

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA X
TERAPIA DE CONSOLIDAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA
EM PACIENTES PORTADORES DE LEUCEMIA
MIELÓIDE AGUDA DE RISCO INTERMEDIÁRIO EM 1^a
REMISSÃO COMPLETA**

MARINA DE ALMEIDA FURLANETTO

Porto Alegre

2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA X TERAPIA
DE CONSOLIDAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES
PORTADORES DE LEUCEMIA MIELÓIDE AGUDA DE RISCO
INTERMEDIÁRIO EM 1ª REMISSÃO COMPLETA**

MARINA DE ALMEIDA FURLANETTO

Orientadora: Prof. Dra. Lucia Mariano Rocha Silla

Dissertação apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Mestre em Medicina:
Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas.

Porto Alegre

2015

CIP - Catalogação na Publicação

de Almeida Furlanetto, Marina
TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE MEDULA ÓSSEA X TERAPIA DE
CONSOLIDAÇÃO COM QUIMIOTERAPIA EM PACIENTES
PORTADORES DE LMA DE RISCO INTERMEDIÁRIO EM 1ª
REMISSÃO COMPLETA (RC) / Marina de Almeida
Furlanetto. -- 2015.
91 f.

Orientador: Lucia Mariano Rocha Silla.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto
Alegre, BR-RS, 2015.

1. Leucemia Mielóide Aguda. 2. Transplante
Alogênico de Medula Óssea. 3. Leucemia Mielóide Aguda
de Risco Intermediário em 1 Remissão Completa. I.
Mariano Rocha Silla, Lucia , orient. II. Título.

DEDICATÓRIA

Aos pacientes, que contribuíram imensamente para minha formação. Aos mestres, que se doaram na tarefa de nos aprimorar. Aos colegas e amigos, que me apoiaram, nos momentos de dificuldade. Ao meu querido e amado marido, Thiago, por me estimular e apoiar diariamente. As minhas queridas irmãs e melhores amigas, Antônia e Bruna, as quais amo incondicionalmente. Ao meu pai, Antônio, que me inspirou na escolha de minha profissão. E, em especial, à minha mãe, Glória, meu amor maior, por todos os ensinamentos e valores, por ter dedicado sua vida com tanto empenho e amor a sua família, e por acreditar e me estimular incansavelmente, em sua memória.

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Dr^a Lucia Mariano da Rocha Silla, pela oportunidade, pelo apoio, dedicação e disponibilidade em me ensinar e auxiliar.

À querida mestra Rosane Isabel Bittencourt, pela amizade e apoio em todos os momentos e ter nos instigado incansavelmente na busca do conhecimento.

À minha querida amiga Sheila Nogueira do Amaral, por dividir as angústias e pelo apoio durante meus primeiros anos de Hematologia.

À Daniela Benzano e Flávia Sousa Dias, cujo auxílio e dedicação foi fundamental. Pela paciência e bom humor ao me auxiliar e carinho dedicado ao meu trabalho.

Aos colegas do Serviço de Hematologia, pela excelência de seu trabalho.

Às queridas Lisandra Rigoni e Alessandra Paz, pela dedicação, amizade e ensinamentos.

À minha família, por perdoar minha ausência em tantos momentos, me apoiar incansavelmente e serem meu alicerce.

Ao meu marido, Thiago, pelo tempo, compreensão, amor dedicados a mim diariamente de forma irrestrita. Sem teu amor e apoio, nada seria.

À minha amiga e irmã Bruna, simplesmente por ser quem és, pela importância que tens em minha vida.

À minha amiga e irmã Antônia, por compreender com tanta maturidade as facetas da vida, me inspirar e apoiar em minhas necessidades, mesmo que precise abdicar das suas.

Ao meu pai, Antônio, por me apoiar e estimular ao estudo sempre, e pelo exemplo de amor à nossa profissão.

Aos meus colegas de trabalho, cujo apoio foi fundamental.

E por fim, aos pacientes que fazem com que acreditemos na nossa infinita capacidade de superar obstáculos, sem os quais nada seria possível.

RESUMO

Introdução: O Transplante Alogênico de Célula Tronco Hematopoiética (TCTH alogênico) é um procedimento de alto potencial curativo para a Leucemia Mielóide Aguda (LMA), principalmente pelo efeito “*graft versus leukemia*” (GVL), que leva a redução do risco de recaída. Atualmente, os pacientes com LMA de risco intermediário são submetidos ao procedimento caso possuam doador aparentado. Pacientes sem doador aparentado disponível são submetidos a tratamento de consolidação com quimioterapia, com maior chance de recaída da doença. Acredita-se que os pacientes submetidos ao TCTH tenham maiores sobrevida global e livre de doença, a despeito das altas taxas de morbimortalidade. A classificação de risco é extremamente importante para escolha terapêutica pós remissão. Assim, a realização da pesquisa de marcadores moleculares, para refinar a estratificação prognóstica, tem importância especial no grupo de risco intermediário, complementando a avaliação citogenética, e auxiliando na decisão terapêutica, sendo cada vez mais necessária, apesar de não disponível em todos os centros.

Material e métodos: Foram avaliados os pacientes com LMA de risco intermediário em primeira Remissão Completa (IRC) do Serviço de Hematologia e TCTH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre do período de 01 de abril de 1999 a 01 de outubro de 2014, com pelo menos 1 ano de seguimento após o tratamento, através de revisão de prontuários. Os dados foram dispostos no programa Excel e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística.

Resultados: Foram avaliados 69 pacientes, sendo 45 pacientes submetidos a consolidação com quimioterapia (“QT”) e 24 submetidos a TCTH Alogênico (“TCTH Alogênico”). A média de idade do grupo “QT” foi de 47,8 anos e do grupo “TCTH Alogênico” foi de 35,5 anos, com diferença estatisticamente significativa ($P < 0,001$). Não houve diferença na distribuição entre o sexo. A mediana de tempo de seguimento do grupo “QT” foi de 1,1 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 2,5) e no grupo “TCTH Alogênico” foi de 2,7 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 5,5), sem diferença estatisticamente significativa na distribuição dos tempos de seguimento entre os grupos ($P = 0,236$). A sobrevida do grupo “QT” em 12 meses foi de 52,3% e no grupo “TCTH Alogênico” foi de 62,5%. Aos 24 meses, a sobrevida do grupo “QT” foi de 31,7% e no

grupo “TCTH Alogênico” foi de 58,3% e em 5 anos de 21,1% e 53,8%, respectivamente. O teste do Long-Rank aponta uma diferença estatisticamente significativa nas sobrevidas entre os grupos após 5 anos, com Hazard Ratio (HR) para óbito de 2,2 (IC 95%: 1,1-4,2), $P=0,027$, porém ao ajustarmos a relação pela idade esta associação perde significância estatística (HR:1,6 IC95%:1 - 1,1; $P=0,246$)

Discussão: Os dados evidenciaram melhor sobrevida no grupo submetido à TCTH alogênico, porém o grupo submetido ao procedimento apresentava média de idade menor. No entanto, apesar da perda da significância estatística, o HR corrigido para idade permanece maior para o grupo sem TCTH, o que pode dever-se ao “n” pequeno da amostra. Identificar quais pacientes terão benefício com TCTH torna-se cada vez mais um desafio. O uso de marcadores moleculares são importantes no refinamento da estratificação de risco do grupo de risco intermediário, podendo auxiliar nessa decisão. Além disso, com o advento da possibilidade de condicionamentos não mieloablativos como alternativa aos pacientes mais velhos e com escore de comorbidades pior e a melhor terapia de suporte, talvez possamos ser menos conservadores na indicação desse procedimento, identificando assim aqueles que poderão obter melhores resultados no tratamento de uma doença tão agressiva e grave.

Palavras chave: *Transplante Alogênico de Célula Tronco Hematopoiética, Leucemia Mielóide Aguda, Leucemia Mielóide Aguda de Risco Intermediário, 1ª RC*

ABSTRACT

Background: Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation (allo-HSCT) is a high potentially curative procedure to Acute Myeloid Leukemia (AML), mainly by the “graft-versus-leukemia” (GVL) effect, which leads to reduced risk of relapse. Nowadays, intermediate risk AML patients are submitted to this procedure if a matched sibling donor is available. Patients without a sibling donor are submitted to consolidation with chemotherapy, with a greater chance of relapse. It is believed that patients submitted to allo-HSCT have a greater overall survival and disease-free survival, even though it presents high morbidity and mortality rates. Risk stratification is extremely important to post-remission treatment choice. Molecular markers research is especially important in intermediate risk group, complementing cytogenetic evaluation to a better prognostic stratification and, although it is still not available in all health centers, it is more and more necessary.

Materials and Methods: We evaluated intermediate risk AML patients in first Complete Remission (CR1) at the Hematology Service and Bone Marrow Transplantation from Hospital de Clínicas de Porto Alegre from April 1st 1999 to October 1st 2014, and which had, at least, a one year follow-up after treatment, by conducting a medical record review. Data was inserted in Microsoft Excel 2010 spreadsheets and after exported to SPSS v. 18.0 to statistical analysis.

Results: Among the 69 patients analyzed, 45 were submitted to consolidation with chemotherapy (Intermediate risk AML – non allo-HSCT) and 24 of then submitted to allo-HSCT (Intermediate risk AML – allo-HSCT). The average age of Intermediate risk AML – non allo-HSCT was 47.8 years old and Intermediate risk AML – allo-HSCT was 35.5 years old, with statistically significance difference ($P<0,001$). There was no difference regard sex of patients. The median follow-up in the Intermediate risk AML – non allo-HSCT was 1.1 years (interquartile rage of 0.4 to 2.5) and in the Intermediate risk AML – allo-HSCT was 2.7 years (interquartile rage of 0.4 to 5.5), with no statistically significance difference in follow-up time distribution between groups ($P=0.236$). Intermediate risk AML – non allo-HSCT survival in 12 months was 52.3% and in the Intermediate risk AML – allo-HSCT was 62.5%. In 24 months, Intermediate risk AML – non allo-HSCT survival was 31.7% and in Intermediate risk AML – allo-

HSCT survival was 58.3% and in 5 years it was 21.1% and 53.8% respectively. Long-Rank test indicates a statistically significant difference in survival between groups after 5 years, with hazard ratio (HR) for death of 2.2 (IC95% 1.1 – 4.2), $P=0.027$, but when we adjust the relation to age, this association loses statistical significance (HR:1.6 95%CI: 1 – 1.1; $P=0.246$).

Discussion: Data showed a better survival rate to the group submitted to allo-HSCT, but the group presented a lower average age. However, despite the loss of statistical significance, Hazard Ratio (HR), adjusted to age remains higher to the non allo-HSCT group. It can be explained by the small number of the sample. Identifying which patients will benefit from allo-HSCT becomes increasingly challenging. The use of molecular markers are important in the refinement of risk stratification in intermediate risk group, assisting in the decision. Moreover, with the advent of the possibility of non-myeloablative conditioning as an alternative to older patients and with worst rates of comorbidity, and the better supporting therapy, we may be less conservative in indicating this procedure, identifying the patients who may obtain better results during treatment of such aggressive and serious disease.

Keywords: *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Acute Myeloid Leukemia, Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia, First Complete Remission.*

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Estratégia de busca de referências bibliográficas para embasamento dessa revisão	19
TABELA 2: Imunofenotipagem - Marcadores Citoplasmáticos e de Superfície ..	23
TABELA 3: Estratificação de Risco Baseado nos Marcadores Biológicos Citogenéticos e Moleculares	26
TABELA 4: Avaliação de Risco com Associação de Análise Citogenética e Marcadores Moleculares	27
TABELA 5: Avaliação de Riscos em Pacientes em 1ª RC	39
TABELA 6: Características gerais dos 69 pacientes com LMA de Risco Intermediário em 1 RC	74
TABELA 7: Causas de Óbito	88

LISTA DE FIGURAS

- GRÁFICO 1:** Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário em primeira e segunda remissão completas submetidos a TCTH Alogênico 77
- GRÁFICO 2:** Curva de sobrevida global para pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico que apresentaram ou não DECH aguda 78
- GRÁFICO 3:** Curva de sobrevida global para pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico que apresentaram ou não DECH crônico 79
- GRÁFICO 4:** Curva da incidência de óbitos em pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico não relacionados a recaída da doença .. 79
- GRÁFICO 5:** Curva da incidência de recaída em pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico 80
- GRÁFICO 6:** Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico 80
- GRÁFICO 7:** Taxa de recaída acumulada dos pacientes com LMA de Risco Intermediário em 1 RC que não foram submetidos a TCTH Alogênico e que efetivamente foram submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia ou não ..82
- GRÁFICO 8:** Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia 83

GRÁFICO 9: Curva de sobrevida global entre os pacientes com LMA de Risco Intermediário diagnosticados antes e depois de 2007 e tratadas com terapia de consolidação com quimioterapia	84
GRÁFICO 10: Curva de taxa de recaída acumulada entre os pacientes com LMA de Risco Intermediário tratados com terapia de consolidação com quimioterapia ou com TCTH Alogênico	85
GRÁFICO 11: Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário tratados com terapia de consolidação com quimioterapia ou com TCTH Alogênico	86
GRÁFICO 12: Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário que entraram em remissão e realizaram consolidação com quimioterapia e os que realizaram TCTH Alogênico	87

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Allo-HSCT: *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

AML: *Acute Myeloid Leukemia*

AMO: Aspirado de Medula Óssea

ATRA: *Ácido Transretinóico*

BMO: *Biópsia de Medula Óssea*

CIBMTR: *The Center For International Blood & Marrow Transplantation Reserch*

DECH: *Doença do enxerto contra o hospedeiro*

DLI: *Donor Lymphocyte Infusion* - Infusão de Linfócitos do Doador

DRM: *Doença Residual Mínima*

EBMT: *European Group For Bone And Marrow Transplantation*

FAB: *French-American-British (Cooperative Group)*

FISH: *Fluorescent In Situ Hybridization*

FLT3-ITD: *FMS-like tyrosine kinase 3 internal tandem duplication*

FLT3-KDM: *FMS-like tyrosine kinase 3 with mutation of D835 within a kinase domain*

G-CSF: *Granulocyte Colony-Stimulating Fator*

GM-CSF: *Granulocyte Macrophage Colony-Stimulating Fator*

GO: *Gentuzumab Ozogamicina*

GVHD: *Graft Versus Host Disease* – *Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro*

GVL: *Graft versus Leukemia* – *Enxerto versus Leucemia*

HPN: *Hemoglobinúria Paroxística Noturna*

HR: *Hazard Ratio*

HSCT: *Hematopoietic Stem Cell Transplantation*

LLA: Leucemia Linfoblástica Aguda

LMA: Leucemia Mielóide Aguda

MPO: Mieloperoxidase

NK: *Natural Killer cells*

NRM: *Nonrelapse mortality* - Mortalidade não Relacionada a Recaída

NSE: *Nonspecific esterase* - Esterase não específica

OS: *Overall Survival* – Sobrevida Global

PAS: *Periodic acid-Schiff*

RC: Remissão Completa

SMD: Síndrome Mielodisplásica

SNC: Sistema Nervoso Central

TCTH: Transplante de Células Tronco Hematopoiética

TMO: Transplante de Medula Óssea

WHO: *World Health Organization*

SUMÁRIO

1. Introdução	15
2. Revisão da Literatura	
2.1 Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações	19
2.2 Etiologia	21
2.3 Diagnóstico	22
2.4 Classificação de risco – Estratificação Prognóstico	24
2.5 Anormalidades citogenéticas e moleculares	27
2.6 Classificação WHO:	29
2.7 Tratamento	
2.7.1 Terapia de Indução	31
2.7.2 Terapia alvo molecular	32
2.7.3 Terapia pós Indução	34
➤ TCTH alogênico	34
➤ TCTH autólogo	40
2.8 Monitorização de DRM	40
2.9 Manejo no Idoso	40
3. Objetivos	42
3.1 Principal	
3.2 Específicos	
4. Referências bibliográficas da revisão da literatura	43
5. Artigo original em inglês	51
6. Discussão	70
7. Anexos	
7.1 Material e métodos	72
7.2 Análise Estatística	73
7.3 Resultados	74
7.4 Considerações Éticas	88

1. INTRODUÇÃO

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma entidade muito heterogênea fenotípica e genotipicamente. É uma doença maligna de comportamento muito variado, porém com altas taxas de morbimortalidade.

É uma doença predominante em adultos, com a incidência aumentando com a idade. A estratégia de tratamento nos pacientes jovens baseia-se na indução com quimioterapia e na subsequente terapia pós remissão. O tratamento de indução é o mesmo nas últimas três décadas, composto por antraciclina e Ara-C. A sobrevida global (OS – *overall survival*) tem aumentado nos últimos anos por melhora significativa na terapia de suporte. O tratamento pós remissão inclui consolidação intensiva com quimioterapia ou Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH) Alogênico, a ser definido de acordo com a classificação de risco.

A terapia de consolidação com quimioterapia apresenta baixa toxicidade as custas de uma maior taxa de recaída. O risco de recaída está relacionado ao risco citogenético e molecular e as características clínicas da doença. Por outro lado, o TCTH Alogênico é um procedimento potencialmente curativo, promovendo o mais potente efeito antileucêmico como terapia pós remissão, com as menores taxas de recaída. O efeito *Enxerto Versus Leucemia* (GVL – *Graft versus Leukemia*), já foi bem documentado, porém o benefício do procedimento é limitado pela importante morbimortalidade, com altas taxas de mortalidade não relacionada a recaída (NRM – *Nonrelapse Mortality*) e Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro (DECH ou GVHD – *Graft Versus Host Disease*), o que diminui significativamente a qualidade de vida do paciente. ^(2, 8)

Ao se indicar o procedimento, o risco de recaída precisa ser contraposto aos riscos das complicações relacionados a ele. As principais complicações são DECH agudo e crônico, risco de infecções graves, além de complicações tardias como disfunções hormonais, infertilidade, menopausa precoce, disfunção sexual, déficit de crescimento, entre outros, que podem acarretar em prejuízo importante na qualidade de vida a mais longo prazo. ⁽¹⁴⁾

A classificação de risco incorpora critérios clínicos e biológicos importantes para melhor definir prognóstico e planejamento terapêutico pós remissão. A LMA secundária a transformação leucêmica de patologia hematológica prévia ou secundária a quimioterapia ou radioterapia são consideradas de alto risco. Alguns outros fatores são associados a um prognóstico desfavorável, como: idade acima de 60 anos, contagens leucocitárias ao diagnóstico acima de 100 mil, doença extramedular, entre outros. ^(2,8)

A análise citogenética é o principal preditor prognóstico, tendo atualmente mais de 100 anormalidades cromossômicas descritas. A análise de mutações genéticas e sua conseqüente transcrição molecular tem sido muito estudada na tentativa de complementar a estratificação de risco. ^(43, 44)

A terapia pós remissão é indicada de acordo com a classificação de risco realizada através de análise citogenética e molecular. De acordo com os critérios acima descritos podemos classificar as LMA's em Alto Risco, Risco intermediário ou Baixo Risco. ⁽¹⁾

Os pacientes de Baixo Risco apresentam uma sobrevida livre de doença de aproximadamente 60%, não se beneficiando do transplante devido ao risco desse procedimento sobrepujar os benefícios. Esses pacientes não são considerados candidatos ao TCTH alogênico em 1ª Remissão Completa (1RC). ^(5, 8, 18)

Os pacientes com Alto Risco ou recaídos tem indicação precisa de TCTH alogênico, tanto aparentado quanto não relacionado, apresentando uma sobrevida livre de doença e OS superiores quando comparado a terapia pós remissão com consolidação com quimioterapia. ^(5, 8, 18)

Os pacientes de Risco Intermediário tem sua indicação duvidosa, principalmente, quando, da indisponibilidade de avaliação de mutações moleculares. Esses pacientes, quando possuem doadores aparentados disponíveis, acabam sendo submetidos a transplante para minimizar os riscos de recaída, principalmente quando jovens ou com alguma característica clínica que indique maior risco. Alguns estudos prospectivos, em TCTH alogênico em pacientes com risco intermediário em 1RC com doador aparentado tem demonstrado significativo benefício na sobrevida livre de

doença e OS. O transplante alogênico com doadores alternativos ainda não tem seu papel bem definido nessa população. (7, 9, 21)

Quando da inexistência de doador aparentado disponível, no contexto do TCTH não-aparentado, devemos avaliar idade do paciente, performance status, comorbidades, combinação de sexo entre receptor e doador (doador feminina com receptor masculino com maior risco de mortalidade), tempo de remissão, entre outros. Ainda não há estudos comparando transplante com doador não aparentado e quimioterapia de consolidação nesses pacientes em IRC.

