

periódicos da América latina, Espanha e Portugal cada vez mais quebrem barreiras e sejam mais respeitados na comunidade científica internacional.

A RBHH está nesse caminho.

Recebido: 18/09/2008

Aceito: 18/09/2008

Editor da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH)

Correspondência: Milton Artur Ruiz

Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 155-1º andar – Cerqueira Cesar

05403-000 – S.Paulo-SP – Brasil

milruiz@yahoo.com.br

O transplante de células-tronco hematopoéticas na leucemia mielóide aguda

Hematopoietic stem-cell transplantation in acute myeloid leukemia

José Eduardo Nicolau

O tratamento quimioterápico pode levar à remissão completa a maioria dos pacientes com leucemia mielóide aguda (LMA) com menos de 60 anos de idade. Algum tipo de tratamento de consolidação é necessário, após a remissão, para diminuir os riscos de recidiva e aumentar as chances de cura da doença. Entre as opções de tratamento de consolidação temos a quimioterapia com altas doses de citarabina, o transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo e o TCTH alogênico.¹

Os dados da literatura não são uniformes quanto ao melhor tratamento pós-remissão. A citogenética e a idade constituem importantes fatores prognósticos, e os pacientes que apresentam alterações cromossômicas consideradas de baixo risco podem apresentar bons resultados apenas com o tratamento quimioterápico,² enquanto aqueles com as alterações de alto risco ou de risco intermediário são os que mais se beneficiam do TCTH alogênico ou mesmo do TCTH autólogo.^{3,4} Alguns estudos não mostram claro benefício do TCTH autólogo quando comparado com a consolidação com quimioterapia,^{5,6} sendo que uma revisão recente não indica o TCTH autólogo em primeira remissão como alternativa para o tratamento da LMA.⁷ No entanto, as conclusões dos diversos estudos não são uniformes e o TCTH autólogo também pode ser uma boa opção mesmo no grupo de citogenética favorável.⁸ Novos marcadores moleculares com implicações prognósticas têm sido descritos na LMA, e diferentes resultados

no tratamento podem ser observados em pacientes com o mesmo cariótipo, e certamente terão importante papel na decisão terapêutica.^{9,10}

Por alguma razão, em nosso meio não são descritos os mesmos resultados com tratamento quimioterápico exclusivo da LMA, mesmo no grupo de pacientes considerados de baixo risco, comparáveis com os publicados pelos grupos estrangeiros. Assim, com exceção da leucemia promielocítica aguda (M3), muitos dos nossos pacientes que não têm doadores HLA compatíveis são encaminhados para o TCTH autólogo em primeira remissão, que tem sido uma boa alternativa de consolidação do tratamento desta doença, mesmo no grupo que apresenta citogenética favorável. O momento de realizar o TCTH em primeira remissão varia de acordo com o Serviço, o que pode ocorrer após a quimioterapia de indução ou após um ou mais ciclos de citarabina em altas doses.

Nesta edição, Bueno e colaboradores¹¹ apresentam os bons resultados em um grupo de pacientes com LMA, submetidos ao TCTH autólogo com o regime de condicionamento bussulfano-melfalano (Bu/Mel). A sobrevida global de 57,5% após 36 meses é comparável com a descrita pela literatura, e a toxicidade relacionada ao regime de condicionamento é baixa. Os dados ora apresentados pelo Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP mostram que o TCTH autólogo constitui, em nosso meio, uma boa opção de consolidação de tratamento dos pacientes com LMA em primeira remissão, mesmo nos pacientes considerados de baixo risco pelo critério de cariótipo.

As pesquisas rotineiras de alterações moleculares certamente ajudarão, no futuro, a definir melhor os grupos de pacientes que poderão obter maiores benefícios com o TCTH autólogo ou alogênico.

Referências Bibliográficas

1. Hamadani M, Awan FT, Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14(5):556-67.
2. Yanada M, Garcia-Manero G, Borthakur G, *et al.* Potential cure of acute myeloid leukemia: analysis of 1069 consecutive patients in first complete remission. *Cancer.* 2007;110(12):2756-60.
3. Suci S, Mandelli F, de Witte T, *et al.* Allogeneic 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/GIMEMA AML-10 trial. *Blood.* 2003; 102 (4): 1232-40.
4. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF, *et al.* Results of HOVON/SAKK donor versus non-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(9):3658-66.
5. Cassileth, PA, Harrington, DP, Appelbaum FR, *et al.* Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1998;339(23):1649-56.
6. Woods WG, Neudorf S, Gold S, *et al.* A comparison of allogeneic bone marrow transplantation, autologous bone marrow transplantation, and aggressive chemotherapy in children with acute myeloid

- leukemia in remission: a report from the Children's Cancer Group. *Blood*. 2001;97(1):56-62.
7. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, *et al*. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myelogenous leukemia in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14 (2):137-80.
 8. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, *et al*. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000;96(13):4075-83.
 9. Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, *et al*. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1909-18.
 10. Lowenberg B. Strategies in the treatment of acute myeloid leukemia. *Haematologica*. 2004;89(9):1029-34.
 11. Bueno ND, Dulley FL, Saboya R, Amigo Filho JU, Piron-Ruz L, Sturaro D, Chamone DAF. Bussulfano e melfalano como regime de condicionamento para o transplante autogênico de células-tronco hematopoéticas na leucemia mielóide aguda em primeira remissão completa. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2008;30 (5):352-8.

