porcentagem de blastos na medula óssea, presença de anomalias citogenéticas, fonte de células hematopoéticas (medula óssea ou sangue periférico), depleção de células T,

Centro de Hematologia e Hemoterapia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Departamento de Clínica Médica.

**Correspondência:** Fabiola Traina  
Rua Carlos Chagas, 480  
Cidade Universitária Zeferino Vaz, Barão Geraldo  
3083-970 – Campinas-SP – Brasil  
Caixa Postal: 6198  
Fax: +55-19-3289-1089  
E-mail: [fabiolat@unicamp.br](mailto:fabiolat@unicamp.br)

tipo de doador (aparentado ou não aparentado) e intensidade do condicionamento.<sup>4,7</sup> As anomalias citogenéticas têm a maior influência na evolução pós-TCTH. Conforme relatado por Nevill e colaboradores,<sup>8</sup> utilizando-se as categorias de risco citogenético de acordo com o International Prognostic Score System (IPSS),<sup>9</sup> a sobrevida livre de evento após-TCTH foi de 51% para o grupo de baixo risco, 40% para risco intermediário e 6% para alto risco; sendo o risco de recidiva de 19% para o grupo de baixo risco, 12% para risco intermediário e 82% para alto risco.

Estudos prospectivos para a avaliação do melhor momento para a realização do TCTH não são disponíveis e são improváveis de serem realizados diante do pequeno número de pacientes e preferências individuais dos pacientes e médicos.

Cutler e colaboradores<sup>10</sup> realizaram uma análise retrospectiva para examinar o período ideal para a realização do TCTH para pacientes com SMD com doadores aparentados HLA-idênticos. O objetivo do estudo foi avaliar o melhor momento para a realização do TCTH. Três possíveis estratégias foram avaliadas: TCTH no momento do diagnóstico; TCTH no momento da evolução para LMA; TCTH em um intervalo de tempo determinado após o diagnóstico. O estudo incluiu pacientes entre 18 e 60 anos de idade, sendo 184 pacientes com diagnóstico de SMD não submetidos a TCTH registrados no International MDS Risk Analysis Workshop (IMRAW), 260 pacientes com diagnóstico de SMD submetidos a TCTH registrados no International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) ou no Fred Hutchinson Cancer Research Center (FHCRC) e 230 pacientes com diagnóstico de leucemia mieloide aguda (LMA) secundária a SMD, registrados no IBMTR, submetidos ao TCTH.

A mediana de sobrevida do grupo de pacientes não submetidos a TCTH foi de 63 meses (mediana de tempo de seguimento de 35,4 meses, variando de 1,4 a 206,7 meses). Quando estratificados pelo IPSS, a sobrevida mediana foi de 141 meses para os grupos de baixo risco; 63 meses para intermediário 1; 23 meses para intermediário 2, e 5 meses para alto risco ( $p < 0,0001$ , *long rank test*).

O tempo de transformação de 25% dos casos para LMA foi de 85 meses para os grupos de risco intermediário 1; 19 meses para intermediário 2, e 3 meses para alto risco. A taxa de 25% de transformação para LMA não foi atingida para os grupos de baixo risco ( $p < 0,001$ , *long rank test*).<sup>10</sup>

A mediana de sobrevida para o grupo de pacientes submetidos a TCTH foi de 14 meses (mediana de tempo de seguimento de 11,4 meses, variando de 0,1 a 131,6 meses). Quando estratificados pelo IPSS, a sobrevida mediana foi de 40 meses para os grupos de baixo risco; 21 meses para intermediário 1; 15 meses para intermediário 2; e 6 meses para alto risco ( $p = 0,04$ , *long rank test*). Recidiva ocorreu em 21% dos casos, sendo 9,5% no grupo de baixo risco;

13,5% no grupo intermediário 1; 22% no grupo intermediário 2; e 44% dos pacientes submetidos a TCTH para o grupo de alto risco. Para o grupo de pacientes que receberam TCTH para LMA, a sobrevida mediana foi de 10 meses e a taxa de recidiva foi de 38% (mediana de tempo de seguimento de 7,9 meses, variando de 0 a 115,2 meses).<sup>10</sup>