A melhora na terapia de suporte, e o refinamento nos conhecimentos a cerca dos condicionamentos e na terapia imunossupressora tem melhorado consideravelmente os resultados no transplante alogênico, tanto com doadores aparentados quanto não aparentados e parecem ter resultados cada vez mais similares. Por ser a LMA uma doença de comportamento tão variável e potencialmente fatal, faz-se necessário que a classificação de risco seja a mais precisa possível para definir a melhor estratégia de tratamento pós remissão, incluindo a análise de alterações moleculares, que tem papel fundamental no auxílio a estratificação de risco, principalmente nos pacientes de risco intermediário, em IRC. O conhecimento a cerca da biologia molecular ainda está incipiente, porém atualmente já é possível diferenciar os pacientes inicialmente classificados como risco intermediário, que apresentam risco maior de recaída que necessitam tratamento mais agressivo, com indicação de TCTH alogênico.

Apesar de conhecermos alguns marcadores moleculares que complementam a estratificação de risco dos pacientes com LMA de risco intermediário, no Brasil, a maioria dos Serviços não dispõe dessa avaliação, permanecendo essa população com indicação de TCTH, por oras, sem um refinamento prognóstico.

No Brasil, na ausência da avaliação molecular na realidade da maioria dos Serviços, a indicação de TCTH alogênico em pacientes com LMA com risco intermediário em IRC restringe-se aos pacientes com doadores aparentados compatíveis disponíveis.

Portanto, esse estudo foi delineado para avaliar o desfecho e complicações nessa população, no grupo submetido a TCTH alogênico e no grupo submetido a

terapia de consolidação com quimioterapia no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea nesses 15 anos de experiência. É de extrema importância se discutir o papel do TCTH alogênico no grupo de Risco Intermediário, para repensarmos a indicação nesses pacientes, já que essa doença permanece com taxas de recaída e mortalidade tão significativos no grupo submetido a consolidação com quimioterapia. A análise dos dados permite conhecermos e avaliarmos nossa realidade, para otimizar nossos resultados e oferecer o melhor tratamento para cada paciente. A discussão quanto a indicação desse procedimento nos pacientes sem doador aparentado disponível é fundamental, já que os resultados desse procedimento com doadores alternativos tem tido resultados cada vez mais promissores e comparáveis aos do transplante com doadores aparentados. No entanto, devemos ponderar se a NRM não irá sobrepujar os benefícios.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Estratégias para Localizar e Selecionar as Informações

Esta revisão da literatura tem por objetivo reunir informações sobre Leucemia Mielóide Aguda, sua patogênese, diagnóstico, classificação de risco, seu tratamento, especialmente no grupo de Risco Intermediário em primeira remissão completa (IRC) e importância do Transplante de Célula Tronco Hematopoiética Alogênico (TCTH alogênico) na terapia dessa patologia. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO e PubMed, com buscas pelos termos *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation*, *Acute Myeloid Leukemia*, *Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia*, *First Complete Remission*, e suas combinações, como demonstrado na tabela 1.

Tabela 1 Estratégia de busca de referências bibliográficas para embasamento dessa revisão.

	PubMed	SciELO	LILACS
<i>“Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation”</i>	13953	79	16378
<i>“Acute Myeloid Leukemia”</i>	63800	209	65391
<i>“Intermediate-Risk”</i>	5410	388	2619
<i>“First Complete Remission”</i>	9646	70	8151
<i>“Acute Myeloid Leukemia”</i>	1780	11	2054
and			
<i>“Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation”</i>			
<i>“Acute Myeloid Leukemia”</i>	340	5	226
and			
<i>“Intermediate-Risk”</i>			

<p><i>"Acute Myeloid Leukemia"</i></p> <p>and</p> <p><i>"First Complete Remission"</i></p>	2192	11	2021
<p><i>"Acute Myeloid Leukemia"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Intermediate-Risk"</i></p> <p>and</p> <p><i>"First Complete Remission"</i></p>	67	2	45
<p><i>"Acute Myeloid Leukemia"</i></p> <p>and</p> <p><i>"First Complete Remission"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation"</i></p>	285	2	287
<p><i>"Acute Myeloid Leukemia"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Intermediate-Risk"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation"</i></p>	46	0	33
<p><i>"Acute Myeloid Leukemia"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Intermediate-Risk"</i></p> <p>and</p> <p><i>"First Complete Remission"</i></p> <p>and</p> <p><i>"Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation"</i></p>	22	0	21

2. REVISÃO DA LITERATURA

A leucemia mielóide aguda (LMA) é uma entidade muito heterogênea fenotípica e genotipicamente, e está associada a múltiplas alterações citogenéticas e epigenéticas em progenitores mielóides hematopoiéticos, perturbando os mecanismos normais de proliferação, renovação e diferenciação celular. É uma doença maligna de comportamento muito variado, porém com altas taxas de morbimortalidade.

A incidência é de aproximadamente 3,4:100.000. É uma doença predominante em adultos, com a incidência aumentando com a idade, representando 90% das leucemias em adultos e 13% das leucemias em crianças até 10 anos, com uma média de idade ao diagnóstico de 70 anos. ^(1, 22)

2.2 Etiologia:

A maioria dos casos são de etiologia esporádica, não sendo identificado nenhum fator de risco conhecido.

Alguns, raros, são de predisposição genética, com aumento de incidência em pacientes com histórico familiar. Existe a associação de LMA com várias doenças genéticas como, por exemplo, a trissomia do 21, cujo risco está aumentado em mais de dez vezes, e várias imunodeficiências primárias, como a síndrome de Wiskott-Aldrich, imunodeficiências ligadas ao X, entre outras. A Síndrome de Down está mais associada a LMA megacariocítica (M7 - classificação FAB) até os 3 anos de idade, após o risco é mais importante de leucemia linfoblástica aguda (LLA). Outras síndromes com defeito no reparo do DNA estão associados com doenças malignas hematológicas, entre elas a LMA, como a Síndrome de Bloom, a Anemia de Fanconi, a neurofibromatose, a síndrome de Li-Fraumeni, e outras. A associação familiar de caráter autossômico dominante está associado a uma variedade de alterações citogenéticas. Já a autossômica recessiva está mais associada a monossomia do cromossomo 7, com apresentação de mielodisplasia na infância com transformação posterior para LMA.

É conhecido, também, o aumento do risco de LMA associado a exposição a solventes orgânicos como o benzeno, irradiação ionizante ou quimioterápicos (principalmente alquilantes ou inibidores da topoisomerase II), correspondendo a 6 a 8% dos casos. A combinação da quimioterapia a radioterapia parece ter uma

importância maior no aumento desse risco quando comparado a cada uma dessas modalidades de tratamento isoladas, principalmente quando a irradiação é maior que 2000 cGy. ⁽¹⁾

Há o aumento de risco de transformação leucêmica em pacientes com algumas doenças hematológicas prévias, como a Síndrome Mielodisplásica (SMD), cujo aumento é de pelo menos 30% de desenvolver LMA. Outras doenças hematológicas também aumentam o risco, porém com uma associação menos importante como as desordens mieloproliferativas como a Policitemia Vera e Trombocitose Essencial, e a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN - bem menos comum).⁽¹⁾

2.3 Diagnóstico:

- Morfologia: É recomendado um aspirado da medula óssea (AMO), com esfregaço medular e de sangue periférico com coloração Wright-Giemsa, com contagem de pelo menos 200 leucócitos no esfregaço periférico e contagens de pelo menos 500 células nucleadas no esfregaço medular. É recomendado realização de biópsia de medula óssea (BMO) em caso de aspirado seco. O diagnóstico é feito quando há 20% ou mais de blastos na medula óssea ou no sangue periférico ou t(15;17), t(8;21), inv (16) ou t(16;16). Pode ser feito mieloperoxidase (MPO - presente em $\geq 3\%$ de blastos – diferenciação mielóide) , Sudan Black B (é menos específico), esterase não específica (NSE - mostra a atividade citoplasmática de monoblastos - $>80\%$ - e monócitos - $>20\%$), PAS (positivo na leucemia aguda eritróide). Em 1976, French-American-British (FAB) system categorizou as LMA's em oito categorias (M0-M7) de acordo com a linhagem e a diferenciação. ⁽⁵¹⁾
- Imunofenotipagem: É considerado o padrão ouro para o diagnóstico de LMA. Normalmente o critério diagnóstico é 20% ou mais de marcadores expressando células blásticas (exceto para marcadores citoplasmáticos que o cutoff é mais baixo – 10%). Segue sugestão de marcadores a serem realizados sugeridos pela World Health Organization (WHO) em tabela abaixo (Tabela 2).⁽⁴²⁾ Algumas anormalidades genéticas comuns apresentam algumas marcações fenotípicas características. Por exemplo, nos pacientes com t(8;21),

frequentemente tem marcador linfóide (CD19) e menos frequente o CD7 ou CD56; com inv(16) frequentemente marcador de linhagem T CD2; com *NPM1* tipicamente elevado CD33, e expressão reduzida de CD34.

Tabela 2: Imunofenotipagem - Marcadores citoplasmáticos e de superfície	
<u>Leucemia Mielóide Aguda</u>	
Estágio precursor	CD34, CD38, CD117, CD133, HLA-DR
Granulocíticos	CD13, CD15, CD16, CD33, CD65, MPOc
Monocíticos	NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima, CD4, CD11b, CD36, NG2 homólogo
Megacariocíticos	CD41 (glicoproteína IIb/IIIa), CD61 (glicoproteína IIIa), CD42 (glicoproteína Ib)
Eritróides	CD235a (glicoforina A)
<u>Leucemia Aguda de Fenótipo Misto</u>	
Linhagem Mielóide	MPO ou evidência de diferenciação monocítica (pelo menos 2 dos seguintes: NSE, CD11c, CD14, CD64, lisozima)
Linhagem B	CD19 (forte) com pelo menos 1 dos seguintes: CD79a, CD22c, CD10, ou CD19 (fraco) com pelo menos 2 dos seguintes: CD79a, CD22c, CD10
Linhagem T	CD3c ou CD3 de superfície

Fonte, adaptado ⁽⁴²⁾

- Citogenética: mandatório, com avaliação de pelo menos 20 metáfases. Faz parte da avaliação de risco e sendo o principal fator prognóstico. As alterações citogenéticas acometem aproximadamente 55% dos pacientes. ^(43, 44)
- Marcadores moleculares: pode ser feito através do método FISH, como uma opção na detecção dos rearranjos *RUNX1-RUNX1T1*, *CBFB-MYH11*, *MLL* e *Evi1*, perda do cromossomo 5q e 7q. Pode ser feito pela análise da medula óssea ou sangue periférico por reação em cadeia da transcriptase- polimerase reversa. Além dos genes já citados e também avaliados pelo método FISH, identifica o *NPM1*, o *FLT3*, o *CEBPA*, o *MLL*, o *NRAS*, o *WT1*, o *KIT*, o *RUNX1*, o *TET2*, o *NADP+*, o *IDH1*. O *NPM1*, o *CEBPA* e o *FLT3* não são mandatórios, mas é recomendado realizá-los em pacientes com citogenética normal, pois muda a estratégia terapêutica. ^(42, 45)

2.4 Classificação de risco – Estratificação Prognóstico:

A classificação de risco é baseada em critérios clínicos e biológicos de análise citogenética e molecular e norteia a terapêutica pós terapia de indução.

A LMA secundária a transformação leucêmica de patologia hematológica prévia ou secundária a quimioterapia ou radioterapia são consideradas de alto risco. Alguns outros critérios clínicos são associados a um prognóstico desfavorável, como: idade acima de 60 anos, contagens leucocitárias ao diagnóstico acima de 100 mil, doença extramedular, não alcançar a remissão completa precocemente, doença residual mínima (DRM) positiva, blastos CD34+, entre outros.

A análise citogenética é o principal preditor prognóstico, tendo atualmente mais de 100 anormalidades cromossômicas descritas. A análise de mutações genéticas e sua conseqüente transcrição molecular tem sido muito estudada na tentativa de complementar a estratificação de risco, otimizando as estratégias de tratamento pós remissão. ^(1,4,5) O avanço progressivo nas técnicas de biologia molecular já evidenciou 23 mutações gênicas, e uma média de 13 mutações por paciente. ⁽²²⁾

As translocações do fator de ligação nuclear que ocorrem na t(8;21), vista em aproximadamente 8% das LMA's, assim como a inv(16), que ocorre em aproximadamente 7% dos pacientes, são mais comumente encontradas em pacientes jovens e estão associados a prognóstico favorável. ⁽⁵²⁾

O cariótipo complexo, definido pela presença de ≥ 3 anormalidades cromossômicas, ocorre em 10-12% dos pacientes. Ele está associado a mau prognóstico, exceto quando na presença de t(8;21), inv(16), ou t(16;16) e t(15;17), onde a complexidade do cariótipo não parece alterar o risco. Algumas características estão mais presentes nos cariótipos complexos, como a perda do 17q e/ou a mutação no gene TP53, os quais ocorrem em até 2/3 dos casos. ^(42, 48)

Tem-se proposto que os cariótipos monossômicos, os quais estão associados a prognóstico muito ruim, sejam considerados uma categoria a parte. ^(42,49)

Alguns grupos de alterações cromossômicas não tem seu impacto bem definido na estratificação de risco como a del(7q), trissomia do 8, del(9q), t(v;11)(v;q23), que não a t(9,11) e a del(20q). O impacto de lesões secundárias não está bem estabelecido, com exceção da trissomia do 22 nos pacientes com inv(16) ou t(16;16), os quais apresentam aumento da sobrevida livre de recaída. ^(22, 42)

Mesmo com características citogenéticas de risco favorável, os pacientes idosos parecem apresentar um aumento na incidência de eventos adversos. A idade é fator de risco independente. Tem-se proposto uma classificação específica para os idosos. O índice de escore de comorbidades é muito útil em auxiliar a definição de quais pacientes submeter ou não a terapia curativa. ^(42, 46, 47)

De acordo com os critérios clínicos acima descritos associados aos critérios biológicos citogenéticos e moleculares, podemos classificar as LMA's em Alto Risco, Risco Intermediário ou Baixo Risco, conforme descrito na tabela abaixo (Tabela 3).

Tabela 3: Estratificação de Risco Baseado nos Marcadores Biológicos Citogenéticos e Moleculares

Classificação de risco	Anormalidade Citogenética	Alteração Molecular
Baixo Risco	inv (16) ou t (16;16) t (8;21) t (15;17)	Cariótipo normal: com Mutação <i>NPM1</i> na ausência de <i>FLT3-ITD</i> ou Mutação <i>CEBPA</i> bialélica isolada
Risco Intermediário	Cariótipo normal Trissomia do 8 isolado t (9;11)	t (8;21), <i>RUNX1/RUNX1T1</i> inv (16), t (16;16), <i>CBFB-MYH11</i> : com Mutação no c-KIT
Alto Risco	Cariótipo complexo (≥ 3 anormalidades cromossômicas -5, del 5q, -7, del 7q 11q23, del (9q) inv (3), t(3;3) t (6;9) t(9;22) Cariótipo monossômico	Cariótipo normal: com Mutação <i>FLT3-ITD</i> Rearranjo <i>MLL</i> Mutação <i>DNMT3A</i> Expressão <i>BAALC</i> Expressão <i>ERG</i> Expressão <i>MNI</i> Polimorfismo <i>WT1</i> <i>BCR-ABL</i> Aumento de expressão de <i>Evi-1</i>

Fonte, adaptado ^(22, 48)

Entre 40 e 50% dos pacientes com LMA apresenta cariótipo normal, tendo classificação citogenética de Risco Intermediário, com uma OS em 5 anos de aproximadamente 25% apenas. O refinamento da classificação desse grupo através de pesquisa de mutações moleculares subdivide esse grupo em três subgrupos e torna a classificação prognóstica mais precisa (Tabela 4).

Tabela 4: Avaliação de Risco com associação de Análise Citogenética e Marcadores Moleculares			
CLASSIFICAÇÃO CITOGENÉTICA	MUTAÇÕES		RISCO GLOBAL
Baixo Risco	-		Favorável
Cariótipo Normal Risco Intermediário	<i>FLT3-ITD</i> -	Mutação <i>NPM1</i> e <i>IDH1</i> ou <i>IDH2</i>	
	<i>FLT3-ITD</i> -	<i>ASXL1</i> , <i>MLL-PTD</i> , <i>PHFG</i> , e <i>TET2</i>	Intermediário
	<i>FLT3-ITD</i> – ou +	Mutação <i>CEBPA</i>	
	<i>FLT3-ITD</i> +	<i>MLL-PTD</i> , <i>TET2</i> e <i>DNMT3A</i> e trissomia 8 -	
	<i>FLT3-ITD</i> -	<i>TET2</i> , <i>MLL-PTD</i> , <i>ASXL1</i> ou <i>PHF6</i>	Desfavorável
	<i>FLT3-ITD</i> +	<i>TET2</i> , <i>MLL-PTD</i> , <i>DNMT3A</i> , ou trissomia do 8, sem mutante <i>CEBPA</i>	
Alto Risco	-		

Fonte, adaptado ⁽²²⁾

2.5 Anormalidades citogenéticas e moleculares:

Algumas anormalidades citogenéticas e moleculares são mais comuns em determinados grupos de pacientes. Por exemplo, anomalias clonais cromossômicas são encontradas na maioria das LMA's associadas a terapias prévias. A principal desordem cromossômica associada é a deleção do cromossomo 5 e/ou 7, que ocorre em média 3 a 5 anos após a terapia quimioterápica com agentes alquilantes e é precedida de mielodisplasia. Outro clone comum envolve o cromossomo 11q23, caracterizado pelo rearranjo no gene *MLL* e está principalmente relacionado a utilização de

quimioterápicos relacionados a topoisomerase II, com uma latência menor entre a sua exposição e o desenvolvimento da doença que beira os 12 a 18 meses, e, normalmente sem displasia prévia.

Os paciente com síndrome de Down tem descrita a mutação com perda de função do fator de transcrição hematopoiético *GATA-1*.

Dentre as mutações mais comuns, 23 a 33% dos pacientes com cariótipo normal apresentam *FLT3-ITD* positivo e 5 a 30% mutação *MLL* os quais os reclassifica em Alto Risco. ⁽⁵⁵⁾

Os pacientes com a mutação *FLT3-ITD* apresentam mesmas taxas de RC que os pacientes de verdadeiro risco intermediário, porém com maiores taxas de recaída, se beneficiando do transplante alogênico precoce, mesmo que os resultados ainda sejam inferiores aos pacientes sem a mutação. Os pacientes que apresentam essa mutação tendem a ser os mais idosos e com maiores taxas de contagens leucocitárias. ^(22, 53) A presença dessa mutação geralmente prevalece sobre as outras e pode converter os casos que apresentam lesão citogenética de prognóstico favorável em desfavorável. ⁽⁶⁵⁾

Outros 45% a 63% tem a mutação *NPM1* que confere um prognóstico favorável, especialmente na ausência do *FLT3-ITD*. Aproximadamente 40% dos pacientes que carrega a mutação *NPM1*, também carrega a mutação *FLT3-ITD*.

A mutação *CEBPA*, presente em 8 a 19% dos pacientes, se associa a um prognóstico mais favorável, semelhante aos paciente com mutação *NPM1* sem *FLT3-ITD*. Ainda não está claro qual o papel prognóstico quando a mutação *CEBPA* está associada a *FLT3-ITD*.

Mesmo com citogenética favorável como os pacientes com t(8;21) ou inv(16) ou t(16;16), a presença da mutação *KIT* tem influência desfavorável.

O número de mutações descritas relacionadas a essa doença é crescente e sua investigação tem sido cada vez mais estimulada. Essas análises incluem genes já conhecidos como *TET2*, *RUNX1*, *WT1*, *IDH1* e *IDH2*, *EVII*, *ERG*, *MNI*, *DNMT3A* e *BAALC*. O valor prognóstico de alguns deles ainda não está estabelecido.