Avaliação: O tema abordado foi sugerido e avaliado pelo editor.

Recebido: 28/09/2008

Aceito: 30/09/2008

Médico. Chefe do Serviço de Hematologia da Santa Casa de Santos-SP

Correspondência: José Eduardo Nicolau
Av Ana costa - 259 – Encruzilhada
11.060-001 – Santos-SP – Brasil
Fone 55 13 3233-4580; 55 13 9711-9696
E-mail: jenicolau@uol.com.br

Diversidade solidária

Altruistic genetic diversity

Maria da Graça Bicalho

O transplante de células-tronco hematopoéticas (HSCT, *haematopoietic stem cell transplantation*) tornou-se uma terapia aceitável e bem sucedida no tratamento de malignidades hematopoéticas. Tem sido também utilizado no tratamento de câncer sólido, doenças genéticas do sangue, imunodeficiências e doenças metabólicas. Incompatibilidades ou *mismatches* HLA constituem um dos principais fatores de risco para pacientes transplantados e têm sido frequentemente relacionadas com a rejeição do enxerto e a incidência da doença do enxerto versus hospedeiro (GvHD, *graft versus-host disease*), principal causa de morbidade e mortalidade entre esses pacientes. Essa doença tem sido atribuída às células T presentes na medula do doador, que reconhecem deter-

minantes antigênicos estranhos no novo hospedeiro e iniciam uma resposta imune contra os mesmos. A doença do enxerto versus hospedeiro ocorre também, mais frequentemente, quando o doador é uma mulher com gestações prévias, consistente com a ocorrência de microquimerismo fetal. Observações de que células maternas podem persistir em sua prole durante a vida adulta,¹ da mesma forma que células fetais podem ser encontradas na circulação de mulheres saudáveis e com gestações prévias, propiciaram um novo e interessante tema na biologia dos transplantes e motivou pesquisadores a investigarem e explorarem terapêuticamente os princípios de microquimerismo na seleção de doadores para o transplante.²

No que se refere à histocompatibilidade, o doador ideal para um paciente com indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas (HSCs) seria aquele irmão com o qual compartilha ambos os haplótipos parentais e idênticos por descendência (HLA idênticos) para o complexo principal de compatibilidade humano (MHC, *major histocompatibility complex*). Essa identidade HLA é importante para um bom prognóstico e resultado clínico do alotransplante, rotineiramente definido como transplante de medula óssea, por ser essa a fonte mais comumente utilizada para obtenção de HSCs. Assim sendo, doador e receptor são pareados ao nível genômico para a extensa região do MHC e são concordantes e idênticos para os dois haplótipos HLA. No entanto, isso só ocorre para 30% dos pacientes com indicação de transplante. Doadores HLA idênticos são as melhores fontes de HSCs e, quando na família nuclear, onde mesmo com chance, *a priori*, de 25% de se encontrar o doador ideal essa busca não se confirma, inicia-se a busca estendida na família. Nessas circunstâncias, pode-se ampliar essa probabilidade até 30%, quando se identificam outros indivíduos (por exemplo, pais, tios, tias e primos) que compartilham um haplótipo idêntico por descendência. Quanto ao outro haplótipo, são fenotipicamente idênticos em decorrência de consanguinidade na família, homozigose e compartilhamento de antígenos HLA entre os pais ou, ainda, se o paciente é portador de haplótipos caracterizados como frequentes na população.

Nesse número da RBHH, o artigo de Meinerz e colaboradores³ tem como objetivo avaliar o percentual de compatibilidade HLA entre membros da mesma família para pacientes à espera de transplante de medula óssea em Santa Catarina, Brasil. Através desse estudo pode-se visualizar o modelo genético amplamente aceito e estabelecido da herança de haplótipos HLA além da observação de que na dinâmica de busca de doadores no estado de Santa Catarina, um percentual maior de pacientes (45,4%) tem encontrado seu doador na própria família, em sua maioria entre irmãos (99%).

Para aqueles pacientes que não encontram doador na família, a diversidade do sistema HLA complica a estratégia de busca, que se estende a Registros Internacionais e requer expertise e conhecimento de frequências haplotípicas, associações HLA e *mismatches* permissíveis, para o delineamento dessas estratégias. O polimorfismo HLA e a crescente diversidade alélica revelada por técnicas de análise do DNA, torna cada vez mais difícil selecionar nos Registros um doa-