Para os grupos de baixo risco e intermediário 1, o TCTH no momento da progressão da SMD para LMA foi associado a maior expectativa de vida quando comparado à realização do TCTH no momento do diagnóstico. Para esses dois grupos, entretanto, a realização do TCTH em um intervalo fixo após o diagnóstico, mas antes da evolução para LMA, foi a estratégia que resultou na melhor expectativa de vida. Para os casos de SMD com IPSS avançado (intermediário 2 e alto risco), a estratégia que resultou na melhor expectativa de vida foi a realização do TCTH no momento do diagnóstico.<sup>10</sup>

A proposta de indicação do TCTH para pacientes com SMD com IPSS de baixo risco e intermediário 1, com doador aparentado HLA-idêntico seria o adiamento do TCTH por algum período, mas realizado antes do desenvolvimento de LMA. Uma vez que o prognóstico dos pacientes com IPSS de baixo risco ou intermediário 1 com terapia de suporte isolada é boa, com sobrevida mediana acima de 10 anos, parece razoável evitar os riscos imediatos do TCTH. O problema é que não é possível prever exatamente o momento de progressão da doença para LMA. Provavelmente, a melhor previsão para este intervalo de tempo é baseada na ocorrência de eventos clínicos importantes para os pacientes com SMD, como o desenvolvimento de uma nova anomalia citogenética, aparecimento de uma citopenia clinicamente importante ou o desenvolvimento de dependência transfusional.<sup>11</sup> Estes eventos provavelmente correspondem à migração dos indivíduos de um grupo de menor risco a um grupo de maior risco pelo IPSS. Dessa forma, os pacientes devem ser submetidos a avaliação clínica periódica incluindo aspirado de medula óssea com avaliação citogenética semestral. A estratégia de realizar o TCTH no momento da evolução de um grupo do IPSS para uma categoria mais avançada pode ser interessante para pacientes com IPSS de baixo risco ou intermediário 1. Entretanto, essa estratégia não foi testada em estudos até o momento. Para os grupos de alto risco (IPSS intermediário 2 e alto), TCTH logo após o diagnóstico confere o melhor prognóstico, uma vez que a taxa de transformação para LMA é alta, sendo que a maioria dos pacientes apresenta progressão da doença dentro de um ano (Figura 1).

O desenvolvimento de novos sistemas prognósticos, como o WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) (Tabela 1),<sup>12</sup> que inclui a classificação WHO,<sup>13</sup> alteração citogenética estratificada de acordo com o IPSS<sup>9</sup> e dependência transfusional, auxiliarão na decisão terapêutica dos pacientes com SMD e poderão ser utilizados como guias no seguimento clínico desses pacientes.

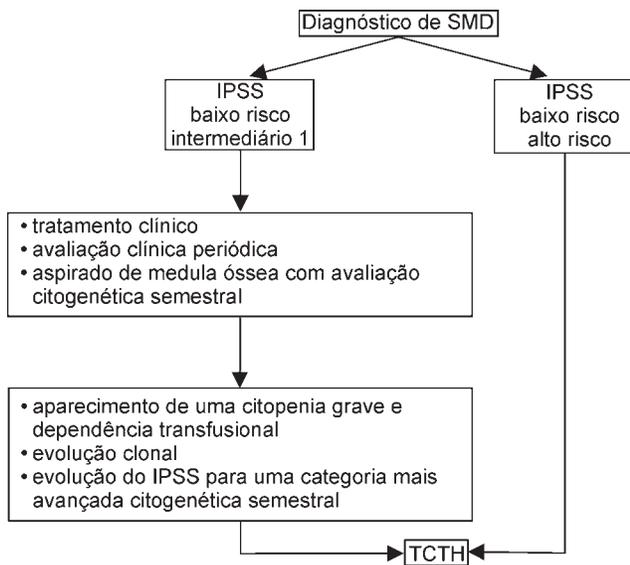


Figura 1. Proposta de indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) para pacientes com diagnóstico de síndromes mielodisplásicas (SMD)