2.6 Classificação WHO:

A. LMA com anormalidades citogenéticas recorrentes:

- a. *LMA com t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.*

Está mais associada ao subtipo M2 da classificação FAB e apresenta uma frequência aumentada de doença extramedular, conhecido como Sarcoma Granulocítico. Esse rearranjo está associado a bom prognóstico.

- b. *LMA com inv(16)(p13q22) ou t(16;16)(p13;q22); CBFβ-MYH11.*

Associado ao subtipo M4, apresenta altas taxas de resposta ao tratamento, com bom prognóstico.

- c. *APL com t(15;17)(q22;q12); PML- RARα*

Leucemia Promielocítica Aguda com translocação envolvendo o locus do receptor α do ácido retinóico – t(15;17)(q22;q12) com a fusão do PML (do cromossomo 15) com RARα (cromossomo 17). Essa leucemia está associada a ótima taxa de resposta a terapia alvo molecular com ácido transretinóico (ATRA). Essa fusão está associada ao bloqueio da diferenciação no estágio de promielócitos. O tratamento com ATRA reverte esse bloqueio permitindo a diferenciação dessa célula. Outras translocações menos frequentes são a t(11;17)(q23;q12) – ZBTB16-RARα, a t(11;17)(q13;q12) – NUMA1- RARα ou a LMA com STAT5B-RARα.

- d. *LMA com t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL.*

O rearranjo *MLL* pode estar relacionado a outras mutações como t(6;11)(q27;q23)- *MLLT4-MLL*; t(11;19)(q23;p13.3) – *MLL-MLLT1*; t(11;19)(q23;p13.1) – *MLL-ELL*; t(10;11)(p12;q23) – *MLLT10-MLL*

- e. *LMA com t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214*

- f. *LMA com inv(3)(q21;q26.2) ou t(3;3)(q21;q26.2); RNPI-EVII*

- g. *LMA (megacarioblástica) com t(1;22)9p13;q13); RBM15-MKL1.*

Leucemia rara, mais comum na infância.

- h. *LMA com mutação do NPM1*

- i. *LMA com mutação CEBPA*

Segundo a classificação WHO, para o diagnóstico de LMA faz-se necessário > 20% de blastos na medula óssea, exceto para as anormalidades com t(15;17), t(8;21), inv(16) ou t(16;16) e alguns casos de eritroleucemia.

A mutação de FLT3 não é considerada uma entidade em separado pela WHO, porém sua pesquisa é muito recomendada já que é importante fator prognóstico, já que confere vantagem de sobrevivência e proliferativa a célula leucêmica. (8, 32, 42)

B. LMA relacionada a Mielodisplasia

Para esse diagnóstico é necessário 50% ou mais de displasia em 2 ou mais linhagens de células hematopoiéticas em paciente com história prévia de SMD, ou neoplasia mieloproliferativa que tenha evoluído com 20% ou mais de blastos na medula óssea. Existe algumas anormalidades citogenéticas que são suficientes para diagnosticar LMA relacionada a SMD. São elas: cariótipo complexo (3 ou mais anormalidade cromossômicas); -7 ou del(7q); -5 ou del(5q); i(17q) ou t(17p); -13 ou del(13q); del(11q); del(12p) ou t(12p); del(9q); idic(X)(q13); t(11;16)(q23;p13.3); t(3;21)(q26.2q22.1); t(1;3)(p36.3;q21.1); t(2;11)(p21;q23); t(5;12)(q33;p12); t(5;7)(q33;q11.2); t(5;17)(q33;p13); t(5;10)(q33;q21); t(3;5)(q25;q34)

C. Neoplasia Mielóide Associada a Terapia Prévia

D. LMA não especificada

- a. *LMA com diferenciação mínima (FAB M1)*
- b. *LMA sem maturação (FAB M0)*
- c. *LMA com maturação (FAB M2)*
- d. *Leucemia Mielomonocítica Aguda (FAB M4)*
- e. *Leucemia Monocítica Aguda (FAB M5)*
- f. *Leucemia Eritróide Aguda (leucemia pura de série eritróide e eritroleucemia) (FAB M6)*
- g. *Leucemia Megacariocítica Aguda (FAB M7)*
- h. *Leucemia Basofílica Aguda*
- i. *Panmielose Aguda com Mielofibrose*

E. Sarcoma Granulocítico

F. Proliferação Mielóide associada a Síndrome de Down

- a. *Desordem Mieloproliferativa Transitória*
- b. *Leucemia Mielóide associada a Síndrome de Down*

G. Leucemia de células dendríticas

H. Leucemia Aguda de Linhagem Ambígua

- a. *Leucemia Aguda Indiferenciada*
- b. *Leucemia Aguda com Fenótipo Misto com t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL. Pode ter fenótipo misto, mas deve ser tratada como LLA BCR-ABL positivo*
- c. *Leucemia Aguda de Fenótipo Misto com t(v;11q23); rearranjo MLL*
- d. *Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, Mielóide/B*
- e. *Leucemia Aguda de Fenótipo Misto, Mielóide/T*
- f. *Leucemia/ Linfoma Linfoblástico de Células NK*

2.7 Tratamento:

2.7.1 Terapia de indução:

O tratamento restringe-se basicamente a quimioterapia. O tratamento de indução é o mesmo nas últimas três décadas, composto por antraciclina e Ara-C. A sobrevida global tem aumentado nos últimos anos por melhora significativa na terapia de suporte. O tratamento pós indução inclui consolidação intensiva com quimioterapia ou TCTH alogênico a ser definido de acordo com a classificação de risco, realizada através de características clínicas da doença, análise citogenética e molecular. ⁽¹⁾

O objetivo do tratamento é alcançar e manter a remissão completa (RC)¹. A RC está diretamente relacionada a sobrevida global (OS). Com o passar do tempo da manutenção da RC, o risco de recaída da doença cai progressivamente. Após 3 anos de RC o risco de recaída encontra-se em menos de 10%, podendo o paciente ser considerado potencialmente curado.

O famoso regime quimioterápico de indução chamado “7+3”, introduzido há mais de 3 décadas, inclui 3 dias de daunorrubicina 45-60 mg/m²/dia combinado a 7 dias de citarabina 100-200 mg/m²/dia, sendo considerado até o momento o tratamento “gold standard”, com uma média de RC de 60-80%. Já se tentou adicionar algumas drogas

¹ Remissão completa (RC): definida como a medula óssea com menos de 5% de blastos, na ausência de blastos com bastões de Auer, ausência de doença extramedular, neutrófilos > 1000/μL; plaquetas > 100.000μL; sem necessidade de transfusão de série vermelha. A RC citogenética prevê a reversão para cariótipo normal no período da remissão medular em casos de cariótipo alterado ao diagnóstico. A RC molecular ainda não está bem definida.

citotóxicas ao esquema, como a tioguanina ou etoposide para incrementar resposta, porém nenhuma delas foi efetiva em aumentar taxa de RC, duração do tempo de remissão ou sobrevida. Não recomendado como rotina, mas utilizado em alguns protocolos para incrementar resposta, o G-CSF (*granulocyte colony-stimulating fator*) ou o GM-CSF (*granulocyte macrophage colony-stimulating fator*) tem o objetivo de aumentar a citotoxicidade aos quimioterápicos.

Durante a terapia de indução existe um risco aumentado de morbimortalidade por complicações como infecções, especialmente por fungo, particularmente *Aspergillus sp.* e bacilos gram negativos. O sítio principal de infecção é o pulmão. Além disso, tem-se risco aumentado de sangramento, especialmente em pacientes com altas contagens leucocitárias e distúrbios de coagulação, mais frequentes no início da terapia de indução. O risco de sangramento grave, como no SNC, tem diminuído com o passar do tempo devido ao suporte hemoterápico.

Os pacientes com refratariedade ao tratamento, normalmente apresentam uma sobrevida curta, em média de 4 –5 semanas.

Os pacientes que não respondem ao primeiro ciclo de indução podem ser reinduzidos, ou realizado indução com novo Protocolo quimioterápico, mas sabidamente, terão tendência a duração de RC menor.

A avaliação da resposta a indução, pode ser complementada com reavaliação citogenética. A manutenção das alterações pode predizer uma tendência a duração mais curta da sobrevida livre de doença em pacientes que entraram em remissão.

2.7.2 Terapia alvo molecular:

O fenótipo da LMA resulta de múltiplas lesões genéticas e epigenéticas afetando a diferenciação, proliferação e apoptose, sendo improvável que combatendo uma única proteína aberrante se erradique o clone leucêmico. Apesar de ativos contra o clone leucêmico, tem sido necessário associá-los a combinação de terapia citotóxica convencional.

→ Gentuzumab Ozogamicina (GO):

É um anticorpo monoclonal humano anti-CD33 que ligado ao agente citotóxico caliqueamicina inibe a síntese de DNA e induz a apoptose. Já com uso estabelecido em

pacientes idosos que não são candidatos a outros agentes citotóxicos. Em idosos em primeira recaída, leva a taxas de remissão de 15-35%.⁽⁶²⁾ Em adultos jovens, a adição de GO ao tratamento convencional com quimioterapia tem taxas de remissão de até 91%.⁽⁶³⁾ O limitante de dose é a toxicidade hepática e doença venooclusiva.⁽⁶⁴⁾

→ Inibidores de FLT3:

Muitas alterações genéticas que estão relacionadas ao desenvolvimento ou progressão da LMA são uma perspectiva de terapêutica alvo molecular.^(30, 31) FLT3 é um receptor tipo III de tirosino quinase expresso na superfície células progenitoras hematopoiéticas e, também, presente em células de leucemia aguda. A mutação no FLT3 é a alteração genética mais associada a LMA, estando presente em até 30% dos adultos com LMA.⁽³²⁾ A mutação pode ser FLT3-ITD (a mais comum) ou FLT3-KDM. Essas mutações estão associadas a leucocitose e são a de mais pobre prognóstico. Porém, apesar de bem conhecida a relação da mutação FLT3-ITD com mau prognóstico e parecer estar associada ao nível da mutação alélica, não somente a sua presença, a mutação FLT3- KDM tem relação com o prognóstico ainda controversa.^(33, 34, 35, 36, 37, 38)

Os inibidores de FLT3 são uma alternativa promissora no tratamento alvo molecular da leucemia, porém ainda estão em estudo clínico fase I e II, sendo que nenhum dele é, ainda, autorizado para uso clínico.

Dentre os inibidores de primeira geração, temos o Tandutinib (Millenium), o Sunitinib (Pfizer), o Midostaurin (Novartis) e o Lestaurtinib (Cephalon). Essas medicações estão em estudo fase I e II, porém as análises iniciais não demonstraram resultado clínico significativo, além de ter apresentado alguns parafeitos importantes e clinicamente significativos.

Os inibidores de segunda geração, como o Sorafenib (Bayer), apesar de levarem a uma redução transitória dos blastos quando em monoterapia, com eficácia clínica limitada, quando usados em combinação com quimioterapia parecem ter uma boa taxa de resposta nas LMA's refratárias ou recaídas com a mutação do FLT3.⁽³⁹⁾ Porém, ainda, não há evidência estatística de que essa combinação tenha impacto em sobrevida global e livre de eventos quando comparado a quimioterapia sozinha em idosos.⁽⁴⁰⁾ O Quizartinib (Ambit), apesar de muito potente e com estudos fase I e II sugestivos de boas perspectivas de controle clínico da doença em pacientes com doença refratária e recaída, apresenta limitação de dose por toxicidade, principalmente cardíaca.

→Agentes Hipometilantes:

A Azacitidina e a Decitabina, aprovadas para uso no tratamento de SMD, prolongam a OS quando comparadas com regimes com quimioterapia convencional em pacientes com SMD de risco intermediário II e alto risco. Nos pacientes com LMA secundária a SMD a OS é incrementada de aproximadamente 16% com terapia convencional a aproximadamente 50% em 2 anos quando da associação dessa classe de medicação. ^(67, 68)

2.7.3 Terapia pós indução:

Frequentemente é realizada a intensificação e a consolidação, que normalmente utilizam droga similares a terapia de indução, eventualmente, inclusive em mais altas doses. Nesse momento pode ser realizado, também, o Transplante de Medula Óssea Autólogo ou o Transplante de Medula Óssea Alogênico, com ou sem consolidação prévia.

Estudos já testaram vários esquemas de manutenção, alguns com benefício em sobrevida livre de doença, porém nenhum demonstrou benefício na sobrevida global. ⁽¹⁾

Quimioterapia intensiva com altas doses de citarabina (4 ciclos de 3g/m² 12/12h nos dias 1, 3 e 5) pós remissão tem resultados superiores as doses intermediárias (400 mg/m² em infusão contínua nos dias 1-5) ou dose padrão (100 mg/m² em infusão contínua nos dias 1-5). ⁽⁵⁷⁾ Altas doses de citarabina pode ser usada associada a outros agentes quimioterápicos em esquemas de consolidação intensiva, porém não parecem ser superiores as altas doses de citarabina isoladas. ⁽⁵⁸⁾

→ TCTH Alogênico:

O Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas Alogênico é um procedimento potencialmente curativo, promovendo o mais potente efeito antileucêmico como terapia pós remissão, associando o benefício do efeito *Enxerto Versus Leucemia (GVL)* com a quimioterapia em altas doses do condicionamento, porém é um tratamento com importante morbimortalidade. ⁽²⁾

O TCTH possui uma baixa taxa de recaída, principalmente em pacientes em 1ª remissão completa (RC). ⁽⁶⁾ No entanto, é um procedimento com alta taxa de mortalidade não relacionada a recaída (NRM – *nonrelapse mortality*). O risco de

recaída precisa ser contraposto a mortalidade relacionada a esse procedimento. As principais complicações são doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD) agudo e crônico, risco de infecções graves, além de complicações tardias como disfunções hormonais, infertilidade, menopausa precoce, disfunção sexual, déficit de crescimento, entre outros, que podem acarretar em prejuízo importante na qualidade de vida a mais longo prazo.⁽¹⁴⁾

Metanálises de estudos clínicos demonstraram significativo benefício na OS de pacientes em IRC de risco intermediário e alto risco quando compararam TCTH alogênico com terapia de consolidação com quimioterapia baseados na intenção de tratar.^(6, 7)

Os pacientes de baixo risco apresentam uma sobrevida livre de doença de aproximadamente 60%, não se beneficiando do TCTH alogênico devido ao risco desse procedimento sobrepujar os benefícios. Esses pacientes não são considerados candidatos ao TCTH alogênico em 1ª remissão.^(5, 8, 18)

Os pacientes com alto risco ou recaídos tem indicação precisa de TCTH alogênico, tanto aparentado quanto não relacionado, apresentando uma sobrevida livre de doença e sobrevida global superiores quando comparado a terapia pós remissão com consolidação com quimioterapia (OS de aproximadamente 44% versus 15% respectivamente).^(7, 9, 12, 21)

As leucemias secundárias a terapia prévia com radioterapia ou quimioterapia tem a chance de cura mais provável quando submetidos a TCTH alogênico. Porém ao definir sua estratégia de tratamento, é necessário avaliar o status da neoplasia primária, seu status performance, as complicações da terapia primária e a análise citogenética.

A ausência de resposta com um primeiro ciclo de indução ou o clearance lento de blastos são preditores desfavoráveis de prognóstico, com altas taxas de recaída e mortalidade não associada a recaída, com taxa de OS de somente 20-30%.⁽⁵⁹⁾ Uma estratégia de abordagem é a sequência de quimioterapia intensiva seguida de 3 dias de intervalo e posterior TCTH alogênico com RIC e profilaxia com administração de DLI (*donor lymphocyte infusions*).⁽⁶⁰⁾ Pode-se utilizar, também, resgate com citarabina em altas doses associado a antraciclina e posterior transplante.

Os pacientes de risco intermediário, que compreendem 45-70% dos casos de LMA, tem sua indicação duvidosa, principalmente, quando, da indisponibilidade de avaliação de mutações moleculares. Esses pacientes, quando possuem doadores aparentados disponíveis, acabam sendo levados a transplante para minimizar os riscos de recaída, principalmente quando jovens ou com outras características clínicas que indicam maior risco (como altas contagens leucocitárias ou doença extramedular ao diagnóstico).

Segundo estudo prospectivo realizado no Japão com a base de dados nacional, o TCTH alogênico em pacientes com risco intermediário em 1ª remissão com doador aparentado e não aparentado tem demonstrado significativo benefício, com sobrevida global de 65% e 68% em 4 anos, respectivamente. A mortalidade nesse grupo de pacientes foi significativamente maior em pacientes com quarenta anos ou mais, combinação doadora feminina/ receptor masculino e quando foi necessário mais de um curso de quimioterapia de indução para alcançar a remissão. O aumento da mortalidade não relacionado a recaída foi maior em pacientes com quarenta anos ou mais, na combinação doadora feminina/ receptor masculino e na presença mismatch em TCTH alogênico não aparentado quando comparado ao transplante aparentado. Não houve diferença significativa das taxas de DECH agudo ou crônico com transplante aparentado e não aparentado nessa população. ⁽³⁾

Apesar dos dados encorajadores, o transplante alogênico com doadores alternativos ainda não tem seu papel bem definido nessa população, porém sua possibilidade deve ser aventada. ^(10, 54) Quando da inexistência de doador aparentado disponível, devemos avaliar idade do paciente, performance status, comorbidades, combinação de sexo entre receptor e doador (doador feminina com receptor masculino com maior risco de mortalidade), tempo de remissão, entre outros. Alguns estudos reportam resultados comparáveis entre transplante com doadores aparentados e não aparentados, porém somente com um pequeno número de paciente com LMA em primeira remissão. ^(9, 10, 11, 12) Ainda não há estudos comparando transplante com doador não aparentado ou com fontes alternativas de célula tronco e quimioterapia de consolidação nesses pacientes em 1ª remissão.

Reiterando os dados de estudos prévios, uma análise prospectiva alemã do Grupo AML Cooperative Group (AMLCG99) demonstrou benefício com TCTH

alogênico com significativo aumento de sobrevida global e redução das taxas de recaída em paciente com risco intermediário a alto risco quando comparado a quimioterapia de consolidação. (6, 7, 22, 24)

Tem indicação absoluta para pacientes em segunda remissão, e, nesse caso, tendo as fontes de células tronco hematopoiéticas, como cordão umbilical ou transplante haploidêntico um papel mais importante como alternativa aos pacientes sem doador aparentado ou não aparentado compatível.

O tempo ideal de realizar o transplante ainda não está bem estabelecido. Porém, segundo análise retrospectiva de registros do European Group for Bone and Marrow Transplantation (EBMT) não parece ter benefício em realizar a terapia de consolidação antes do TCTH alogênico para os paciente em primeira RC. Novos estudos prospectivos e que contemplem pacientes além da primeira remissão são necessários para uma análise mais adequada. (1)

Comparativamente ao Transplante Autólogo de Medula Óssea, o TCTH alogênico apresenta uma sobrevida maior em pacientes jovens sem comorbidades em primeira RC, com sobrevida livre de doença de 18% versus 43% respectivamente. (15, 22, 23)

Tendo em vista que somente 25% a 30% dos pacientes tem doador aparentado compatível disponível, o transplante com doador compatível não aparentado tem-se tornado fonte cada vez mais importante para a realização do procedimento. Os resultados tem sido cada vez mais parecidos com o transplante de doador aparentado, tendo em vista que esses pacientes não tem tido mais tanta dificuldade e demora para conseguir doador compatível com a expansão cada vez maior do número de doadores inscritos.

