

Atualização / Update

Transplante de células-tronco hematopoéticas para tumores sólidos. Recomendações do Consenso Brasileiro de Transplante de Medula Óssea

Autologous hematopoietic stem cell transplantation in solid tumors: The Brazilian Consensus on Stem Cell Transplantation

Décio Lerner¹

Leonardo J. Arcuri²

Marta Colares²

O transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo permite o escalonamento de dose de drogas quimioterápicas e é uma estratégia atraente para tratamento de tumores sólidos, principalmente em doenças recadas. Não há, no entanto, estudos randomizados fase III que demonstrem benefício deste procedimento em tumor sólido. Em tumor germinativo de testículo, há estudos fase II com excelentes resultados, proporcionando cura para doentes refratários a platina ou que estão em terceira linha de quimioterapia. Com base nisto, o transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo é considerado tratamento padrão para tumor germinativo recado. Para câncer de mama, o papel desta modalidade de tratamento permanece controverso apesar dos vinte anos de experiência. Ainda é utilizado em ensaios clínicos e talvez exista algum subgrupo que se beneficie. O procedimento não oferece benefício para câncer de ovário, pulmão ou tumor cerebral. O transplante alogeneico de células-tronco hematopoéticas para tumores sólidos se baseia no efeito enxerto-contra-tumor, que é observado para algumas doenças: câncer mamário, colorretal, ovariano, pancreático e, finalmente, renal, em que há a maior experiência. Porém, o tratamento ainda é considerado experimental. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):136-139.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas; neoplasia de células germinativa e embrionária; neoplasia de mama; doença do enxerto contra hospedeiro.

Transplante de célula-tronco hematopoética autólogo para tumor sólido

O transplante de célula-tronco hematopoética autólogo (TCTH autólogo) em tumores germinativos de testículo é considerado uma indicação padrão para doença em recada quimiossensível e uma opção para doenças refratárias.¹ Não se recomenda incluir este transplante no tratamento de primeira linha em tumor germinativo metastático com características de mau prognóstico. Há dois estudos randomizados, um francês² e um norte-americano fase III,³ que não demonstraram benefício de TCTH autólogo como tratamento

de primeira linha em pacientes de alto risco. No entanto, no estudo fase III houve uma tendência a melhores resultados com transplante no subgrupo de doentes cuja queda do marcador sérico não foi satisfatória.

Não há dados que demonstrem superioridade de transplante de medula óssea autólogo para tumor germinativo como tratamento de segunda linha em relação à quimioterapia convencional. Neste caso, o procedimento é facultativo. No entanto, deve ser o tratamento de escolha em pacientes submetidos a pelo menos duas linhas de quimioterapia ou refratários a platina. O tratamento deve ser complementado com cirurgia em caso de doença residual pós-transplante.⁴

¹ Chefe da Divisão de Assistência Médica do Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo), do Instituto Nacional de Câncer (Inca).

² Médico(a) do Centro de Transplante de Medula Óssea (Cemo), do Instituto Nacional de Câncer (Inca).

Instituto Nacional de Câncer – Cemo/Inca – Rio de Janeiro-RJ

Correspondência: Décio Lerner

Instituto Nacional de Câncer

Praça da Cruz Vermelha, 23, 7º andar – Centro

20230-130 – Rio de Janeiro-RJ – Brasil

Tel.: (55 21) 2506-6215 – Fax: (55 21) 2509-2121

E-mail: dlerner@inca.gov.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000031

Os primeiros estudos fase I e II, da Universidade de Indiana⁵ e do Eastern Cooperative Oncology Group⁶ demonstraram que cerca de 15%-20% dos pacientes com múltiplas recaídas podem ser curados. Na série de Indiana, todos os sobreviventes em longo prazo fizeram duplo transplante e 75% dos pacientes em remissão parcial após o primeiro transplante atingiram remissão completa com o segundo. Provavelmente são necessários dois transplantes para a cura.

Há apenas um estudo fase III para transplante de TCTH autólogo em tumor germinativo recaído.⁷ Neste, 280 pacientes que atingiram resposta parcial ou completa após a terapia primária baseada em cisplatina foram randomizados para receber quatro ciclos de terapia de resgate ou três ciclos seguidos de TCTH autólogo (medula óssea ou sangue periférico). Não houve diferença entre os grupos em termos de sobrevida global ou livre de doença. Este estudo foi criticado pelo baixo poder em detectar diferença em três anos, pelo condicionamento extremamente tóxico e pela estratégia de apenas um TCTH autólogo, enquanto os dados disponíveis apontam para superioridade do transplante duplo.