Tabela 1

| WHO-Classification Based Prognostic Score System (WPSS) |               |               |        |        |
|---|---------------|---------------|--------|--------|
| Variáveis   | Pontuação     |               |        |        |
|   | 0             | 1             | 2      | 3      |
| Classificação WHO                                       | RA, RARS, 5q- | RCMD, RCMD-RS | RAEB-1 | RAEB-2 |
| Cariótipo   | Bom           | Intermediário | Ruim   | -      |
| Necessidade transfusional                               | Não           | Regular       | -      | -      |

WHO: World Health Organization; RA: Refractory anemia; RARS: Refractory anemia with ringed sideroblasts; RCMD: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia; RCMD-RS: Refractory cytopenia with multilineage dysplasia and ringed sideroblasts; RAEB-1: Refractory anemia with excess blasts-1; RAEB-2: Refractory anemia with excess blasts-2.

Cariótipo: Bom = normal, -Y, del(5q), del(20); Ruim = complexo (= 3 alterações) ou alterações no cromossomo 7; Intermediário = outras alterações.

Os pacientes são estratificados em cinco grupos de risco: muito baixo (0 ponto), baixo (1 ponto), intermediário (2 pontos), alto (3-4 pontos) e muito alto risco (5-6 pontos).

**Quimioterapia de indução pré-TCTH**

O papel da quimioterapia de indução e consolidação pré-TCTH permanece controverso. Yakoub-Agha e colaboradores<sup>14</sup> demonstraram que pacientes com SMD secundária ou LMA secundária a tratamento citotóxico prévio, que atingiram remissão com quimioterapia, tiveram uma melhor sobrevida livre de doença após TCTH em comparação aos pacientes que não estavam em remissão pré-TCTH. Entre-

tanto, pacientes que foram submetidos a quimioterapia e não atingiram remissão, tiveram uma menor probabilidade de sucesso pós-TCTH quando comparados aos pacientes não tratados pré-TCTH.<sup>14</sup>

Uma análise retrospectiva de pacientes com diagnóstico de SMD submetidos a TCTH no FHCRC sugeriu que quimioterapia pré-TCTH reduz o risco de recidiva pós-TCTH, mas falhou em mostrar uma vantagem na sobrevida livre de doença.<sup>15</sup>

Estudos randomizados são necessários para responder a questão do impacto da quimioterapia de indução pré-TCTH. A indicação ou não da quimioterapia de indução pré-TCTH deve ser individualizada e depender das condições clínicas de cada paciente e da disponibilidade do TCTH no momento da decisão terapêutica.

**TCTH autólogo**

A quimioterapia de indução de LMA pode ser uma alternativa para pacientes com SMD de alto risco sem doador aparentado HLA-idêntico. As taxas de remissão variam de 15% a 65%. No entanto, diante da alta taxa de recidiva após tratamento quimioterápico isolado, TCTH autólogo tem sido utilizado como consolidação pós-remissão.<sup>7</sup> Em 2000, De Witte e colaboradores relataram os resultados de 173 pacientes com diagnóstico de SMD submetidos a TCTH autólogo. A sobrevida livre de doença foi de 30%, a mortalidade relacionada ao tratamento de 29% e a taxa de recidiva foi de 55% em três anos.<sup>5</sup> Para estes pacientes, o TCTH autólogo é uma opção factível, mas depende da aquisição de remissão completa e da coleta de número de células CD34+ autólogas suficientes.<sup>5,7</sup>

**TCTH alogênico de doador não aparentado**

TCTH alogênico de doadores não aparentados é uma opção terapêutica para os pacientes com SMD sem doador aparentado HLA-idêntico; entretanto, a taxa de mortalidade relacionada ao procedimento é alta (54% a 66%).<sup>5,16</sup> O maior estudo sobre TCTH de doadores não aparentados é um relato de 510 pacientes, com mediana de idade de 38 anos, do National Marrow Donor Program (NMDP).<sup>16</sup> Em dois anos, a sobrevida livre de doença, a mortalidade relacionada ao procedimento e a taxa de recidiva foram de 29%, 54% e 14%, respectivamente. Fatores associados à alta mortalidade relacionada ao procedimento foram Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) aguda, disparidade HLA, sorologia positiva para citomegalovírus e idade avançada do receptor e do doador. De Witte e colaboradores<sup>5</sup> relataram os resultados de 198 pacientes submetidos a TCTH de doador não aparentado. A taxa de mortalidade relacionada ao procedimento foi de 58% e recidiva de 41%. A sobrevida livre de doença foi idade dependente: em três anos, a sobrevida livre de doença foi de 36%, 19% e 11% para pacientes

abaixo de 20 anos, entre 20 e 40 anos e acima de 40 anos, respectivamente.<sup>5</sup>

O melhor momento para a realização do TCTH de doadores não aparentados não está estabelecido. Provavelmente esta decisão deve seguir o mesmo raciocínio aplicado aos pacientes com doador aparentado HLA-idêntico.