Segundo dados do Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea (REDOME), em novembro de 2014 havia aproximadamente 3,5 milhões de doadores inscritos no Brasil, contrastando com os dados de 12 mil inscritos até os anos 2000. O Brasil se tornou o terceiro maior banco de dados no mundo, ficando atrás apenas do Estados Unidos e da Alemanha. Atualmente, tem-se mais de 23 milhões de doadores

voluntários inscritos no mundo. Aproximadamente 50% dos pacientes tem um potencial doador não aparentado. ^(22, 69)

Segundo informações do CIBMTR (The Center for International Blood & Marrow Transplantation Research), o transplante de doador não aparentado está relacionado a maior taxa de DECH agudo grau II a grau IV, porém com taxas de sobrevida global semelhantes as comparadas aos transplantes realizados com doadores aparentados. ^(22, 28) No grupo de alto risco a sobrevida global em 5 anos encontra-se em torno de 25% nos dois grupos, de transplante aparentado e não aparentado, com similar taxa de mortalidade não relacionada a recaída. Não há dados comparativos prospectivos de pacientes de risco intermediário. ⁽²¹⁾

Além do transplante com células de cordão umbilical, o transplante haploidêntico tem sido uma alternativa para os pacientes que não tem doador compatível, já que 90-95% dos pacientes tem doador haploidêntico disponível. ⁽¹⁾

Ao avaliar os riscos relacionados ao TCTH alogênico, é tentador adiar o procedimento para ser realizado pós recaída, porém apenas aproximadamente 46% dos pacientes alcançam a segunda remissão completa. ⁽²²⁾ Além disso, mesmo ainda em primeira RC o aumento do intervalo entre o diagnóstico e o tempo de transplante está diretamente relacionado ao aumento de risco de recaída. ⁽³⁾

Ao considerar que a média de idade ao diagnóstico é 70 anos e que a tendência é de que quanto maior a idade, mais associado a citogenética de alto risco ou associado a SMD prévia ou a quimioterapia ou radioterapia prévia, faz-se necessário dados referentes a essa população quanto aos riscos relacionados ao TCTH alogênico. Normalmente os estudos incluem pacientes com idade até 60 anos. Porém, a melhora na avaliação nos índices de comorbidades e a utilização de condicionamento de intensidade reduzida tornou factível esse procedimento em pacientes mais velhos. Análise dos dados do CIBMTR (The Center for International Blood & Marrow Transplantation Research) compararam TCTH alogênico e quimioterapia em paciente entre 60-70 anos, mostrando menores riscos de recaída em 3 anos (32% versus 81%; $p < 0,001$), maior mortalidade não relacionada a recaída (36% versus 4%; $p < 0,001$) e maior sobrevida livre de recaída (32% versus 15%; $p = 0,001$). Apesar da sobrevida global ter sido maior

no grupo submetido ao transplante (37% versus 25%; $p= 0,08$), essa diferença não foi estatisticamente significativa. ^(22, 26)

O condicionamento com intensidade reduzida pode ser uma boa alternativa para os pacientes com comorbidades, além de para os pacientes mais idosos.

Um dos maiores desafios no tratamento da LMA é a recaída pós transplante que ocorre em até 25% a 30% dos pacientes. Tem-se estudado o papel da infusão de linfócitos do doador com um papel promissor no controle da atividade da doença. Os hipometilantes, também parecem ter um papel importante aumentando a função das células T reguladoras. A combinação da DLI e azacitidina foi testada recentemente em um pequeno estudo e mostrou uma taxa de RC de 23%. ^(22, 29) A terapia alvo molecular como inibidores de FLT-3, e várias outras estratégias imunomodulatórias pós TMO como uso de anticorpos monoclonais tem um futuro promitente.

A tabela abaixo (tabela 5) pondera sobre os riscos de recaída nos grupos tratados com consolidação com quimioterapia ou com TCTH alogênico baseados na estratificação de risco, e a mortalidade não relacionada a recaída quando realizado o transplante.

Tabela 5: Avaliação de Riscos em Pacientes em 1ª RC		
Classificação de Risco	Risco de Recaída: QT x TCTH Alogênico	Mortalidade não relacionada a recaída - TCTH
Baixo Risco	35-40% x 15-20%	10-15%
Risco Intermediário	50-55% x 20-25%	<20-25%
Alto Risco	70-90% x 30-50%	<40%

Fonte, adaptado ^(2, 3, 5, 6, 8)

→ TCTH Autólogo:

Promove um efeito antileucêmico mais potente que a quimioterapia, com menores taxas de recaída (58% versus 70%) e melhor sobrevida livre de recaída em 5 anos (38% versus 29%), apesar de aparentemente não melhorar sobrevida global. ^(22, 27) Pode ser uma alternativa aos pacientes com risco favorável sendo útil como terapia de consolidação ou aqueles pacientes com risco intermediário ou alto risco com indicação de TCTH alogênico que não tem doador ou performance status para tal procedimento. A coleta das células é preferencialmente periférica, com melhores resultados. Com exceção ao efeito maléfico em relação às maiores taxas de infertilidade, não apresenta maior morbimortalidade quando comparado à quimioterapia. Seu papel nos pacientes com recaída não está bem estabelecido por estudos prospectivos, porém parece não melhorar sobrevida global.

2.8 Monitorização de DRM:

Pode ser determinada por PCR quantitativo através da detecção das mutações específicas da doença ou por imunofenotipagem através da pesquisa do fenótipo aberrante associado à leucemia. A monitorização inclui avaliação precoce de resposta ao tratamento para incrementar a estratificação de risco e guiar a terapia pós remissão e a monitorização pós tratamento. A vantagem da citometria de fluxo é sua aplicabilidade e acesso a um número maior de pacientes, apesar de sua técnica dispor de menor sensibilidade do que a pesquisa das mutações por PCR quantitativo. DRM positiva após a terapia de indução e consolidação é um fator prognóstico independente. ^(56, 66) A pesquisa de DRM pré e pós TCTH alogênico parece estar relacionada ao aumento das taxas de recaída. ⁽⁶⁶⁾

2.9 Manejo em idoso :

Considerados os pacientes com 60 anos ou mais. O prognóstico em LMA piora a cada ano, provavelmente pelo acúmulo de características como pior status performance, associação com comorbidades, resistência ao tratamento, piores características citogenéticas, aumento de toxicidade e mortalidade associada ao tratamento. Estudos sugerem que a quimioterapia de indução provê melhor qualidade de vida e maior sobrevida que o tratamento de suporte para grande parte desses pacientes. Nos pacientes até 74 anos, se sugere avaliar performance status e presença de

comorbidades, e se aceitáveis, quimioterapia de indução, seguida de consolidação pode fazer alcançar taxas de RC de até 50%. Se citogenética desfavorável, aconselha-se somente citorredução, já que as taxas de resposta e a sobrevida são desencorajadoras, menor que 30% e menor que 5% respectivamente. ⁽⁴⁶⁾ Pacientes com 75 anos ou mais são candidatos a esquemas com citarabina em baixas doses subcutâneo, hidroxiuréia e terapia de suporte.

3. OBJETIVOS

3.1 Principal:

Avaliar sobrevida global do grupo de pacientes com LMA de risco intermediário submetidos à TCTH alogênico e do grupo de pacientes submetidos à consolidação do tratamento com quimioterapia no Serviço de Hematologia e TCTH do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e realizar análise comparativa.

3.2 Específicos:

- Avaliar faixa etária dos grupos e distribuição por sexo
- Avaliar taxa de recaída entre os grupos
- Avaliar NRM

4. REFERÊNCIAS

1. Hoffman R, Benz EJ, Shatill SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P et al. *Hematology Basic Principles and Practice*, Fourth Edition 2005.
2. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Blume, KJ. *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, Fourth Edition 2009.
3. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto, T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 56-62.
4. Frohling S, Scholl C, Gilliland D.G, Levine R.L. Genetic of myeloid malignancies: Pathogenetic and clinical implications. *J Clin Oncol*, 2006; 23:6285.
5. Rowe J.M. Optimal induction and post remission therapy for AML in first remission. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2009 396-405.
6. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systemic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*, 2009; 301: 2349-2361.
7. Cornelissen JJ, Van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenem SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 2007; 109: 3658-3666.
8. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Buchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*, 2010; 115: 453-474.
9. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor

transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable at diagnosis. *Blood*, 2010; 116: 1839-1848.

10. Walter RB, Pagel JM, Gooley TA, Petersdorf EW, Sorrow ML, Woolfrey AE, et al. Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia*, 2010; 24: 1276-1282.

11. Schetelig J, Borbhauser M, Schmid C, Hertenstein B, Schwerdtfeger R, Martin H, et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem-cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the Cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*, 2008; 26: 5183-5191.

12. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007; 13: 601-607.

13. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Usuki K, Watanabe M, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011; 17: 401-411.

14. Zittoun R, Suciu S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC- GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplantation*, 1997; 20, 307-315.

15. Jing Y, Li H, Zhao Y, Bo J, Wang S, Wang Q, et al. Efficacy of allogeneic and autologous hematopoietic SCT in patients with AML after first complete remission. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48, 383-389.

16. Sierra J, Storer B, Hansen JA, Martin PJ, Petersdorf EW, Woolfrey A, et al. Unrelated donor marrow transplantation for acute myeloid leukemia: an update of the Seattle experience. *Bone Marrow Transplantation*, 2000; 26, 397-404.

17. Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, et al. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48, 390-395.
18. Bacher U, Haferlach C, Schnittger S, Kern W, Kroeger N, Zander AR, et al. Interactive diagnostics in the indication to allogeneic SCT in AML. *Bone Marrow Transplantation*, 2009; 43, 745-756.
19. Sengsayadeth SM, Jagasia M, Engelhardt BG, Kassim A, Strickland SA, Goodman S, et al. Allo-SCT for high-risk AML CR1 in the molecular era: impact of FLT3/ITD outweighs the conventional markers. *Bone Marrow Transplantation*, 2012; 47, 1535-1537.
20. Jay P, Patel1 and Ross L. Levine. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *American Society of Hematology*, 2012.
21. Schlenk RF, Dohner K, Mack S, Stoppel M, Kiraly F, Gotze K, et al. Prospective evaluation of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation from matched related and matched unrelated donors in younger adults with high-risk acute myeloid leukemia: German-Austrian trial AMLHD98A. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 4642-4648.
22. Zuckerman T, Rowe JM. Transplantation in Acute Myeloid Leukemia; *Hematol Oncol Clin N Am*, 2014; 28 (6) 983-994.
23. Sucio S, Mandelli F, Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, et al. Allogenic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): An intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. *Blood*, 2003; 102:1232.
24. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, et al; Allogeneic Transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute

- myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol*, 2014; 32: 288-96.
25. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al.: Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005; 106: 2912-9.
26. Farag SS, et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2011; 17:1796-803.
27. Vellenga E, Putten vW, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*, 2011; 118:6037-42.
28. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood*, 2012; 119: 3908-16.
29. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T, et al. Azacitidina and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*, 2013; 27:1229-35.
30. Cancer Genome Atlas Research N. Genomic and epigenomic landscapes of adults de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2013; 368: 2059-2074.
31. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*, 2014; Aug; 28(8): 1586- 1595.
32. Kiyoi H. FLT3 Inhibitors: Recent Advances and Problems for Clinical Application. *Nagoya J. Med. Sci* 2015; 77: 7-17.
33. Kiyoi H, Naoe T. FLT3 in human hematologic malignancies. *Leuk Lymphoma*, 2002; 43: 1541- 1547.

34. Stirewalt DL, Radich JP. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*, 2003; 3: 650- 665.
35. Levis M, Small D. FLT3: ITDoes matter in leukemia. *Leukemia*, 2003; 17: 1738- 1752.
36. Kottaridis PD, Gale RE, Linch DC. FLT3 mutations and leukaemia. *Br J Haematol*, 2003; 122: 523- 538.
37. Naoe T, Kiyoi H. Normal and oncogenic FLT3. *Cell Mol Life Sci*, 2004; 61: 2932- 2938.
38. Kiyoi H, Yanada M, Ozekia K. Clinical significance of FLT3 in leukemia. *Int J Hematol*, 2005; 82: 85- 92.
39. Ravandi F, Cortes JE, Jones D, Faderl S, Garcia-Manero G, Konopleva MY, et al. Phase I/II study of combination therapy with sorafenib, idarubicin, and citarabine in younger patients with acute myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 2010; 28: 1856-1862.
40. Serve H, Krug U, Wagner R, Sauerland MC, Heinecke A, Brunnberg U, et al. Sorafenib in combination with intensive chemotherapy in erderly patients with acute myeloid leukemia: results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol*, 2013; 31: 3110-3118.
41. Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015; (21) 8-15.
42. Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. eds. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: *IARC Press*; 2008.
43. Mrózek K, Heerema NA, Bloomfield CD. *Cytogenetics in acute leukemia*. *Blood Rev*, 2004; 18(2): 115-136.
44. Grimwade D. The clinical significance of cytogenetic abnormalities in acute myeloid leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2001; 14(3): 497-529.

45. Dohner K, Dohner H, Molecular characterization of acute myeloid leukemia [editorial]. *Haematologica*. 2008; 93(7): 976-982.
46. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, Lehmann S, Mollgard L, Stockelberg D, et al. Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*, 2009; 113(18): 4179-4187.
47. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)- specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood*, 2005; 106(8): 2912-2919.
48. Mrozek K. Cytogenetic, molecular genetic, and clinical characteristics of acute myeloid leukemia with a complex karyotype. *Semin Oncol*, 2008; 358 (4): 365-377.
49. Breems DA, van Putten WLJ, De Greef GE, van Zelderen-Bhola S, Gerssen-Schoorl KBJ, Mellink CHM, et al. Monosomal karyotype in acute myeloid leukemia: a better indicator of poor prognosis than a complex karyotype. *J Clin Oncol*, 2008; 26(29): 4791-4797.
50. Leone G, Mele L, Pulsoni A, et al. The incidence of secondary leukemias [Review]. *Haematologica*, 1999; 84: 037-45.
51. Bennet JM, Catovsky D, Daniel MT, Flandrin G, Galton DAG, Gralnick HR, et al. Proposals for the classification of the acute leukaemias. French-American-British (FAB) cooperative group. *Br J Haematol*, 1976; 33: 451-8.
52. Appelbaum FR, Kopecky KJ, Tallman MS, Slovak ML, Gundacker HM, Kim HT, et al. The clinical spectrum of adult acute myeloid leukaemia associated with core binding factor translocation. *Br J Haematol*, 2006; 135: 165-73.
53. Stirewalt DL, Kopecky KJ, Meshinchi S, Engel JH, Pogossova-Agadjanyan EL, Linsley J, et al. Size of FLT3 internal tandem duplication has prognostic significance in patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2006; 107:3724-6.
54. Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang D, Antin JH, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-

identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2009; 113: 3110-3118.

55. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2008; 358 (18): 1909-1918.

56. Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease- directed therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 2008; 35(4): 388-400.

57. Mayer RJ, Davis RB, Schiffler CA, Berg DT, Powell BL, Schulman P, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl L Med*, 1994; 331 (14): 896-903.

58. Moore JO, George SL, Dodge RK, Amrein PC, Powell BL, Kolitz JE, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as post-remission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: Cancer and Leukemia Group B study 9222. *Blood*, 2005; 105 (9); 3420-3427.

59. Fung HC, Stein A, Slovak ML, O'Donnell MR, Snyder DS, Cohen S, et al. A long-term follow-up report on allogeneic stem cell transplantation for patients with primary refractory acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetic characteristics on transplantation outcome. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2003; 9(12): 766-771.

60. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissner E, Bunjes D, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*, 2006; 108 (3): 1092-1099.

61. Cornelissen JJ, Gratwohi A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party Consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012; 9: 579-590.

62. Sievers EL, Larson RA, Stadtmauer EA, et al. Efficacy and safety of gemtuzumab ozogamicin in patients with CD33-positive acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*, 2001; 19(13): 3244-3254.
63. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JAL, Clark RE, Rohatiner A, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*, 2003; 102 (13): 4277-4283.
64. Malfuson JV, Konopacki J, Thepenier C, Eddou H, Foissaud V, de Revel T. Fractionated doses of Gemtuzumab ozogamicin combined with 3+7 induction chemotherapy as salvage treatment for young patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *Ann Hematol epub* 21 July 2012.
65. Showel MM, Levis M. Advances in treating acute myeloid leukemia. *F1000Prime Reports* 2014; 6:96.
66. Buccisano F, Maurillo L, Del Principe MI, Del Poeta G, Sconocchia G, Lo-Coco F, et al. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease detection in acute myeloid leukemia. *Blood*, 2012; 119: 332-341.
67. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, et al. Efficacy of azacitidina compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomized, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*, 2009; 10(3): 223-232.
68. Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Gattermann N, Germing U, et al. Azacitidina prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*, 2010; 28 (4): 549 – 556.
69. Database of INCa. Brazil, published in the *Atlas on-line*, of the INCa- 2014, <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo02/consultar.xhtml;jsessionid=A25AC1AB15A0A958E7629CACE14F8878#panelResultado>.

ARTIGO ORIGINAL EM INGLÊS

**ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION *versus* INTENSIVE CHEMOTHERAPY IN
ACUTE MYELOID LEUKEMIA PATIENTS OF INTERMEDIATE
RISK IN FIRST COMPLETE REMISSION**

Divisions Bone Marrow Transplantation

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Post Graduate Program on Clinical Sciences, Faculty Of Medicine

Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

ABSTRACT

Background: Acute myeloid leukemia (AML) is a malignant disease of varied behavior and with high rates of morbimortality. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) holds an important cure potential in patients who have this serious illness. However, this procedure is related to high rates of complication and nonrelapse mortality (NRM). Risk stratification in order to better indicate this procedure is necessary. Low risk patients do not have the indication to this procedure; otherwise, high risk patients have this as an absolute indication. Though, about 50% of the patients are classified with an intermediate cytogenetic risk, in which allo-HSCT is performed from a matched sibling donor group. Nowadays, the role of alternative donors transplants is not known. Yet, the results from matched unrelated donors have been increasingly comparable to matched sibling donors. This study has compared a group of intermediate-risk AML in first Complete Remission (CR1) with induction followed by either post-remission consolidation with chemotherapy or allo-HSCT.

Keywords: *Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Acute Myeloid Leukemia, Intermediate-Risk Acute Myeloid Leukemia, First Complete Remission*

INTRODUCTION

Acute Myeloid Leukemia (AML) is the general name of a highly heterogeneous hematopoietic malignant disease that accounts for 90% of all cases of acute leukemia in adults, with an average age at diagnosis of 63 years. ⁽¹⁾ In United States, about 14.414 new cases of AML are diagnosed each year, with a incidence of 5.53/100.000 for men and 3.74/100.000 for women. ⁽²⁾ Estimates of the Brazilian National Cancer Institute (INCa) indicate that the number of new cases of all types of leukemia in Brazil, in 2014, was 5050 in males and 4320 in females, with a incidence of 2.25 to 9.33 per 100.000 men and 1.23 to 6.98 per 100.000 women, according to the country region, the mortality from myeloid leukemia was 1.74/100.000 men and 1.37/100.000 women. ⁽³⁾ It is likely, however, that the Brazilian data is underestimated. Finally, except for those with acute promyelocytic leukemia, approximately 50% of patients under the age of 60 and 90% of patients over the age of 60 will relapse of their disease.

AML is currently the most common indication for allogeneic HSCT worldwide. ^(4, 5) AML heterogeneity is related to a number of clinical, karyotype, and molecular characteristics that were summarized and utilized worldwide, by the European LeukemiaNET panel of experts that divided AML into 4 prognostic risk groups ⁽⁶⁾: low, intermediate 1, intermediate 2, and high risk group. In a recent publication, ⁽⁷⁾ the European LeukemiaNet AML Working party reevaluated their risk stratifying system including clinical aspects such as age, elevated WBC at diagnosis and persistence of minimal residual disease (MRD); and came up with two categories: low and high risk groups; lower and higher relapse rate belonging to the low and high-risk. It is now widely accepted that the benefits of allogeneic HSCT derive from the destruction of the resistant malignant stem cells by the donor's immune system [T and natural killer (NK) lymphocytes] – the graft-versus-leukemia effect ^(8,9), and several studies to hasten GVL effect are underway.

The stratification of risk categories is particularly important for the low risk group of patients since the non-relapse mortality (NRM) and morbidity related to allogeneic HSCT is not trivial. Serious infections (bacterial, viral or mold), acute and chronic graft versus host disease (GVHD), as well as late complications such as hormonal dysfunction, infertility, premature menopause, erectile dysfunction, growth deficits, among others, which can result in a poor quality of life in the long run. ⁽¹⁰⁾ Low

risk AML patients have a disease free survival of about 60% when submitted to chemotherapy only ^(6, 11), and should not be subjected to SCT and its related complications.

In Brazil, over 90% of the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation is performed in public hospitals that are to follow federal policies concerning HSCT indication. Up to now, only high-risk AML cases are to be submitted to SCT in first complete remission (CR1), and allo-HSCT indication to AML intermediate-risk patients in CR1 is restricted to patients with matched sibling donors. All other cases are to be transplanted in CR2.