Atualmente, os melhores resultados são da Universidade de Indiana,⁸ que utiliza a estratégia de duplo transplante precocemente na recaída com carboplatina 2.100 mg/m² e etoposide 2.250 mg/m², seguido de manutenção com etoposide 50 mg/dia por 21 dias, por três ciclos, a cada quatro semanas. Com *follow-up* mediano de 48 meses, 63% estavam vivos e sem doença. É interessante notar que quase a metade dos pacientes com doença refratária à platina ou que estavam em terceira linha de tratamento está livre de doença. Pacientes com doença primária de mediastino foram excluídos.

Portanto, baseado nestes estudos retrospectivos, recomenda-se duplo TCTH autólogo para tumores germinativos em recaída e manutenção com etoposide oral, mesmo para pacientes refratários à cisplatina (recomendação 2 B, NCCN).

Não há indicação de TCTH autólogo para câncer de ovário, pulmão ou tumor cerebral. Foi demonstrada alta taxa de resposta inicial para câncer de ovário, porém são geralmente de curta duração e sem benefício de sobrevida tanto em doenças avançadas como em consolidação em doenças iniciais.⁹⁻¹² Para transplante de pulmão, os resultados são desapontadores e o procedimento foi praticamente abandonado.^{13,14}

Para câncer de mama, o papel do TCTH autólogo permanece controverso apesar dos vinte anos de experiência com o procedimento.¹⁵⁻²⁰ Alguns estudos não randomizados demonstraram benefícios para pacientes com câncer de mama, tanto em paciente de alto risco como em doença metastática. Porém, há vários estudos randomizados que não demonstraram benefício importante. Talvez exista algum subgrupo que se beneficie e este tratamento ainda é utilizado em ensaios clínicos.²¹⁻³² Deve ser feito apenas em protocolos de pesquisa.

Alguns pacientes com sarcoma de Ewing podem se beneficiar de consolidação com TCTH autólogo, especialmente os com metástase óssea ou pulmonar.³³ O nível de evidência é baixo, e não deve ser realizado fora de protocolo de pesquisa.

Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico em tumores sólidos

O efeito enxerto contra tumor é observado numa proporção de pacientes com câncer renal, mamário, colorretal, ovariano e pancreático tratados com transplante alogênico. Em geral, a resposta tumoral está associada ao desenvolvimento de doença enxerto contra hospedeiro aguda e crônica. Regimes não mieloablativos apresentam menor morbidade e mortalidade relacionadas aos transplantes, mantendo o efeito enxerto contra tumor.^{34,35}

A maior experiência em transplantes alogênicos para tumores sólidos é em câncer de rim. Este responde a mecanismos imunológicos, tendo sido relatados casos de regressão espontânea. Vários estudos começaram a explorar o papel do transplante não mieloablativo no tratamento do câncer de rim metastático. A maior experiência provém do grupo europeu,³⁶ com dados de 21 centros transplantadores. A resposta global foi de 32%, tendo sido observadas 24 respostas parciais e quatro respostas completas em 121 pacientes recrutados. Com a introdução das drogas antiangiogênicas, as chamadas "terapia alvo", o interesse pelo transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico tem se reduzido. Em recente artigo de Breni *et al.*,³⁷ em uma análise de 24 pacientes, com um período mediano de observação de 65 meses, demonstra-se mais uma vez que uma fração de pacientes pode se beneficiar a longo prazo do transplante alogênico. Um novo campo de investigação pode ser a associação da terapêutica imune do transplante alogênico com drogas antiangiogênicas. Transplante alogênico em tumor sólido ainda é, no entanto, um tratamento experimental.

Abstract

Autologous hematopoietic stem cell transplantation, which allows dose-escalation chemotherapy, is an attractive strategy for solid tumor treatment, especially in relapsed disease cases. However, there are no phase III trials showing benefits. Phase II trials exist that show excellent results for germ cell tumors, including cures for platinum-refractory and heavily pretreated patients. Because of this, autologous stem cell transplantation is considered standard treatment for relapsed germ cell tumors. The role of this treatment remains controversial for breast cancer despite twenty years of experience. It is still carried out in clinical trials and it may benefit a subgroup of patients. The procedure offers no benefit for ovary, lung or cerebral cancer. Allogeneic stem cell transplantation for solid tumors relies on graft-versus-tumor effect, which is observed for some diseases: breast, colorectal, ovarian, pancreatic and kidney cancer, for which

there is the greatest amount of experience. This treatment, however, is still experimental. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):136-139.