### TCTH alogênico não mieloablativo

O condicionamento não mieloablativo tem permitido o uso de TCTH em muitos pacientes até recentemente inele-gíveis ao procedimento. Embora vários pacientes já tenham sido submetidos ao TCTH não mieloablativo, apenas a minoria obteve a cura da doença. A DECH e a recidiva da doença permanecem as principais barreiras a serem superadas.<sup>17</sup> Recentemente, Gupta e colaboradores<sup>18</sup> relataram os resultados de TCTH alogênico aparentado não mieloablativo para 24 pacientes acima de 60 anos com diagnóstico de SMD alto risco ou LMA. Em um período de dois anos de seguimento, a sobrevida global foi de 52%, a sobrevida livre de progressão foi de 44% e a mortalidade não relacionada à recidiva foi de 25%. A probabilidade cumulativa de recidiva, DECH aguda ou crônica foi de 27%, 45%, e 74%, respectivamente. Dentre os 15 pacientes que apresentaram DECH crônica extensa, um paciente recidivou.

O TCTH alogênico não mieloablativo é uma opção para pacientes com diagnóstico de SMD com comorbidade ou acima de 60 anos; entretanto, a taxa de recidiva e o efeito debilitante da DECH permanecem barreiras a serem superadas.

### Portaria nº 931

A portaria nº 931 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União em 2 de maio de 2006, contém o regulamento técnico para TCTH. Esta portaria está disponível no portal do Ministério da Saúde ([www.saude.gov.br](http://www.saude.gov.br)). Esta portaria regulamenta o procedimento de TCTH para pacientes com diagnóstico de síndrome mielodisplásica de risco intermediário ou alto, incluindo-se a leucemia mielomonocítica crônica nas formas adulto e juvenil (LMC juvenil). Os procedimentos regulamentados na portaria para estes pacientes são:

- TCTH alogênico aparentado de medula óssea ou sangue periférico com mieloablação.

Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos;

- TCTH alogênico aparentado de medula óssea ou sangue periférico sem mieloablação.

Idade do receptor: igual ou inferior a 70 anos, em pacientes com doença associada (co-morbidade);

- TCTH alogênico aparentado de sangue de cordão umbilical.

Idade do receptor: igual ou inferior a 60 anos;

- TCTH alogênico não-aparentado de medula óssea ou sangue periférico com mieloablação.

Idade do receptor: igual ou inferior a 55 anos;

- TCTH alogênico não-aparentado de sangue de cordão umbilical.

Idade do receptor: igual ou inferior a 55 anos.

Perante a Portaria 931, todos os pacientes com diagnóstico de SMD sem doador aparentado HLA-idêntico e com idade inferior a 55 anos de idade podem ser cadastrados no Rereme (Registro Brasileiro de Receptores de Medula Óssea).

### Recomendações

*TCTH mieloablativo de doador aparentado HLA-idêntico* é recomendado em pacientes abaixo de 60 anos de idade com diagnóstico de SMD nas seguintes situações:

- IPSS baixo risco ou intermediário 1 em uma das situações abaixo:

- Aparecimento de uma citopenia grave e dependência transfusional;

- Evolução clonal;

- Evolução do IPSS para uma categoria mais avançada.

- IPSS intermediário 2 e alto risco no momento do diagnóstico.

*TCTH mieloablativo de doador não aparentado* é recomendado em pacientes abaixo de 40 anos de idade com diagnóstico de SMD nas mesmas situações descritas acima. Este procedimento deve ser considerado individualmente para pacientes entre 40 e 55 anos de idade nas mesmas condições clínicas, tendo em vista as altas taxas de mortalidade relacionada ao procedimento descritas para este grupo de pacientes.