Here we report the long-term follow up of adult, consecutive intermediate risk AML patients treated with chemotherapy only or with HSCT at Hospital de Clinicas de Porto Alegre, a public hospital in southern Brazil.

MATERIALS AND METHODS:

The study design was an observational, intention to treat, retrospective cohort study based on medical records review of all patients admitted with intermediate risk AML in Hospital de Clinicas de Porto Alegre, from April 1st, 1999 to October 1st 2014. The groups were divided throughout the years between those with a sibling donor (allo-HSCT group) and those intermediate risk patients without a sibling donor (chemotherapy consolidation group). It was not necessary to control for factors such as better supportive care, better choice of conditioning or chemotherapy and refinement of expertise as these factors were equally applied to both groups throughout the years. Both groups of patients were transferred to the same Protected Environment Unit – a HEPA (*high– efficiency particulate air filter*) filtered unit, in May 2007. The outcomes of the entire cohort of patients were also analyzed before and after May 2007 to see if that change had an impact in their treatment results.

Definitions:

Re-induction was defined as an additional remission induction cycle (7 + 3 cycle AraC 100mg/m², IV continuous for 7 days, and 60mg/m² of IV daunorubicin once a day for 3 days) to obtain CR; consolidation encompassed either a second 7 + 3 cycle, after

CR followed by high dose AraC ($3\text{g}/\text{m}^2$ IV twice a day for 3 days) for three times. Relapse was defined as the recurrence of underlying hematological malignant diseases. Overall Survival (OS) is the length of time from the date of diagnosis to death due to any cause. Disease-free survival (DFS) is the length of time from achieving remission to relapse or death during continuous remission due to any cause. Non-relapse mortality (NRM) is defined as death during continuous remission due to any cause. Transplant-related mortality (TRM) is defined as death in patients after allo-HSCT, who were not facing relapse, in the first 100 days after the procedure. Nowadays, this concept has been replaced to NRM. Refractory disease was defined as presence of disease at the end of induction or re-induction therapy.

Statistical analysis:

Data was collected in Microsoft Excel 2010 spreadsheets and exported to SPSS v. 18.0 for statistical analysis. Categorical variables were described by frequency and percentage and were compared using the chi-square test. Person's correlation coefficient was used to correlate quantitative variables. These variables were described by average and standard deviation and were compared between groups using student t-test for independent samples. When quantitative variables were distributed asymmetrically, they were described by median and interquartile range and compared using Mann-Whitney U test. Kaplan-Meier method and *long-rank* test were used for group comparison. Hazard ratio was calculated and its 95% confidence interval was calculated using the Cox Model adjusting the relation between treatment and death to the age variation. P-values of less than 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS:

Among the 69 patients with intermediate cytogenetic risk AML in CR1, 45 belonged to the group submitted to consolidation with chemotherapy only or auto-HSCT (Intermediate risk AML – non allo-HSCT) and 24 submitted to consolidation with allo-HSCT (Intermediate risk AML – allo-HSCT). All patients were submitted to 7 + 3 remission induction strategy.

All patients submitted to allo-HSCT included in this study had indication to transplantation and entered to transplant waiting list during CR1. However, 8 of them (33.3%), presented relapse while waiting for the transplantation and were submitted to it during CR2. Data analysis was made based on the intention to treat intermediate risk AML patients in CR1. Of 24 patients submitted to allo-HSCT, 2 had matched unrelated donors. Both patients had indication to the procedure, even without a matched sibling donor because it was necessary to reinduce so they could enter in remission. The remaining 21 patients were submitted to allo-HSCT with matched sibling donors, and one of them to a haploidentical transplant. The patient had the indication to this procedure due to a positive Minimal Residual Disease (MRD) after induction and reinduction therapy. Characteristics of patients are summarized in Table I.

Table I: General characteristics of 69 intermediate risk AML patients treated in Hospital de Clínicas de Porto Alegre that were either consolidated with allogeneic HSCT or with Chemotherapy only from 1999 to 2014.

	Allo-HSCT	Consolidation with Chemotherapy	
N	24	45	
Patient Gender			<i>P</i> =0.999
- female	13 (54.2%)	23 (51.1%)	
- male	11 (45.8%)	22 (48.9%)	
Average Age	35.5 years (SD ¹ : 11.9 years)	47.8 years (SD ¹ : 13.4 years)	<i>P</i> < 0.001
Morfological Characteristics – FAB:	Overall Results - %	Overall Results - %	
- M0	2 – 10.5%	3 – 6.66%	
- M1	6 – 25.0%	12 – 26.66%	
- M2	5 – 20.83%	17 – 37.77%	
- M4	2 – 10.5%	9 – 20.0%	
- M5	2 – 10.5%	3 – 6.66%	
- M6	2 – 10.5%	1 – 2.22%	
- M7	0	0	
- Unknown	5 – 20.83%	0	

Reinduction	5 (23.8%) ²	13 (33.3%) ³	<i>P</i> = 0.637
Refractory	- ⁴	11 (24.44%)	
Achieved Complete Remission	24 (100%) ⁴	33 (73.33%)	<i>P</i> = 0.014
Consolidation	-	28 (84,84%) ⁵	
Autologous Bone Marrow Transplantation (BMT)	-	4 (81.63%)	
Relapse	35.2% ⁶	76.5% ⁶	<i>P</i> =0.059
Median Follow-up	2.7 years (interquartile range of 0.4 a 5.5)	1.1 years (interquartile range of 0.4 a 2.5)	<i>P</i> =0.236
Overall Survival (OS)			
- in 12 months	62.5%	52.3%	<i>P</i> = 0.634
- in 24 months	58.3%	31.7%	<i>P</i> = 0.053
- in 5 years	53.8%	21.1%	<i>P</i> = 0.009

¹ Standard Deviation

² Of the 24 patients, we do not have data on the need of re-induction for 3 patients. Percentage was calculated on the total of patients which data was available.

³ Of the 45 patients, we do not have data on the need of re-induction for 6 patients. Percentage was calculated on the total of patients which data was available.

⁴ Candidate patients to be submitted to allo-HSCT need to have response to chemotherapy, which means, enter into remission. Refractory patients are not candidates to be submitted to the procedure.

⁵ Among those patients who achieved CR1 (total: 33), 84,84% (28 patients) had consolidation with chemotherapy before intensification therapy with high doses of citarabina.

⁶ Relapse incidences were calculated among patients who entered into remission (total: 33).

As can be seen in Table I, gender was equally distributed between the groups, while on average the age of the patients submitted to chemotherapy only was significantly higher (*P*<0.001).

Allo-HSCT:

Concerning the need of re-induction, of the 21 patients whose data was available, 5 (23.8%) needed re-induction to go into remission. 16 (66.7%) patients were in CR1 and 8 (33.3%) were in CR2. Relating disease status (CR1 or CR2) in allo-HSCT and overall survival (OS), we found out that the OS of patients in CR1 was 68.8% and in CR2 was 25.0%. The average survival time of CR1 patients was 9.4 years (95%CI: 6.6 – 12.3) and of CR2 patients was 1.1 year (95%CI: 0.4 – 1.8). There was a statistically significant difference in the average survival time between patients in CR1 and CR2 ($P=0.017$) (Figure 1).

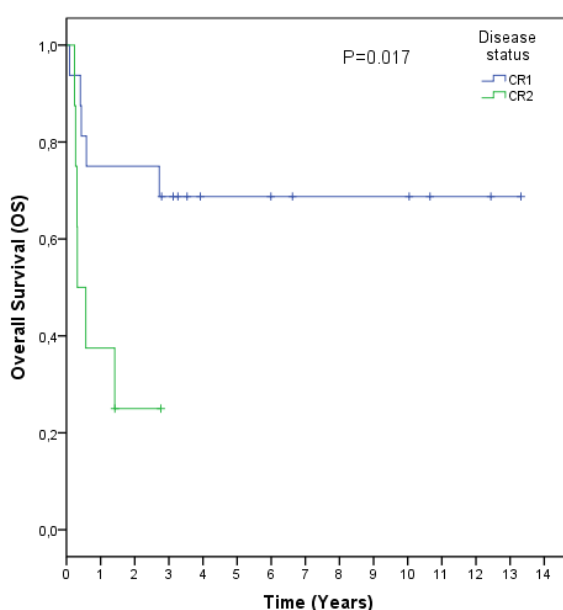


Figure 1 – Overall Survival of 24 patients with intermediate risk AML submitted to allogeneic HSCT in CR1 or CR2.

The time between diagnosis and transplant, entry on the waiting list to transplant and transplant, did not affected OS or relapse risk.

Regarding the Stem Cell (SC) source, we had 17 patients (70.8%) whose source was Bone Marrow (BM) and 7 (29.2%) remaining patients whose source was Peripheral Blood Stem Cell (PBSC). Chronic GVHD equally affected both BM and PBSC stem cell source groups ($P=0.999$).

As for OS and GVHD, while acute GVHD did not have an impact in survival ($P=0.379$), the occurrence of chronic GVHD was significantly correlated with OS. For patients with cGVHD 87.5% were alive in 11.0 years (95%CI: 8.2 – 13.7) and 36.5% of

those without cGVHD were alive in 5.3 years (95%CI: 2.3 – 8.3) ($P= 0.024$). The result corroborates the data already known from the literature (Figure 2A and 2B)

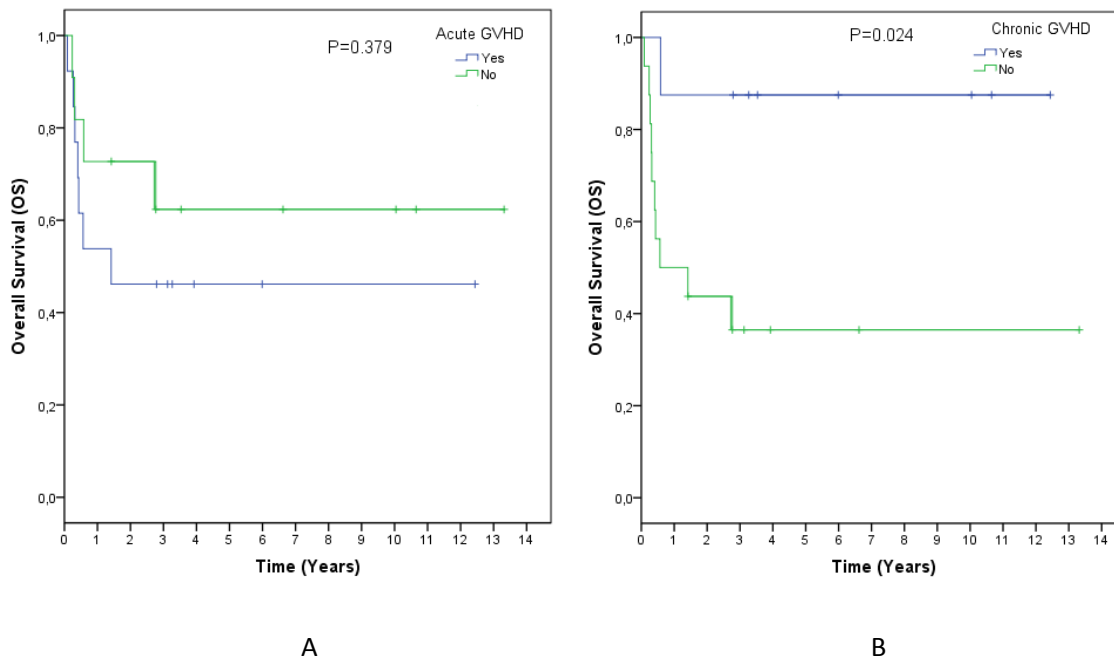


Figure 2 – A. Overall Survival for 24 intermediate risk AML submitted to allo-HSCT patients with and without acute GVHD. B. Overall Survival for 24 intermediate risk AML submitted to allo-HSCT patients with and without chronic GVHD.

Nonrelapse mortality (NRM) had a frequency of 21.5%, with a median survival in this group 3.24 months after the procedure (interquartile range of 2.0 to 4.6 months) (Figure 3A). The relapse rate of patients with allo-HSCT was 35.2%. The median survival time to relapse was 8.8 months (95%CI: 6.1 to 11.6) (Figure 3B).

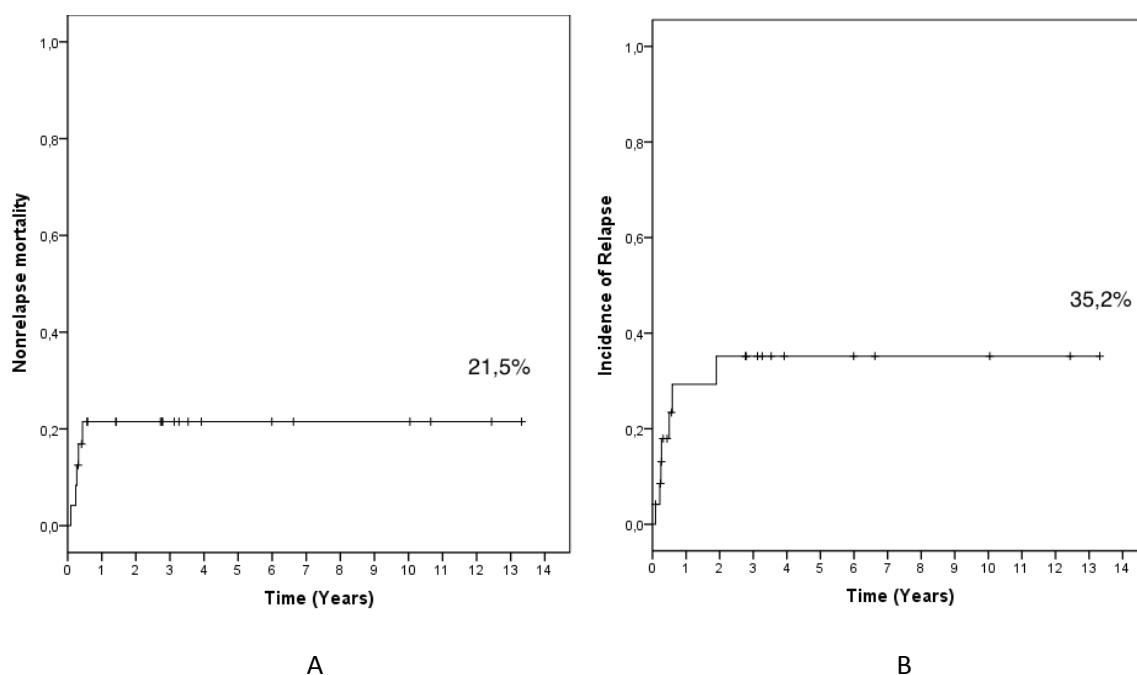


Figure 3 – A: Nonrelapse Mortality in 24 intermediate risk AML patients submitted to allogeneic HSCT at Hospital de Clinicas de Porto Alegre. B: Relapse rate for the same group of patients.

Survival in the group submitted to transplantation was 53.8% (Figure 6A). The median survival time was 7.5 years (95%CI: 4.9 – 10.0). Survival curves were compared to the data related to allo- HSCT patients who had undergone to the procedure until May 2007 and after this period. There was no difference between these groups.

Consolidation with Chemotherapy:

Of the 45 patients with intermediate risk AML who did not have a donor or performance status to be submitted to an allogeneic transplant, or had refractory disease, 39 of which data was available, 13 (33.3%) need re-induction to go into remission. Of the 45 patients who had not been submitted to transplantation, 33 (73.33%) achieved complete remission. 11 (24.44%) had refractory AML, and one died at diagnosis (2,2%).

Relapse rate was similar between patients who were submitted to chemotherapy consolidation and those who were not. However, time to relapse was significantly shorter for patients who did not received consolidation 0.8 years (95%CI: 0.4 – 1.2) as oppose to 4.5 years (95%CI: 2.3 – 6.6) for the patients who did ($P= 0.044$) (Figura 4). The average survival time for patients who consolidated was 4.3 years (95%CI: 2.4 – 6.2) and for patients who did not consolidated was 1.3 years (95%CI: 0.7 – 1.9). There was no statistically significant difference in the survival rate of these patients.

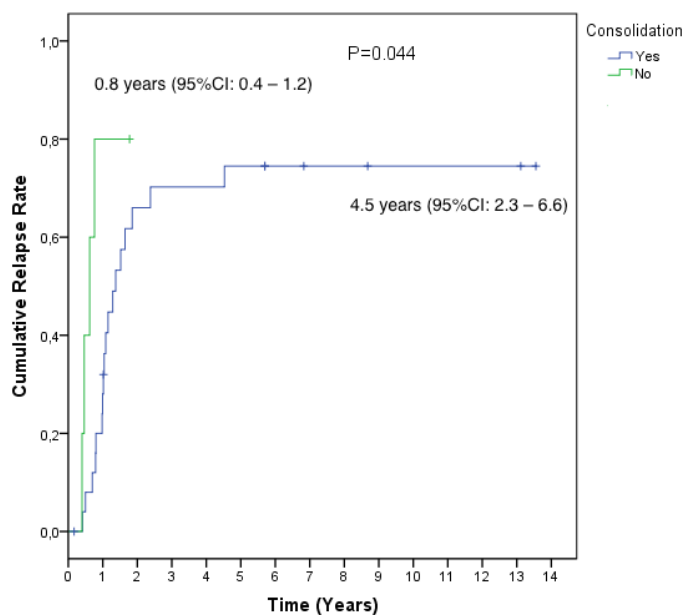


Figure 4 – Cumulative relapse rate of intermediate risk AML in CR1 patients who did not had allo-HSCT and were effectively submitted to consolidation with chemotherapy or not.

Four of the 45 patients were submitted to an autologous BMT. Of these patients, 2 died during relapse of the disease; one 1.7 years and the other 2.0 years after transplantation. One patient relapsed and needed rescue with high dose of chemotherapy and is in remission for over 10 years and the last one is in remission, less than one year after the autologous BMT.

The overall survival rate of these patients was 12.7%. The average survival rate was 3.0 years (95%CI: 1.7 4.3) (Figure 6A).

As in the allo-HSCT group, in the consolidation with chemotherapy group, survival curves were compared to data related to patients treated until 2007 and after this period, but there was no difference between groups.

Comparative:

Of the 39 patients submitted to consolidation with chemotherapy whose data was available in relation to re-induction need, 13 (33.3%) needed to re-induce, while the 21 patients submitted to allo-HSCT, 5 (23.8%) needed to re-induce. There was no statistically significant difference between these groups ($P= 0.637$).

In the transplanted group, relapse rate was 35.2%, while in the other group relapse rate was 76.5%. There was no statistically significant difference between relapse curves ($P=0,059$) (Figure 5).

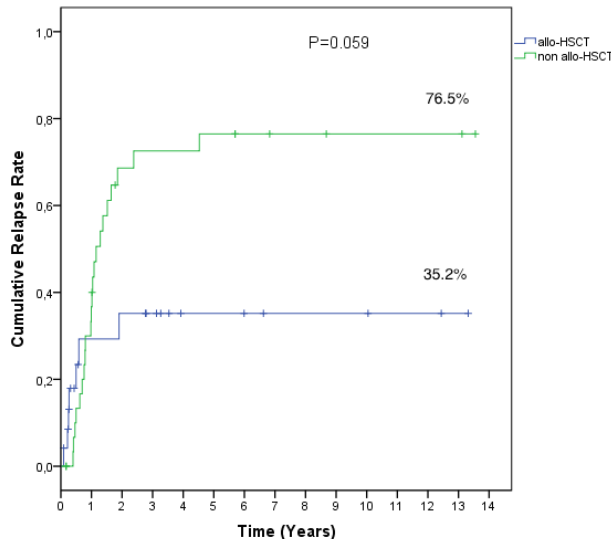


Figure 5 – A. Cumulative relapse rate curve between intermediate risk AML treated with consolidation with chemotherapy or allo-HSCT.