Key words: Stem cell transplantation; germ cell and embryonal neoplasms; breast neoplasms; graft-versus-tumor disease.

Referências Bibliográficas

- Practice guidelines in Oncology- v 2.2009, NCCN.
- Droz JP, Kramar A, Biron P, *et al.* Failure of high-dose cyclophosphamide and etoposide combined with double-dose cisplatin and bone marrow support in patients with high-volume metastatic nonseminomatous germ-cell tumors: mature results of a randomized trial. *Eur Urol.* 2007;51(3):739-48.
- Motzer RJ, Nichols CJ, Margolin KA, *et al.* Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007;25(3):247-56.
- Rick O, Bokemeyer C, Weinknecht S, *et al.* Residual tumor resection after high dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(18):3713-19.
- Beyer J, Kramar A, Mandanas R, *et al.* High-dose chemotherapy as salvage treatment in germ cell tumors: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Oncol.* 1996;14(10):2638-45.
- Nichols CR, Andersen J, Lazarus HM, Fisher H, Greer J, Stadtmauer EA, *et al.* High-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory germ cell cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group protocol. *J Clin Oncol.* 1992;10(4):558-63.
- Pico JL, Rosti G, Kramar A, *et al.* A randomized trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumors. *Ann Oncol.* 2005;16(7):1152-9.
- Einhorn LH, Williams SD, Chamness A, *et al.* High-dose chemotherapy and stem-cell rescue for metastatic germ-cell tumors. *N Engl J Med.* 2007;357(4):340-8.
- Salerno MG, Ferrandina G, Greggi S, Pierelli L, Menichella G, Leone G, *et al.* High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(10):1017-25.
- Bengala C, Guarneri V, Ledermann J, Rosti G, Wandt H, Lotz JP, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous hematopoietic support for advanced ovarian cancer in first complete remission: retrospective analysis from the Solid Tumor Registry of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant.* 2005;36(1):25-31.
- Lotz JP, Bouleuc C, André T, Touboul E, Macovei C, Hannoun L, *et al.* Tandem high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and teniposide with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor prognosis common epithelial ovarian carcinoma. *Cancer.* 1996;77(12):2550-9.
- Grénman S, Wiklund T, Jalkanen J, Kuoppala T, Mäenpää J, Kuronen A, *et al.* A randomized phase III study comparing high-dose chemotherapy to conventionally dosed chemotherapy for stage III ovarian cancer: The Finnish Ovarian Cancer (FINOVA) study. *Eur J Cancer.* 2006;42(14):2196-9.
- Pasini F, Pelosi G, De Manzoni G, Rosti G. High-dose chemotherapy in small cell lung cancer. *Tumori.* 2002;88(3):179-86.
- Pedrazzoli P, Ledermann JA, Lotz JP, Leyvraz S, Aglietta M, Rosti G, *et al.* High dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell support for solid tumors other than breast cancer in adults. *Ann Oncol.* 2006;17(10):1479-88.
- Peters WP, Ross M, Vredenburgh JJ, *et al.* High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard-dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11(16):1132-43.
- Peters WP, Berry D, Vredenburgh JJ, *et al.* Five year follow-up of high-dose combination alkylating agents with ABMT as consolidation after standard-dose CAF for primary breast cancer involving 10 axillary lymph nodes (Duke/CALGB 8782). *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1995;14:317. (Abstr 933).
- Gianni AM, Siena S, Bregni M, *et al.* Efficacy, toxicity and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results. *J Clin Oncol.* 1997;15(6): 2312-21.
- Peters WP, Rosner G, Vredenburgh J, *et al.* A prospective, randomized comparison of two doses of combination alkylating agents (AA) as consolidation after CAF in high-risk primary breast cancer involving ten or more axillary lymph nodes (LN): preliminary results of CALGB 9082/SWOG 9114/NCIC MA-13. *Proc Am Soc Clin Oncol (1999)* 18:1a.
- Rodenhuis S, Richel DJ, van der Wall E, *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and haematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive axillary lymph-node involvement. *Lancet.* 1998;352(9127):515-21.
- Hortobagyi GN, Buzdar AU, Theriault RL, *et al.* Randomized trial of high-dose chemotherapy and blood cell autografts for high-risk primary breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(3):225-33.
- Weiss RB, Rifkin RM, Stewart FM, Theriault RL, Williams LA, *et al.* High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer: an on-site review of the Bezwoda study. *Lancet.* 2000;355(9208): 999-1003.
- Leonard RCF, Lind M, Twelves C, *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy versus single-cycle, autograft-supported, high-dose, late-intensification chemotherapy in high-risk breast cancer patients: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96 (14): 1076-83.
- Roche H, Viens P, Biron P, Lotz JP, Asselain B; PEGASE Group. High-dose chemotherapy for breast cancer: the French PEGASE experience. *Cancer Control.* 2003;10(1):42-7.
- Rodenhuis S, Bontenbal M, Beex LV, *et al.* High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer. Netherlands Working Party on Autologous Transplantation Solid Tumors. *N Engl J Med.* 2003;349(1):7-16.
- Tallman MS, Gray R, Robert NJ, *et al.* Conventional adjuvant chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in high-risk breast cancer. *N Engl J Med.* 2003;349(1):17-26.
- Zander AR, Kroger N, Schmoor C, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem-cell support compared with standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: first results of a randomized trial. *J Clin Oncol.* 2004;22(12):2273-83.
- Coombes RC, Howell A, Emson M, *et al.* High dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial. *Ann Oncol.* 2005;16(5):726-34.
- Nitz UA, Mohrmann S, Fischer J, *et al.* Comparison of rapidly cycled tandem high-dose chemotherapy plus peripheral-blood stem-cell support versus dose-dense conventional chemotherapy for adjuvant treatment of high-risk breast cancer: results of a multicentre phase III trial. *Lancet.* 2005;366(9501):1935-44.