*TCTH não mieloablativo de doador aparentado* é recomendado em pacientes abaixo de 60 anos de idade com co-morbidade e com diagnóstico de SMD e IPSS intermediário 2 e alto risco no momento do diagnóstico. Este procedimento deve ser considerado individualmente para pacientes entre 60 e 70 anos de idade nas mesmas condições clínicas.

*TCTH autólogo*: Os pacientes abaixo de 60 anos de idade sem doador aparentado HLA-idêntico e com diagnóstico de SMD AREB-t (FAB) ou LMA com displasia trilinear (WHO) podem ser submetidos a quimioterapia de indução e, se remissão, coleta de células CD34+ autólogas para a realização de TCTH. Este procedimento deve ser considerado individualmente para pacientes entre 60 e 70 anos de idade nas mesmas condições clínicas.

### Abstract

*Hematopoietic cell transplantation (HCT) is a curative therapy for patients with a diagnosis of myelodysplastic syndromes (MDS). The indications and the timing of HCT for MDS have remained controversial due to the high risk of morbidity and mortality related*

to this procedure. In view of the current evidence, for patients with an HLA-matched related donor with low and intermediate 1 IPSS, the best strategy is to delay transplantation, but to perform it prior to the development of acute myelogenous leukemia. For patients with intermediate 2 and high risk IPSS groups, transplantation soon after diagnosis confers the best prognosis. For patients lacking a HLA-matched related donor, studies involving a large number of patients with a long-term follow-up are needed to define the best option among conventional chemotherapy, autologous HCT or HCT from unrelated donors. For patients who are not candidates for myeloablative conditioning, prospective randomized trials are needed to define if non-myeloablative conditioning reduces the mortality not related to relapse without increasing the probability of relapse. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2006;28(3):221-225.

**Key words:** Hematopoietic cell transplant; myelodysplastic syndromes.

### Referências Bibliográficas

- Longmore G, Guinan EC, Weinstein HJ, *et al.* Bone marrow transplantation for myelodysplasia and secondary acute non-lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 1990;8:1.707-1.714.
- Nevill TJ, Shepherd JD, Reece DE, *et al.* Treatment of myelodysplastic syndrome with busulfan-cyclophosphamide conditioning followed by allogeneic BMT. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10:445-450.
- De Witte T, Zwaan F, Hermans J, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for secondary leukaemia and myelodysplastic syndrome: a survey by the Leukaemia Working Party of the European Bone Marrow Transplantation Group (EBMTG). *Br J Haematol* 1990;74:151-155.
- Sutton L, Chastang C, Ribaud P, *et al.* Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. *Blood* 1996;88:358-365.
- De Witte T, Hermans J, Vossen J, *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol* 2000; 110:620-630.
- Sierra J, Perez WS, Rozman C, *et al.* Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002;100:1.997-2.004.
- List AF, Vardiman J, Issa JP, *et al.* Myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2004:297-317.
- Nevill TJ, Fung HC, Shepherd JD, *et al.* Cytogenetic abnormalities in primary myelodysplastic syndrome are highly predictive of outcome after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1998;92:1.910-1.917.
- Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, *et al.* International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89:2.079-2.088.
- Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, *et al.* A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-585.
- Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, *et al.* Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. *J Clin Oncol* 2005;23:7.594-7.603.
- Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, *et al.* A WHO Classification-Based Prognostic Scoring System (WPSS) for Predicting Survival in Myelodysplastic Syndromes. *Blood* 2005;106:232a.
- Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organization (WHO) classification of the myeloid neoplasms. *Blood.* 2002;100:2.292-2.302.
- Yakoub-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P, *et al.* Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2000;18:963-971.
- Scott BL, Storer B, Loken MR, *et al.* Pre-transplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:65-73.
- Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, *et al.* Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood* 2002;99:1.943-1.951.
- Deeg HJ. Optimization of Transplant Regimens for Patients with Myelodysplastic Syndrome (MDS). *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2005:167-173.
- Gupta V, Daly A, Lipton JH, *et al.* Non-myeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. *Biol Blood Marrow Transplant* 2005;11:764-772.

Avaliação: Editor e dois revisores externos  
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 20/03/2006  
Aceito após modificações: 11/09/2006