As can be seen, 53.8% of the patients submitted to allo-HSCT were alive with a medium survival time of 7.5 years (95%CI: 4.9 – 10.0) while only 13.8% of the patients in the chemotherapy group were alive in a medium of 3.2 years (95%CI: 1.8 – 4.6) ($P=0.024$) (Figure 6A). After effectively evaluating patients in remission after induction (excluding refractory), survival in the remission group with consolidation with chemotherapy only was 20.2%. The median survival of the transplanted group was 7.5 years (95%CI: 4.9 – 10.0) and of the consolidation with chemotherapy only group was 4.3 years (95%CI: 2.3 – 6.3). There was no statistically significant difference in survival between the two groups ($P=0.160$) (Figure 6B).

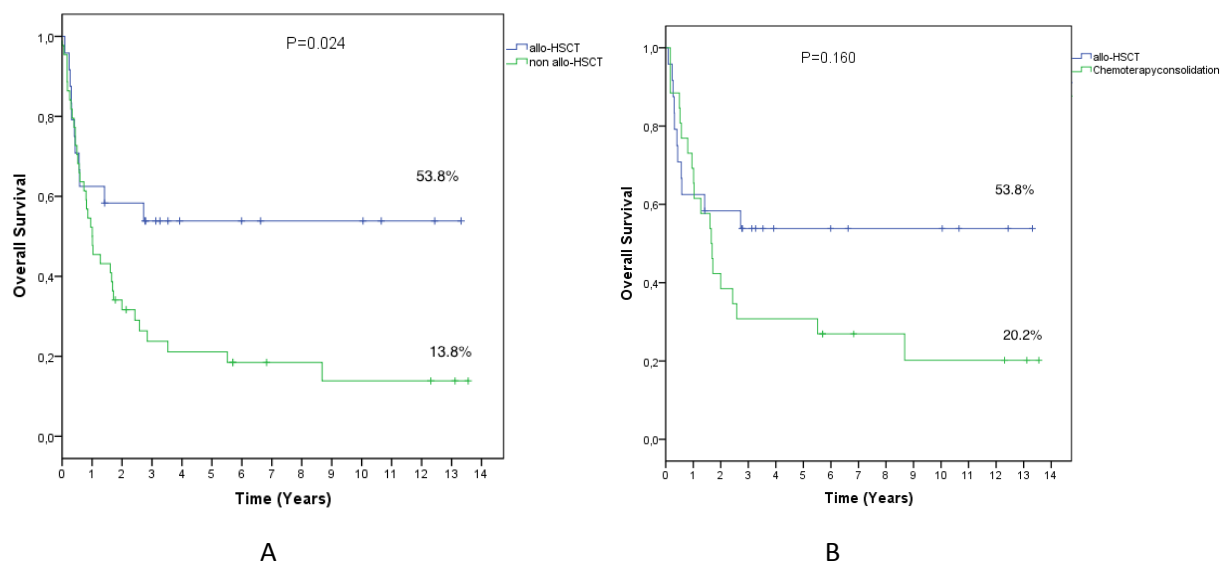


Figure 6 - A. Overall survival rate curve between intermediate risk AML treated with allo-HSCT or non. B. Overall survival curve of intermediate risk AML patients in remission treated with consolidation with chemotherapy or allo-HSCT.

Intermediate risk AML – non allo-HSCT survival rate was 52.3% in 12 months and in the Intermediate risk AML – allo-HSCT was 62.5%. In 24 months, Intermediate risk AML – non allo-HSCT survival rate was 31.7% and in Intermediate risk AML – allo-HSCT it was 58.3%. In 5 years, it was 21.1% and 53.8% respectively. Long-Rank test indicates a statistically significant difference in survival between groups after 5 years.

The Hazard Ratio (HR) of death to patients who were not transplanted was 2.2 times higher than HR of those patients who were transplanted (95%CI: 1.1 – 4.2), $P=0.027$. But as we adjust the relation between groups and death by age, it is possible to see that this association loses statistical significance (HR1.6; 95%CI: 1.0 – 1.1; $P=0.246$).

The median follow-up period for patients submitted to allo-HSCT was 2.7 years (interquartile range of 0.4 to 5.5 years) and the median follow-up period for patients submitted to consolidation with chemotherapy was 1.1 years (interquartile range of 0.4 to 2.5 years). There was no statistically significant difference between these follow-up periods ($P=0.236$).

In the intermediate risk AML – allo HSCT there was 11 deaths (45.8%). Five of them were caused by relapse of AML and the others by bacterial or fungal infection (4 –

36.36%) or graft-versus-host disease (2 – 18.18%). In the intermediate risk AML – non-allo-HSCT there was 36 deaths (80%). 77.7% of them associated with leukemia disease activity (Table II).

Table II: Causes of death for the entire cohort of 69 patients with intermediate risk AML submitted to consolidation with allo-HSCT or chemotherapy only.		
	allo-HSCT	Consolidation with Chemotherapy
TOTAL	24	45
DEATH	11 (45.8%)	36 (80%)
- Disease (AML)	5 (45.4%)	28 (77.77%)
- Sepsis	4 (36.36%)	5 (13.88%)
- Secondary Neoplasia	-	1 (2.77%)
- GVHD	2 (18.18%)	-
- Bleeding	-	2 (5.55%)

DISCUSSION:

The AML is a clonal disorder in progenitor hematopoietic cells. It is a disease with much heterogeneity as the phenotype, cytogenetic and molecular abnormalities. The knowledge about pathophysiology of these disease has growing a lot in the last years, and it could help in choices of which are the best treatment strategy.

The aim of our study was to evaluate real life, intention to treat outcomes of intermediate risk AML patients treated in a public health facility, in southern Brazil. All intermediate risk patients, as defined by cytogenetic abnormalities, were consecutively included from April 1st, 1999 to October 1st 2014. There were a total of 69 patients diagnosed as such in this period of time. All the patients were submitted to remission induction 7 + 3 strategy. After remission they were allocated to consolidation with allogeneic HSCT if there was a sibling donor available or went to consolidation with chemotherapy only or autologous SCT. A total of 24 patients were submitted to an allo – HSCT and 45 patients were in the chemotherapy only group. Of the patients submitted to allo-HSCT 53.8% were alive with a medium survival time of 7.5 years (95%CI: 4.9 – 10.0) while only 13.8% of the patients in the chemotherapy group were alive in a medium of 3.2 years (95%CI: 1.8 – 4.6) ($P=0.024$). The overall result is in accordance with the literature, and based on that, in the last LeukemiaNet AML working party

publication, all patients except the low risk are to be submitted to allogeneic HSCT. ⁽⁶⁾ Although the LeukemiaNet risk factor categorization can predict relapse risk in a cohort of patients, there still have uncertainties for such a risk categorization in an individual patient, since it has been shown that high risk molecular markers can be also found in a otherwise “low risk” AML defined by karyotype. In addition, whole genome sequencing have underlined the extremely high molecular heterogeneity in AML that can have associated genetic defects still not entirely described or sufficiently tested as a prognostic marker. ⁽¹⁵⁾ Incidentally, it is important to underline that most of the Brazilian treatment centers, such as ours, do not have the facilities to study molecular abnormalities. Accordingly, AML patients with high WBC count at diagnose or attaining CR late in the second induction therapy, and yet the presence of MDR before consolidation, even for “low cytogenetic and/or molecular risk” category, should be transplanted if a related or unrelated HLA matched donor is available.

There are several considerations to make about this real life study. First, in Brazil at the public health system, there is a shortage of beds either for clinical treatment only or, and more so, for allogeneic transplants. Because of that we designed a priority score for patients waiting for transplant based on the risk of death (%), chance of cure for that disease (%), age, and time in the list (months). The reason for that is to take the most out of this expensive procedure. Second, as mentioned above, there is also a shortage of beds for remission induction and chemotherapy consolidation.

That said, it is not surprising that our group of transplanted patients are significantly younger and all in CR, and had a significantly better survival as compared to the non-transplanted group of patients whose age were higher, had several refractory diseases patients in it, and some of those who attended CR were not able to go on and consolidate with chemotherapy only. Probably because of the small number of patients in each group, when we corrected for age and include, in the chemotherapy only group, only those patients that attended CR this difference disappeared.

In spite of the aforementioned caveats as well as the small number of patients included, chronic GVHD was strikingly associated with long-term survival as has been shown by others ^(12, 13, 14).

In conclusion, our results showing a better survival for young transplanted intermediate risk AML patients with cGVHD could be an indication that, providing we

had enough beds and could deliver a timely treatment, our real life results could be comparable to what is described in the literature.

REFERENCES

1. Jamal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):23-47; Erratum in *CA Cancer J Clin.* 2002;52(2):119; *CA Cancer J Clin.* 2002;52(3):181-2; Coment in: *CA Cancer J Clin.* 2002;52(1):6-7).
2. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012, National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/, based on November 2014.
3. Database of INCa. Brazil, published in the *Atlas on-line*, of the INCa- 2014, <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo02/consultar.xhtml;jsessionid=A25AC1AB15A0A958E7629CACE14F8878#panelResultado>
4. Pasquini MC, Zhu X. Current uses and outcomes of hematopoietic stem cell transplantation: 2014 CIBMTR Summary Slides. Available at: <http://www.cibmtr.org>,
5. Baldomero H, Gratwohl M, Tichelli A, Niederwieser D, Madrigal A, Frauendorfer K: European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. The EBMT activity survey 2009; trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(4):485-501.
6. Dohner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood.* 2010;115(15):453-574.
7. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhäuser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012 Oct;9(10):579-90

8. Horowitz MM, Gale RP, Sondel PM, Goldman JM, Kersey J, Kolb HJ, et al. Graft-versus-leukemia reactions after bone marrow transplantation. *Blood*. 1990; 75(3): 555-62.
9. Velardi A, Ruggery L, Mancusi A. Killer-cell immunoglobulin-like receptors reactivity and outcome of stem cell transplant. *Curr Opin Hematol*. 2012;19(4):319-23.
10. Zittoun R, Suciú S, Watson M, Solbu G, Muus P, Mandelli F, et al. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC- GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplantation*, 1997; 20, 307-315.
11. Imahashi N, Suzuki R, Fukuda T, Kakihana K, Kanamori H, Eto, T, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for intermediate cytogenetic risk AML in first CR. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 56-62.
12. Rowe J.M. Optimal induction and post remission therapy for AML in first remission. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*, 2009; 396-405.
13. Zuckerman T. Rowe JM; Transplantation in Acute Myeloid Leukemia; *Hematol Oncol Clin N Am*, 2014; (28) 983-994.
14. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenem SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*, 2007; 109: 3658-3666.
15. Cancer Genome Atlas Research N. Genomic and epigenomic landscapes of adult de novo acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2013;368: 2059-2074.
16. Koreth J, Schlenk R, Kopeccky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systemic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*, 2009; 301: 2349-2361.

17. Gupta V, Tallman MS, He W, Logan BR, Copelan E, Gale RP, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable at diagnosis. *Blood*, 2010; 116: 1839-1848.
18. Walter RB, Pagel JM, Gooley TA, Petersdorf EW, Sorrow ML, Woolfrey AE, et al. Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia*, 2010; 24: 1276-1282.
19. Moore J, Nivison-Smith I, Goh K, Ma D, Bradstock K, Szer J, et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2007; 13: 601-607.
20. Jing Y, Li H, Zhao Y, Bo J, Wang S, Wang Q, et al. Efficacy of allogeneic and autologous hematopoietic SCT in patients with AML after first complete remission. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48, 383-389.
21. Yanada M, Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, Miyawaki S, Kanamori H, et al. Effect of related donor availability on outcome of AML in the context of related and unrelated hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 2013; 48, 390-395.
22. Jay P., Patel1 and Ross L. Levine. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *American Society of Hematology* (2012).
23. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, Braess J, Sauerland MC, Heinecke A, et al; Allogeneic Transplantation versus chemotherapy as postremission therapy for acute myeloid leukemia: a prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol*, 2014; 32: 288-96.
24. Farag S.S., et al.; Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:1796-803.

25. Saber W, Opie S, Rizzo JD, Zhang MJ, Horowitz MM, Schriber J. Outcomes after matched unrelated donor versus identical sibling hematopoietic cell transplantation in adults with acute myelogenous leukemia. *Blood*, 2012; 119: 3908-16.
26. Kihara R, Nagata Y, Kiyoi H, Kato T, Yamamoto E, Suzuki K, et al. Comprehensive analysis of genetic alterations and their prognostic impacts in adult acute myeloid leukemia patients. *Leukemia*, 2014 Aug; 28(8): 1586- 1595.
27. Ringden O, Pavletic SZ, Anasetti C, Barrett AJ, Wang D, Antin JH, et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*, 2009; 113: 3110-3118.
28. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, Frohling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2008; 358 (18): 1909-1918.
29. Freeman SD, Jovanovic JV, Grimwade D. Development of minimal residual disease- directed therapy in acute myeloid leukemia. *Semin Oncol*, 2008; 35(4): 388-400.
30. Vyas P, Appelbaum FR, Craddock C. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015; (21) 8-15.
31. Cornelissen JJ, Gratwohi A, Schlenk RF, Sierra J, Bornhauser M, Juliusson G, et al. The European LeukemiaNet AML Working Party Consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*, 2012; 9: 579-590.

6. DISCUSSÃO:

A leucemia mielóide aguda é uma desordem clonal de células progenitoras hematopoiéticas, cujo conhecimento sobre sua fisiopatologia tem crescido muito nos últimos anos. É uma doença com muita heterogeneidade quanto a fenótipo, citogenética e anormalidades moleculares.

Os marcadores moleculares são importantes no refinamento da estratificação de risco, especialmente do grupo de risco intermediário. Com o advento de um número cada vez maior de marcadores prognósticos, o seu uso para guiar estratégia de escolha de terapêutica precisa ter seu uso ampliado, pois encontra-se ainda pouco disponível na maioria dos centros.

Os dados analisados evidenciaram uma melhor sobrevida no grupo submetido a TCTH, com um HR de 2,2 de o grupo que realizou a consolidação com quimioterapia ir a óbito quando comparados ao grupo transplantado (IC 95% 1,1 e 4,2; $P= 0,027$). Quando essa análise é ajustada para a idade, essa relação perde significância, já que o grupo transplantado tende a ser mais jovem. Porém, o risco permanece elevado (HR: 1,6 IC 95% 0,9 a 4,1; $P= 0,246$) e a perda da significância estatística, provavelmente pode ser explicado pelo “N” pequeno de nossa amostra. Esses dados corroboram os atuais dados da literatura que relatam, também, maior sobrevida nos pacientes submetidos a TCTH, especialmente nos pacientes mais jovens. ⁽³⁾

A avaliação de “doença residual mínima” tem seu uso crescente, servindo como uma importante ferramenta para auxiliar na indicação de TCTH alogênico para esses pacientes. Em paralelo, o risco pela alta toxicidade que esse procedimento pode trazer deve ser bem avaliado incluindo escores de comorbidades e características do doador.

O transplante alogênico de medula óssea tem apresentado cada vez melhores resultados. Isso provavelmente se deve a melhora progressiva nas terapias de suporte, incluindo melhor controle das complicações infecciosas, e no uso dos imunossupressores para profilaxia e tratamento de DECH (doença do enxerto contra hospedeiro), além do refinamento na escolha dos condicionamentos, vindo a ter os condicionamentos não mieloablativos, um papel importante em alguns desses procedimentos. Outra questão que podemos levantar neste trabalho é se o fato de a partir da década de 2000, com o advento do uso de condicionamentos não

mieloablativos, e a melhora da terapia de suporte, o critério idade possa ser melhor avaliado.

Apesar de progressivamente os resultados serem melhores, a indicação no grupo de risco intermediário, ainda se restringe aos pacientes que tem doadores aparentados. A melhora progressiva na avaliação imunológica de doadores não aparentados compatíveis, com cada vez maior precisão na compatibilidade HLA, faz nos aventar a possibilidade de ampliarmos as indicações de transplante, tendo-se em vista que essa doença parece ter comportamento mais agressivo e de menor quimiossensibilidade em recaídas posteriores. Não há, na literatura, estudos comparativos com pacientes com LMA de risco intermediário submetidos a transplante alogênico não aparentado (na ausência de doador aparentado) e quimioterapia de consolidação.

Os marcadores moleculares também são uma perspectiva de agregar a terapia alvo molecular à terapêutica convencional, podendo ser uma alternativa futura para incrementar resposta.

Com o advento da possibilidade de condicionamentos não mieloablativos como alternativa aos pacientes mais velhos e com escore de comorbidades pior e a melhor terapia de suporte, talvez possamos ser menos conservadores na indicação desse procedimento, com melhores resultados no tratamento de uma doença tão agressiva e potencialmente fatal.

A melhora na terapia de suporte, e o refinamento nos conhecimentos a cerca dos condicionamentos e na terapia imunossupressora tem melhorado consideravelmente os resultados no transplante alogênico, porém, ainda, com altas taxas de morbimortalidade relacionados a esse procedimento. Por ser a LMA uma doença de comportamento tão variável e potencialmente fatal, faz-se necessário que a classificação de risco seja a mais precisa possível para definir a melhor estratégia de tratamento pós remissão, incluindo a análise de alterações moleculares, que tem papel fundamental no auxílio a estratificação de risco principalmente nos pacientes de risco intermediário, em 1ª RC. ⁽²⁰⁾ É desafiador a necessidade do desenvolvimento de novas estratégias de tratamento para essa doença que, ainda, mata muitos pacientes da própria doença ou de complicações relacionadas a toxicidade do seu tratamento.

7. ANEXOS

7.1 Material e Métodos:

Coleta dos dados:

Os dados foram coletados através de revisão dos prontuários dos pacientes tratados no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Amostra:

Foram avaliados todos os pacientes com LMA de risco intermediário em 1ª remissão completa submetidos ao TCTH Alogênico Aparentado e Não Aparentado e os submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, durante o período de 01 de abril de 1999 a 01 de outubro de 2014 com pelo menos 1 ano de seguimento.

Como o estudo foi realizado com análise retrospectiva e os grupos são estratificados igualmente ao longo do tempo pelo fato ter doador aparentado (realizar transplante) ou não ter doador aparentado (realizar consolidação com quimioterapia), não foi necessário controlar fatores como melhor terapia de suporte, melhor adequação de escolha de condicionamento e quimioterapia e refinamento dos conhecimentos técnicos, já que tais fatores, se aplicaram ao dois grupos ao longo dos anos igualmente conforme evolução dos próprios conhecimentos.

Delineamento do estudo:

Estudo observacional de coorte retrospectivo.

Definições:

Recaída é definida como a recorrência da doença hematológica maligna, após ter alcançado a remissão. A definição de sobrevida global (OS) é o tempo transcorrido entre o diagnóstico da doença até o óbito por qualquer causa. A sobrevida livre de doença (DFS) é definida como tempo transcorrido entre a remissão até a recaída ou a

morte em remissão completa por qualquer causa. A mortalidade não relacionada a recaída (NRM) é definida como o óbito durante a remissão da doença. A mortalidade relacionada ao transplante (TRM) é definida pelo óbito nos pacientes submetidos ao TCTH alogênico não relacionado a recidiva da doença, nos primeiros 100 dias do procedimento. Atualmente é um conceito que vem caindo em desuso e gradativamente vem sendo substituído pela NRM.

7.2 Análise Estatística:

Foram digitados os dados em planilhas no programa Microsoft Excel 2010 e posteriormente exportados para o programa SPSS v. 18.0 para análise estatística.

Foram descritas as variáveis categóricas por frequências e percentuais. As variáveis categóricas foram comparadas entre si pelo teste de Qui-quadrado. Para correlacionar variáveis quantitativas entre si foi utilizado o coeficiente de correlação de Pearson.

Foram descritas as variáveis quantitativas pela média e o desvio padrão e comparadas entre os grupos pelo teste t de Student para amostras independentes. Quando as variáveis quantitativas tiveram distribuição assimétrica foram descritas pela mediana e o intervalo interquartil e comparadas pelo teste de Mann-Whitney. Foram realizadas análises de Kaplan Meier e utilizado o teste de *log-rank* para a comparação entre as curvas. Foi calculado o *hazard ratio* e o seu intervalo de 95% de confiança pela Regressão de Cox ajustando a relação entre o tratamento e o óbito para o potencial fator de confusão idade. Foi considerado um nível de significância de 5%.