29. Hanrahan EO, Frye D, Buzdar AU, *et al*. Twelve-year follow-up of a randomized trial of high-dose chemotherapy (HDC) and autologous hematopoietic stem cell support (ASCS) for high-risk primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* (2005) (Abstr 663).
30. Bearman SI, Green S, Gralow J, *et al*. SWOG/Intergroup 9623: a phase III comparison of intensive sequential chemotherapy to high dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell support (AHPCS) for primary breast cancer in women with 4 involved axillary lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2005 (Abstr 572).
31. Schrama JG, Faneyte IF, Schornagel JH, Baars JW, Peterse JL, van de Vijver MJ, *et al*. Randomized trial of high-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor-cell support in operable breast cancer with extensive lymph node involvement: final analysis with 7 years follow-up. *Ann Oncol*. 2002;13(5):689-98.
32. Gianni A, Bonadonna G. Five year results of the randomized clinical trial comparing standard versus high-dose myeloablative chemotherapy in the adjuvant treatment of breast cancer with > 3 positive lymph nodes. *Proc Am Soc Clin Oncol*. 2001;20. (Abstr 80).
33. Oberlin O, Rey A, Desfachelles AS, Philip T, Plantaz D, Schmitt C, *et al*. Impact of high-dose busulfan plus melphalan as consolidation in metastatic Ewing tumors: a study by the Société Française des Cancers de l'Enfant. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3997-4002.
34. Demirer T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, Carella AM, *et al*. Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: an emerging treatment modality for solid tumors. *Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(5):256-67.
35. Carnevale-Schianca F, Ricchiardi A, Capaldi A, Bucci AR, Grignani G, Rota-Scalabrini D, *et al*. Allogeneic Hematopoietic stem Cell Transplantation in Solid tumors. *Transplant Proc*. 2005;37(6):2664-6.
36. Barkholt L, Bregni M, Remberger M, Blaise D, Peccatori J, Massenkeil G, *et al*. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for metastatic renal carcinoma in Europe. *Ann Oncol* 2006;17(7):1134-40.
37. Bregni M, Bernardi M, Servida P, Pescarollo A, Crocchiollo R, *et al*. Long-term follow-up of metastatic renal cancer patients undergoing reduced-intensity allografting. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44 (4):237-42.

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 05/11/2009

Aceito: 23/11/2009