A melhor terapia de suporte, e o refinamento nos conhecimentos a cerca de esquemas de condicionamento e na terapia imunossupressora tem melhorado consideravelmente os resultados no transplante alogênico, assim como a otimização da terapia de suporte nos tratamentos de consolidação com quimioterapia, porém, ainda, com altas taxas de morbimortalidade relacionados a esses procedimentos. Como o trabalho se propõe a avaliar os pacientes durante um longo período, avaliamos os resultados durante todo o período, e, também, separadamente antes e após maio de 2007, quando a unidade de tratamento da Instituição em questão passou a contar com uma Unidade de Ambiente Protegido, incrementando os cuidados, incluindo o Filtro

Hepa (*high – efficiency particulate air filter*), o qual reduz significativamente a incidência de infecções fúngicas.

7.3 Resultados

Trata-se de um total de 69 pacientes com LMA risco intermediário 1RC, 45 correspondentes ao grupo submetidos a tratamento de consolidação com quimioterapia (“LMA risco intermediário - não TCTH Alogênico”) e 24 submetidos a TCTH Alogênico (“LMA risco intermediário – TCTH Alogênico”). Todos os pacientes submetidos a TCTH Alogênico incluídos no estudo, haviam tido indicação do transplante e dado entrada na lista de espera em primeira RC. No entanto, alguns deles (8 – 33,3%), apresentaram recaída da doença enquanto aguardavam o procedimento e foram submetidos ao transplante em segunda remissão. A análise dos dados foi feita baseada na intenção de tratar os pacientes com LMA de risco intermediário em 1 RC. Dos 24 pacientes submetidos a TCTH alogênico, 2 foram submetidos a TCTH alogênico não aparentado. Os mesmos tiveram indicação do procedimento, mesmo sem doador aparentado disponível, por terem necessitado reinduzir para entrar em remissão. O restante foi submetido a TCTH alogênico aparentado, tendo sido 1 deles a TCTH haploidêntico, tendo apresentado indicação desse procedimento devido a DRM positiva pós terapia de indução e da reindução. As características dos grupos estão ilustradas na tabela 6.

Tabela 6: Características Gerais dos 69 Pacientes com LMA de Risco Intermediário em 1 RC

	TCTH alogênico	Consolidação com QT	
N	24	45	
Sexo:			$P=0,999$
- feminino	13 (54,2%)	23 (51,1%)	
- masculino	11 (45,8%)	22 (48,9%)	
Média de idade	35,5 anos (DP: 11,9 anos)	47,8 anos (DP: 13,4 anos)	$P< 0,001$
Características Morfológicas – FAB:	Total - %	Total - %	

- M0	2 – 10,5%	3 – 6,66%	
- M1	6 – 25%	12 – 26,66%	
- M2	5 – 20,83%	17 – 37,77%	
- M4	2 – 10,5%	9 – 20%	
- M5	2 – 10,5%	3 – 6,66%	
- M6	2 – 10,5%	1 – 2,22%	
- M7	0	0	
- Desconhecido	5 – 20,83%	0	
Necessidade de Reindução	5 (23,8%) ¹	13 (33,3%) ²	<i>P</i> = 0,637
Refratariedade	- ³	11 (24,44%)	
Alcançou RC	24 (100%) ³	33 (73,33%)	<i>P</i> = 0,014
Realizou Consolidação	-	28 (84,84%) ⁴	
TMO autólogo	-	4 (81,63%)	
Recaída	35,2% ⁵	76,5% ⁵	<i>P</i> =0,059
Tempo de seguimento (mediana)	2,7 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 5,5)	1,1 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 2,5)	<i>P</i> =0,236
Sobrevida global (OS)	62,5%	52,3%	<i>P</i> = 0,634
- em 12 meses	58,3%	31,7%	<i>P</i> = 0,053
- em 24 meses	53,8%	21,1%	<i>P</i> = 0,009
- em 5 anos			

¹ Dos 24 pacientes, não temos dados sobre a necessidade de reindução de 3 pacientes. O percentual foi calculado sobre o total dos pacientes aos quais havia dados disponíveis.

² Dos 49 pacientes, não temos dados sobre a necessidade de reindução de 6 pacientes. O percentual foi calculado sobre o total dos pacientes aos quais havia dados disponíveis.

³ Os pacientes candidatos a serem submetidos a TCTH alogênico necessitam ter resposta a quimioterapia, ou seja, entrar em remissão. Os pacientes Refratários não são candidatos a serem submetidos ao procedimento.

⁴ Dentre os que alcançaram a remissão completa (total: 33), 84,84% (28 pacientes) realizaram a consolidação com quimioterapia antes da terapia de intensificação.

⁵ A incidência da recaída é calculada entre os pacientes que entraram em remissão (total: 33)

A média de idade dos pacientes do grupo “LMA risco intermediário - não TCTH alogênico” foi de 47,8 anos (desvio padrão: 13,4 anos) e a média de idade do grupo “LMA risco intermediário – TCTH Alogênico” foi de 35,5 anos (desvio padrão: 11,9 anos). Houve uma diferença estatisticamente significativa na média de idade dos dois grupos ($P < 0,001$).

No grupo “LMA risco intermediário - não TCTH” houve 23 (51,1%) mulheres e 22 (48,90%) homens. No grupo “LMA risco intermediário – TCTH Alogênico” foram 13 (54,2%) mulheres e 11 (45,8%) homens. Não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição da variável sexo entre os grupos ($P = 0,999$).

TCTH alogênico:

Quanto a necessidade de reindução, dos 21 pacientes, aos quais os dados estavam disponíveis, 5 (23,8%) tiveram necessidade de reindução para entrar em remissão.

Dezesseis (66,7%) pacientes estavam em 1ª RC e 8 (33,3%) pacientes estavam em 2ª RC. Ao relacionarmos o status da doença (1ª RC ou 2ª RC) na realização do TCTH Alogênico e a sobrevida global (OS), verificamos que a OS dos pacientes em 1ª RC foi de 68,8% e em 2ª RC foi de 25,0%. O tempo médio de sobrevida para pacientes em 1ª RC foi de 9,4 anos (IC95% 6,6-12,3) e de pacientes em 2ª RC de 1,1 ano (IC95% 0,4-1,8). Houve diferença estatisticamente significativa para o tempo de sobrevida entre pacientes em 1ª RC ou 2ª RC ($P = 0,017$).

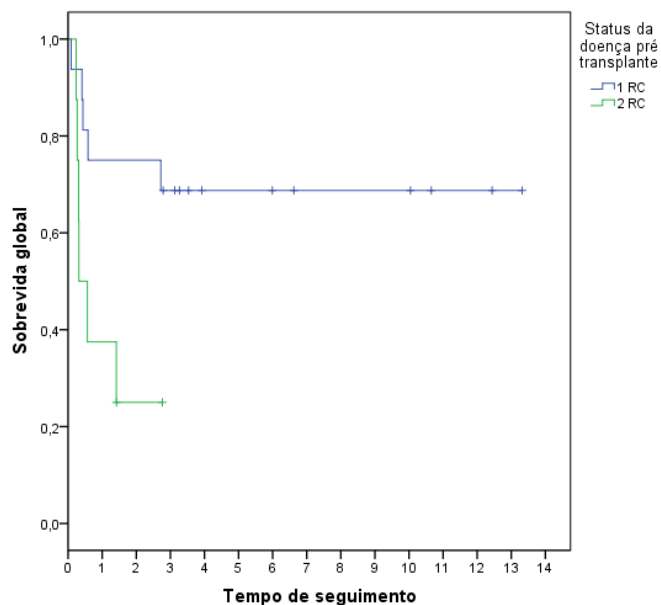


Gráfico 1 - Curva de sobrevida dos 24 pacientes com LMA de Risco Intermediário em 1RC e 2 RC submetidos a TCTH Alogênico.

Quando correlacionamos o tempo entre o diagnóstico e a data da realização do TCTH alogênico com o tempo de sobrevida dos pacientes, observamos que não houve uma correlação estatisticamente significativa ($r = -0,22$ $P = 0,346$).

Quando correlacionamos o tempo entre a entrada na lista de espera para TCTH Alogênico e a data da realização do mesmo com o tempo de sobrevida dos pacientes observamos que não houve uma correlação estatisticamente significativa ($r = -0,34$ $P = 0,108$). Também não houve relação entre o tempo de espera para o procedimento e taxa de recaída.

A mediana de tempo do diagnóstico até o TMO para o grupo de pacientes que recaíram foi de 10,1 meses (intervalo interquartil de 8,8 a 11,0 meses) e no grupo que não recaiu foi de 10,1 meses (intervalo interquartil de 7,2 a 17,4 meses). Não houve diferença significativa entre estes tempos ($P = 0,636$), ou seja não houve diferença quanto ao tempo de espera para a realização do transplante para o grupo que recaiu ou não.

Em relação à fonte de células tronco, temos que em 17 pacientes (70,8%) a fonte foi medula óssea (MO), e nos 7 (29,2%) restantes foi células tronco de sangue periférico (PBSC – *peripheral blood stem cell*).

Dos 17 pacientes cuja fonte foi MO, 6 (35,3%) apresentaram DECH Crônico, enquanto que para 7 pacientes que receberam PBSC 2 (28,6%) apresentaram DECH Crônico. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes pacientes ($P=0,999$).

A sobrevida dos pacientes com DECH agudo foi de 46,3% e sem DECH agudo foi de 62,3%. O tempo médio de sobrevida para pacientes com DECH agudo foi de 6,0 anos (IC95% 2,8-9,2) e de pacientes sem DECH agudo de 8,7 anos (IC95% 5,1-12,3). Não houve diferença estatisticamente significativa para o tempo de sobrevida entre pacientes com e sem DECH agudo ($P= 0,379$).

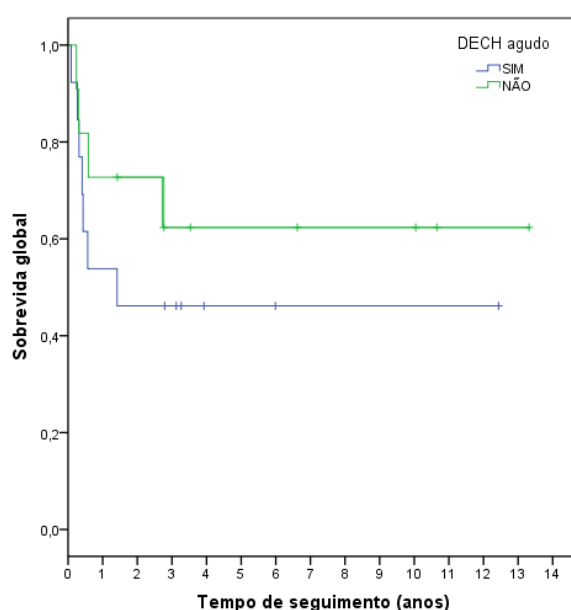


Gráfico 2 - Curva de sobrevida global dos 24 pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico que apresentaram ou não DECH agudo.

A sobrevida dos pacientes com DECH crônico foi de 87,5% e sem DECH crônico foi de 36,5%. O tempo médio de sobrevida para pacientes com DECH crônico foi de 11,0 anos (IC95% 8,2-13,7) e de pacientes sem DECH crônico de 5,3 anos (IC95% 2,3-8,3). Houve diferença estatisticamente significativa para o tempo de sobrevida entre pacientes com e sem DECH crônico ($P= 0,024$). O resultado corrobora com os dados já conhecidos da literatura.

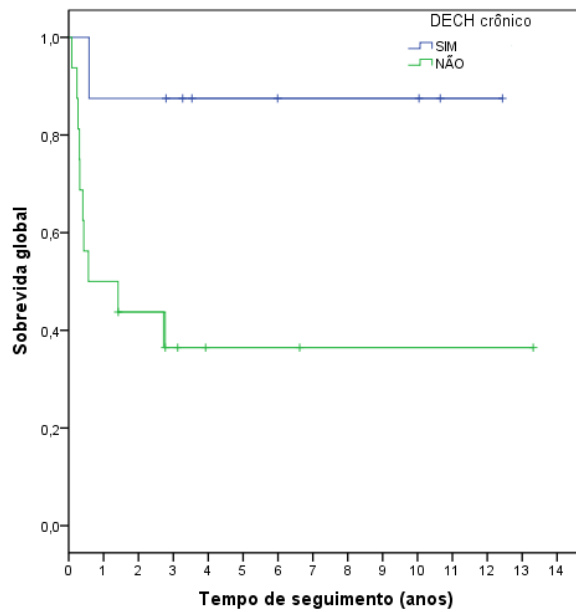


Gráfico 3 - Curva de sobrevida global dos 24 pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico que apresentaram ou não DECH crônico.

O mortalidade não relacionada a recaída (NRM) teve uma frequência de 21,5%, com uma mediana de sobrevida nesse grupo 3,24 meses pós procedimento (intervalo interquartil de 2 meses a 4,6 meses).

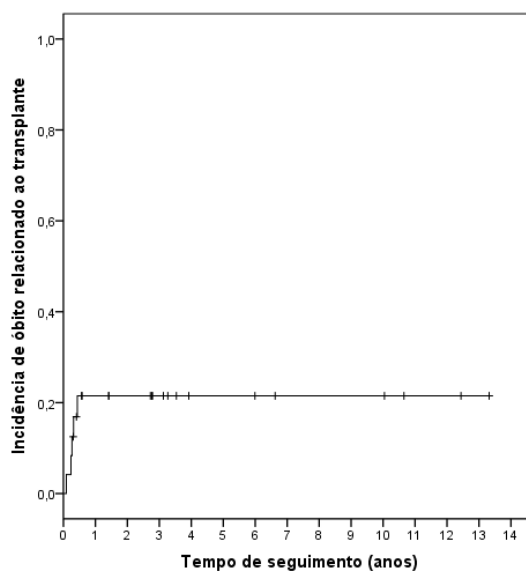


Gráfico 4 - Curva da incidência de óbitos em pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico não relacionados a recaída da doença (NRM).

A taxa de recaída dos pacientes submetidos a TCTH alogênico foi de 35,2%. O tempo médio de sobrevida até a recaída foi de 8,8 meses (IC95%:6,1-11,6).

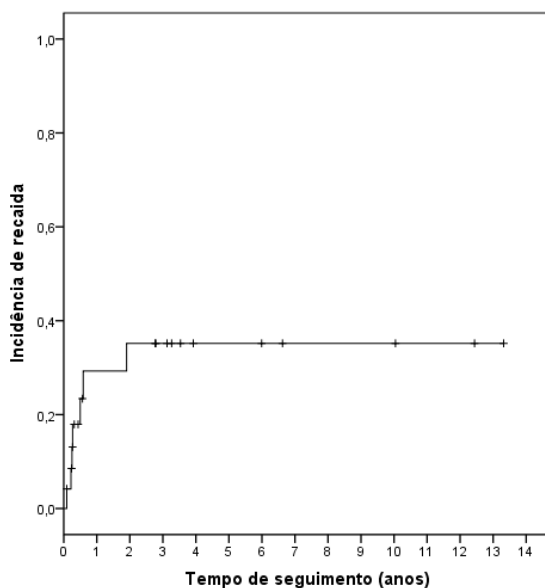


Gráfico 5 - Curva da incidência de recaída em pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH Alogênico.

A sobrevida no grupo submetido ao transplante foi 53,8%. O tempo médio de sobrevida desses pacientes foi de 7,5 anos (IC95%:4,9-10,0).

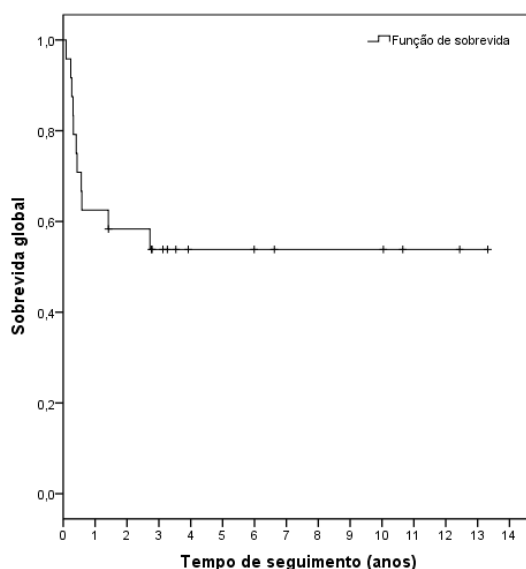


Gráfico 6 - Curva de sobrevida global dos 24 pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a TCTH alogênico.

As curvas de sobrevida foram comparadas com os dados relacionados aos pacientes submetidos ao procedimento até maio de 2007 e após esse período, porém não houve diferença entre os grupos. Essa data foi escolhida pois foi a data de inauguração da Unidade de Ambiente Protegido e início de utilização do Filtro Hepa, conforme já citado.

Consolidação com quimioterapia:

Quanto a necessidade de reindução, dos 39 pacientes, aos quais os dados estavam disponíveis, 13 (33,3%) tiveram necessidade de reindução para entrar em remissão.

Dos 45 pacientes submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia, 33 (73,33%) alcançaram a remissão completa. Onze (24,44%) pacientes foram refratários, e um (2,22%) foi a óbito após o diagnóstico.

Considerando os pacientes que alcançaram a remissão (33), nos que consolidaram (n :28 - 84,84%), a taxa de recaída foi 74,5% enquanto que no grupo que não consolidou foi de 80%. A média de tempo de recaída para os pacientes que consolidaram foi de 4,5 anos(IC95% 2,3-6,6), enquanto que para aqueles que não consolidaram foi 0,8 anos (0,4-1,2). Houve diferença estatisticamente significativa entre estes pacientes ($P=0,044$). O tempo médio de sobrevida para pacientes que consolidaram foi de 4,3 anos (IC95% 2,4-6,2) e para aqueles que não consolidaram foi de 1,3 anos (IC95% 0,7-1,9). Não houve diferença estatisticamente significativa para a sobrevida destes pacientes

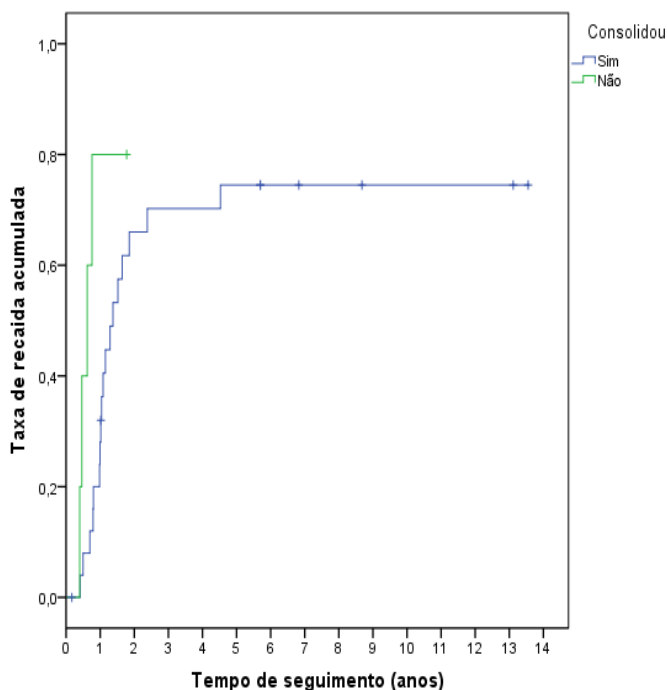


Gráfico 7 – Taxa de recaída acumulada dos pacientes com LMA de Risco Intermediário em 1 RC que não foram submetidos a TCTH Alogênico e que efetivamente foram submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia ou não.

Quatro dos 45 pacientes foram submetidos a TMO autólogo. Destes, 2 foram a óbito por recaída da doença em 1,7 anos e o outro em 2,0 anos pós transplante, 1 recaiu e necessitou resgate com altas doses e está em remissão da doença há mais de 10 anos e o último encontra-se em remissão, há menos de 1 ano da realização do TMO autólogo.

A sobrevida global destes pacientes foi de 12,7%. O tempo de sobrevida médio foi de 3,0 anos (IC95%:1,7-4,3). A seguir apresentamos a curva de sobrevida global destes pacientes.

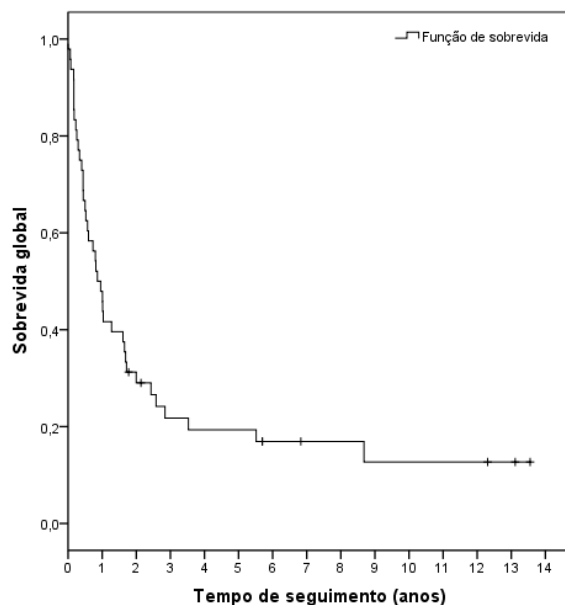


Gráfico 8 - Curva de sobrevida global dos 45 pacientes com LMA de Risco Intermediário submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia.

Assim como no grupo submetido a TCTH alogênico, no grupo submetido a quimioterapia de consolidação com quimioterapia as curvas de sobrevida foram comparadas com os dados relacionados aos pacientes tratado até maio de 2007 e após esse período, porém não houve diferença entre os grupos. Essa data foi escolhida pois foi a data de inauguração da Unidade de Ambiente Protegido e início de utilização do Filtro Hepa, conforme já citado. Até o ano de 2007 sobreviveram 10,7% dos pacientes e depois de 2007 sobreviveram 21,0%. A média de tempo de sobrevida dos pacientes que foram diagnosticados até 2007 foi de 2,5 anos (IC95%:1,0-4,1) e a média de tempo de sobrevida dos pacientes que foram diagnosticados após 2007 foi de 2,6 anos (IC95%:1,4-3,7). Não houve diferença entre estes pacientes ($P=0,297$).

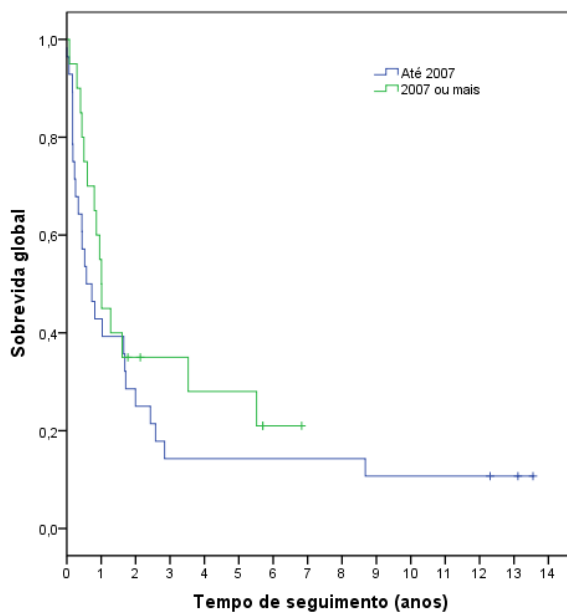


Gráfico 09 - Curva de sobrevida global entre os pacientes com LMA de Risco Intermediário diagnosticados antes e depois de 2007 e tratadas com terapia de consolidação com quimioterapia.

Comparativo:

De 39 pacientes submetidos a terapia de consolidação com quimioterapia dos quais tem dados disponíveis em relação a necessidade de reindução 13(33,3%) necessitaram reinduzir, enquanto que dos 21 pacientes submetidos a TCTH Alogênico, 5 (23,8%) necessitaram realizar reindução. Não houve diferença estatisticamente significativa entre estes grupos ($P=0,637$).

No grupo transplantado a taxa de recaída foi 35,2% enquanto que no outro grupo a taxa de recaída encontrada foi 76,5%. Não houve diferença estatisticamente significativa entre as curvas de recaída ($P=0,059$).

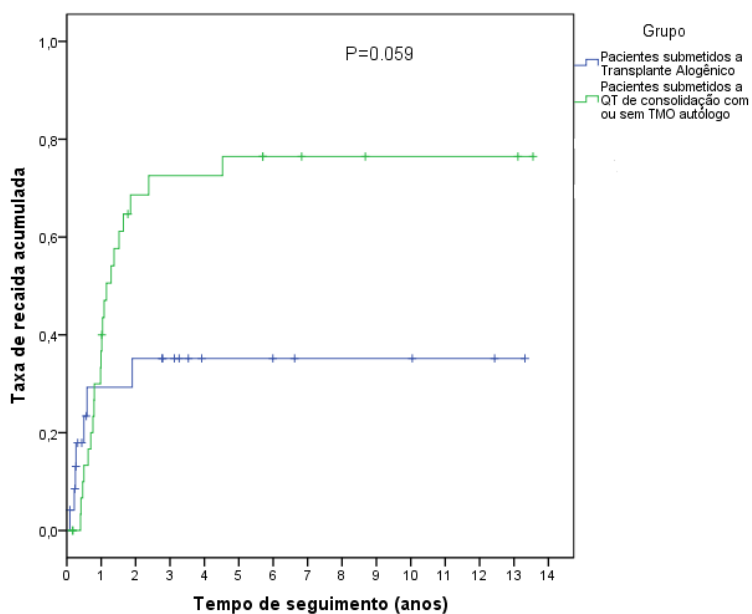


Gráfico 10 - Curva de taxa de recaída acumulada entre os pacientes com LMA de Risco Intermediário tratados com terapia de consolidação com quimioterapia ou com TCTH Alogênico.

No grupo transplantado a sobrevida global foi 53,8% dos pacientes. O tempo médio de sobrevida desses pacientes foi de 7,5 anos (IC95%:4,9-10,0). A sobrevida global dos pacientes não submetido a TCTH Alogênico foi de 13,8%. O tempo de sobrevida médio foi de 3,2 anos (IC95%:1,8-4,6). Houve diferença estatisticamente significativa entre as sobrevidas dos dois grupos ($P=0,024$). A seguir apresentamos a curva de sobrevida global dos dois grupos de pacientes.

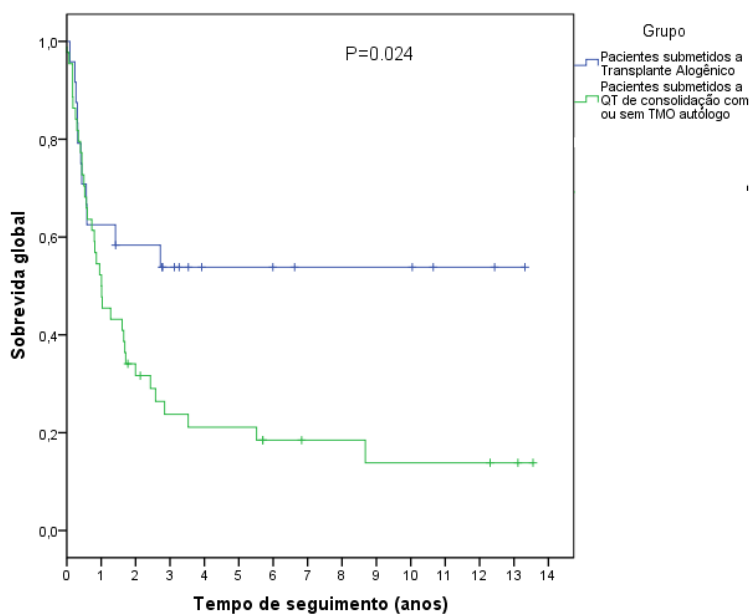


Gráfico 11 - Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário tratados com terapia de consolidação com quimioterapia ou com TCTH Alogênico.

Ao avaliarmos efetivamente os pacientes que entraram em remissão com a indução (excluindo-se os refratários), a sobrevida no grupo que transplantou foi de 53,8% e no grupo que entrou em remissão e a posteriori fez consolidação com quimioterapia a taxa de sobrevida foi de 20,2%. A média de sobrevida do grupo transplantado foi de 7,5 anos (IC95% 4,9-10,0) e a média de sobrevida do grupo que entrou em remissão e fez consolidação foi de 4,3 anos (IC95% 2,3-6,3). Não teve diferença estatisticamente significativa na sobrevida entre estes grupos ($P=0,160$).

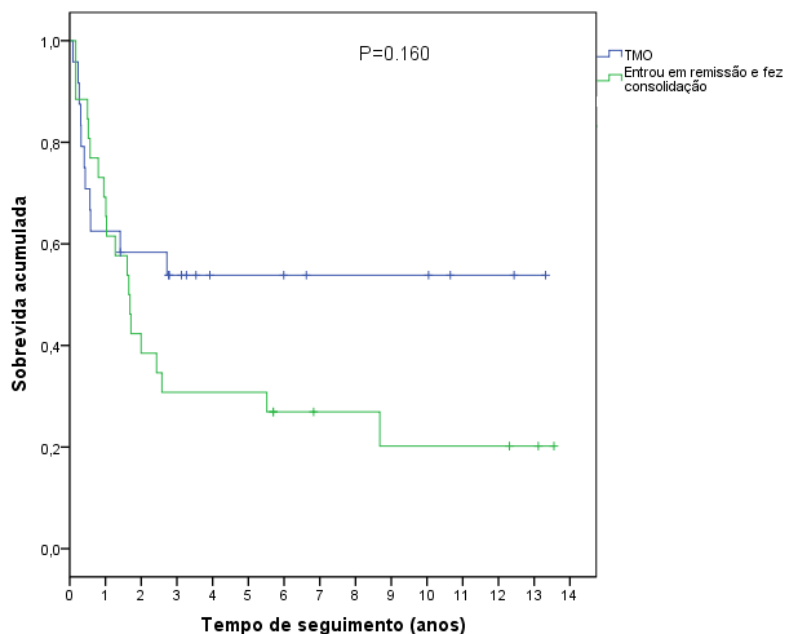


Gráfico 12 - Curva de sobrevida global dos pacientes com LMA de Risco Intermediário que entraram em remissão e realizaram consolidação com quimioterapia e os que realizaram TCTH Alogênico.

O Hazard Ratio (HR) de óbito para os pacientes que não transplantaram foi 2,2 vezes o HR daqueles que fizeram (IC 95%: 1,1-4,2), $P=0,027$. Porém ao ajustarmos a relação entre os grupos e o óbito pela idade vemos que esta associação perde significância estatística (HR:1,6 IC95%:1 - 1,1; $P=0,246$).

A mediana de tempo de seguimento para os pacientes submetidos a TCTH Alogênico foi de 2,7 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 5,5 anos) e a mediana de tempo de seguimento de pacientes submetidos a QT de consolidação foi de 1,1 anos (intervalo interquartil de 0,4 a 2,5) anos. Não teve diferença estatisticamente significativa entre estes tempos de seguimento ($P=0,236$).

No grupo “LMA risco intermediário – TCTH Alogênico” houve 11 óbitos (45,8%), sendo que 5 (45,4%) deles causados por recaída da LMA, e o restante por infecção bacteriana ou fúngica (4 - 36,36%) ou doença do enxerto contra hospedeiro (2 - 18,18%). Já no grupo “LMA risco intermediário - não TCTH” houve 36 óbitos (80%), sendo 77,7% associados a atividade de doença da leucemia. (tabela 7)

Tabela 7: Causas de óbito

	TCTH	QT
TOTAL	24	45
ÓBITOS	11 (45,8%)	36 (80%)
- Doença (LMA)	5 (45,4%)	28 (77,77%)
- Sepses	4 (36,36%)	5 (13,88%)
- Neoplasia secundária	-	1 (2,77%)
- DECH	2 (18,18%)	-
- Sangramento	-	2 (5,55%)

7.4 Considerações éticas

O termo de informação e consentimento de internação assinado pelos pacientes na ocasião da internação na unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas do Hospital de Clínicas de Porto Alegre contém um parágrafo onde esclarece que:

“As informações clínicas e resultado de exames realizados durante o período do transplante e após a sua alta poderão ser utilizados posteriormente para realização de trabalhos científicos. As informações coletadas serão tratadas de maneira confidencial e será garantido seu anonimato.”

Este projeto foi submetido à avaliação pela Comissão de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Segue abaixo modelo do Termo de Consentimento Informado utilizado.

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Eu, abaixo assinado, autorizo o Dr. _____, equipe médica e assistentes, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, a realizarem o procedimento proposto - Transplante Alogênico de Células Tronco Hematopoética ou, como mais conhecido, *Transplante de Medula Óssea*, - como forma de tratamento para _____.

O médico(a) explicou-me de forma clara a natureza e os objetivos do procedimento e me foi dada oportunidade de fazer perguntas, sendo todas elas respondidas completa e

satisfatoriamente. Sei que este procedimento médico não é isento de riscos, já que além daquelas complicações possíveis durante a sua realização existem outros que podem ocorrer num período imediato ou tardio.

Para a realização do transplante, a minha medula óssea deverá ser destruída para ser substituída pela medula óssea de meu doador. Para isso serão utilizadas medicações quimioterápicas em altas doses, e em alguns casos, radioterapia. As complicações mais freqüentes nesta fase são: náuseas, vômitos, alopecia (queda dos cabelos), mucosite (feridas na boca), diarreia, febre, complicações neurológicas e a possibilidade de infertilidade duradoura, ocasionalmente irreversível. Após entrarei na fase de aplasia, onde a medula não será capaz de produzir os componentes sanguíneos, sendo que ficarei incapaz de me defender dos microrganismos e poderei apresentar infecções graves, com risco de vida. Durante esta fase serão necessárias transfusões de sangue freqüentes (hemácias e plaquetas), devido a anemia e ao risco de hemorragias. Alguns pacientes raramente podem apresentar falha de pega da medula, com necessidade de novo transplante. Esta complicação é pouco freqüente e ocorre mais nos transplantes não aparentados (com doador proveniente dos registros Nacional e Internacional de doadores de medula óssea).

Após a recuperação da medula poderei apresentar Doença do Enxerto contra Hospedeiro, que consiste na reação das células do doador contra o meu organismo. Embora pouco frequente, esta complicação poderá tornar-se grave e para evitá-la receberei medicações imunossupressoras, que tem como efeito uma redução na minha imunidade (células de defesa), o que me deixará mais suscetível a infecções. Para evitar estas infecções uma série de medidas serão adotadas. Estou ciente que a minha colaboração e de minha família é essencial para o sucesso do procedimento, respeitando as orientações e fazendo uso correto das medicações prescritas.

Fui informado também que permanecerei internado até a recuperação da medula e enquanto necessitar de cuidados clínicos mais intensos. Conforme minha evolução, após a recuperação da medula, mas ainda com necessidade de medicações endovenosas, poderei ser transferido para o Hospital Dia. Esta unidade funciona como uma unidade de internação, onde o paciente recebe as medicações endovenosas e realiza exames ou procedimentos médicos, podendo retornar para sua casa, ou para o local onde estiver hospedado.

Foi-me explicado que durante a realização do transplante permanecerei internado na Unidade de Transplante de Células Tronco Hematopoéticas localizada no 5º andar, ala Sul deste Hospital. Esta Unidade é especialmente preparada para este fim, tendo o seu ar filtrado e temperatura ambiente controlada. Durante minha internação, devido às condições especiais desta Unidade, as visitas serão restritas aos familiares próximos. O período mínimo de internação é de quatro semanas após a infusão das células tronco ou medula, podendo se estender de acordo com as complicações que possam ocorrer no período imediato pós-TCTH.

Após a alta podem ocorrer complicações tardias obrigando a reinternação. Geralmente são decorrentes de infecções e da doença do enxerto contra hospedeiro crônica. Para controlar esta complicação poderei ter que utilizar por um período maior os imunossupressores (corticoides, ciclosporina ou tacrolimus), permanecendo vulnerável a infecções e, portanto tomando todos os cuidados que me forem prescritos. As medicações necessárias nesta fase podem apresentar efeitos colaterais como hipertensão arterial (aumento da pressão arterial), diabetes (aumento da glicose no sangue), problemas nos rins e aumento de peso. Todos estes efeitos serão controlados com medicamentos e desaparecerão quando os imunossupressores forem suspensos ou sua dose puder ser diminuída.

Para que seja possível a realização do procedimento fui informado sobre a necessidade de um bom acesso venoso. Portanto, estou ciente que será necessário a colocação de cateter venoso central, semi-implantável em grande veia localizada no meu pescoço. Esta colocação é um procedimento cirúrgico que será feito pela equipe cirúrgica deste hospital e não é isenta de riscos. Os riscos são aqueles inerentes a qualquer punção venosa profunda e incluem: sangramento, pneumotórax (perfuração do pulmão) e infecção. O período de permanência do cateter é de várias semanas, podendo ser necessária sua troca, conforme avaliação da equipe médica. Através deste cateter serão infundidas a medula óssea, medicações endovenosas e transfusões (plaquetas, hemácias), além da coleta de sangue para realização de exames.

Reconheço que durante o procedimento médico ou no período a seguir, novas condições possam requerer procedimentos diferentes ou adicionais daqueles que foram descritos anteriormente neste consentimento, incluindo transfusão de sangue e hemoderivados. Assim sendo, autorizo a equipe médica a executar esses atos e outros procedimentos que sejam considerados necessários e desejáveis. Esta autorização estende-se a todas as condições que necessitem de tratamento e que não sejam do conhecimento do meu médico até o momento em que o procedimento for iniciado.

Autorizo também que qualquer órgão ou tecido removido cirurgicamente seja encaminhado para exames complementares, como parte dos procedimentos necessários para o esclarecimento diagnóstico ou tratamento, incluindo a realização de necropsia em caso de óbito.

Concordo com a administração dos anestésicos que sejam considerados necessários e reconheço que sempre existem riscos para a vida e complicações com a anestesia.

Aceito também que os dados clínicos e laboratoriais observados durante e após o meu transplante sejam utilizados para trabalhos científicos sendo garantido meu anonimato e a confidencialidade dos dados.

Estou ciente que o processo de transplante não se limita ao procedimento previsto, sendo que deverei retornar ao ambulatório/hospital nos dias determinados pelo médico, bem como informá-lo imediatamente sobre possíveis alterações/problemas que porventura possam surgir. Durante todo o período de acompanhamento após o transplante eu receberei instruções da equipe, realizarei exames periódicos e receberei prescrições de medicamentos, quando necessários, para reduzir o risco de infecções e de complicações tardias.

Fui informado que o Hospital de Clínicas de Porto Alegre é credenciado pelo Ministério da Saúde para realização deste procedimento através do Sistema Único de Saúde (SUS), e que ele será realizado sem *qualquer custo* para mim ou minha família. Todos os profissionais envolvidos no transplante são remunerados pelo hospital e não deverei em momento algum fazer pagamento de honorários profissionais enquanto estiver sendo atendido neste hospital. Os custos integrais do transplante serão pagos pelo SUS, assim como os medicamentos necessários no período após a alta. É desnecessário e não serão utilizados recursos adicionais que, por ventura, eu ou minha família venhamos a dispor ou que sejam obtidos através de campanhas populares.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, declaro estar de pleno acordo com o que consta neste documento e ciente de que a obrigação do médico é utilizar todos os meios conhecidos na medicina, e disponíveis no local onde se realiza o tratamento, na busca da saúde do paciente. Fico ciente de que eventuais resultados adversos podem ocorrer mesmo com os melhores cuidados técnicos aplicados. Assim, decidi conjuntamente com meu médico e sua equipe

que o procedimento proposto acima é a melhor indicação neste momento para o meu quadro clínico.

Certifico que este formulário me foi explicado, que o li ou que o mesmo foi lido para mim e que entendi o seu conteúdo.

Data: / /

Nome (em letra de forma) do paciente ou responsável:

Assinatura do paciente (ou responsável):

Documento de identificação:

Grau de parentesco do responsável:

Assinatura do médico:

Apesar de seu médico poder dar-lhe todas as informações necessárias e aconselhar-lhe, você deve participar do processo de decisão sobre o tratamento e ter sua parcela de responsabilidade pela conduta adotada. Este formulário atesta sua aceitação do tratamento recomendado pelo seu médico.

O médico deverá registrar a obtenção deste consentimento no Prontuário do Paciente, no item evolução.



HOSPITAL DE
CLÍNICAS
PORTO ALEGRE RS

**TERMO DE CONSENTIMENTO
INFORMADO**
Serviço de Hematologia Clínica
**TRANSPLANTE DE MEDULA
ÓSSEA**

Nome do Paciente:

Nº do Registro: