

# TRANSPLANTAÇÃO DA MEDULA ÓSSEA. Resultados Preliminares

PEDRO PIMENTEL E J.M. FORJAZ DE LACERDA

Unidade de Transplantação da Medula Óssea, Departamento de Hematologia. Serviço de Medicina 3. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

De Maio de 1989 a Março de 1991, foram efectuadas, nesta Unidade, 60 transplantações — 41 alogénicas e 19 autólogas — em 60 doentes com hemopatias malignas e não malignas e tumores sólidos. A taxa de mortalidade associada a alo e a autotransplantação foi de, respectivamente, 19,4% e 10,5%. A sobrevivência actuarial em remissão aos 22 meses nos doentes com hemopatias malignas que receberam aloenxerto em fase precoce é de 81%, e nos doentes em fase avançada, 21,4%. A sobrevivência actuarial aos 22 meses dos doentes com anemia aplástica é de 60%. Nos doentes que fizeram autotransplante, verificou-se implantação do enxerto em todos excepto em um doente que se mantém sob suporte plaquetário dia 79 pós-transplante. Todos os doentes autotransplantados têm um período de evolução inferior a um ano. Os resultados preliminares do programa de transplantação de medula óssea sugerem baixa morbidade e mortalidade associada a transplantação e eficácia terapêutica significativa.

## SUMMARY

### Bone marrow transplantation. Preliminary results

From May 1989 to March 1991 60 bone marrow transplants were performed — 41 allogeneic and 19 autologous — in patients with malignant and nonmalignant hemopathies and solid tumors. The transplant related mortality was 19.4% and 10.5% for allografts and autografts, respectively. The projected relapse free survival at 22 months in patients with malignant hemopathies who underwent allotransplantation in early phase was 81% and, in patients in advanced phase 21.4% ( $p < 0.001$ ). In patients with aplastic anemia the actuarial survival at 22 months is 60%. In autografted patients, only one failed to have full engraftment and is dependent on platelet support at day 79. Follow up in all autografts is less than one year. These preliminary results of our bone marrow transplant program show low morbidity and mortality related to transplantation and suggest significant therapeutic effect.

## INTRODUÇÃO

A transplantação da medula óssea (TMO) tem evoluído, nas últimas décadas, de tratamento de último recurso em doentes com leucemia aguda ou anemia aplástica em fase avançada, para uma modalidade terapêutica com papel curativo bem definido em doenças genéticas, anemia aplástica e doenças malignas e pré-malignas hematológicas. A possibilidade de utilizar a medula do próprio doente colhida e criopreservada, sendo utilizada após terapêutica mieloablativa, tem sido utilizada de modo crescente no tratamento de hemopatias malignas e tumores sólidos.

Com o início do programa de TMO do Hospital de Santa Maria, em Maio de 1989, criou-se a possibilidade de tratamento adequado, nesta instituição, de um número significativo de doentes o qual se alargou consideravelmente com a introdução do transplante autólogo em Abril de 1990.

Apresentam-se os resultados preliminares dos 60 transplantes de medula óssea efectuados na Unidade de TMO do Hospital de Santa Maria.

## DOENTES E MÉTODOS

**Doentes** — De Maio de 1989 a Março de 1991, efectuaram-se na Unidade de TMO do HSM 60 TMO — 40 alogénicos (AloTMO) de irmão HLA Idêntico (sendo um singénico), 1 aloTMO de irmão HLA parcialmente compatível (um haplotipo comum) e 19 autólogos (AutoTMO). A distribuição por anos dos transplantes efectuados está repre-

sentada na Figura 1. Os doentes foram referenciados para transplante pelos Centros mencionados no Quadro 1.

**Transplantes alogénicos** — Trinta e seis doentes com idades entre 4 e 55 anos (mediana 29 anos), receberam aloenxerto de irmão HLA compatível. Destes, 4 receberam 2.º aloenxerto por recaída ou rejeição após 1.º AloTMO. Um doente foi transplantado com enxerto de irmão parcialmente compatível. As características dos doentes estão referidas no Quadro 2.

Nos doentes com leucemia mieloblástica aguda (LMA) e 1.ª remissão completa (RC) a TMO foi efectuada menos de 6 meses após obtenção desta. Os doentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) transplantados em 1.ª RC tinham pelo menos um dos seguintes critérios de alto risco: hiperleucocitose ou grande massa tumoral na apresentação da doença. Os doentes com síndrome mielodisplásica em fase leucémica foram transplantados após falência de pelo menos 2 ciclos de quimioterapia intensiva. Os doentes com linfoma (LNH) tinham envolvimento medular aquando do transplante. No doente com doença de Hodkin, o AloTMO foi efectuado em recaída após AutoTMO.

Os doentes com hemopatias malignas foram agrupados, na análise subsequente, em subgrupos de risco *standard* — incluindo LA em 1.ª RC, leucemia mieloide crónica (LMC) em fase crónica, síndrome mielodisplásica em fase pré-leucémica, linfomas em RC ou RP *quimiossensível* — e alto risco — incluindo LA em remissão para além da 1.ª RC ou em recaída, LMC em fase acelerada ou blástica, linfomas em recaída, com envolvimento medular, resistentes a quimioterapia.

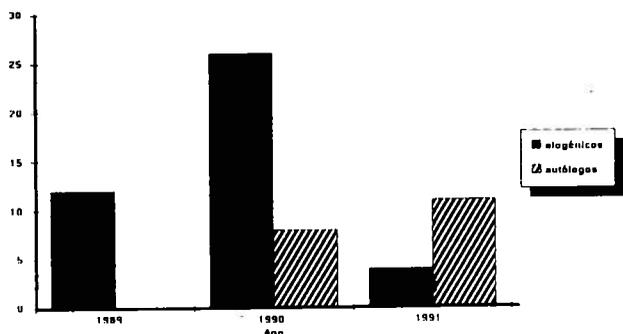


Fig. 1 — Número de transplantes por ano.

QUADRO 1

Centro de Referência dos Doentes	N.º
Hospital de Santa Maria, Lisboa	
Departamento de Hematologia	35
Serviço de Pediatria	5
Serviço de Imuno-Hemoterapia	1
Hospital de S. João, Porto	4
Instituto Português de Oncologia, Lisboa	3
Hospital de Santo António, Porto	3
Hospital dos Capuchos, Lisboa	2
Hospital de Egaz Moniz, Lisboa	1
Hospital da Universidade, Coimbra	1
Hospital de Macau	1

QUADRO 2 — Transplantes alógenicos

Idade Mediana (anos)	29 (4-55)
Sexo	
Feminino	17
Masculino	20
Diagnósticos	
Leucemia Mieloblástica Aguda	9
RC 1	5
RC 2+	2
Recaída	2
Leucemia Linfoblástica Aguda	10
RC 1	6
RC 2+	3
Recaída	1
Leucemia Mieloide Crónica	6
Fase Crónica	4
Fase Acelerada/Blástica	2
Síndrome Mielodisplásica	3
F. Pré-Leucémica	1
F. Leucémica	2**
Linfoma Não Hodgkin — Recaída	2
Doença de Hodgkin — Recaída	1
Anemia Aplástica Grave	5
Talassemia Major	1
Performance Status (Zubrod)	
0/1	24/8
2/3	2/1
4	2

\* Um doente fez transplante singénico.

\*\* Um doente fez transplante HLA incompatível.

RC = Remissão Completa.

Os doentes com Anemia aplástica (AA) tinham sido todos politransfundidos (n.º de transfusões superior a 60). Dois doentes tinham uma evolução superior a 18 meses e 3 dos doentes fizeram previamente soro anti-timocitário sem resposta.

Em 40,5% dos doentes havia doenças intercorrentes, sendo a disfunção hepática a alteração associada mais frequente

(32,4% dos doentes). Na maioria dos casos a disfunção hepática tinha etiologia viral comprovada (83,3%). Em 4 doentes (dos quais 3 com AA) havia doença infecciosa em evolução na altura do transplante. Um doente tinha síndrome de secção medular sequela de sarcoma granulocítico com invasão do canal raquidiano. Todos os doentes era seropositivos para citomegalovírus (CMV).

**Transplantes Autólogos** — De Abril de 1990 a Março de 1991, foram submetidos a AutoTMO 19 doentes, com idades compreendidas entre 2 e 54 anos (mediana 39 anos). As características dos doentes estão referidas no Quadro 3. Os doentes com mieloma múltiplo foram transplantados em RC ou remissão parcial (RP) após terapêutica com protocolo VAMP (vincristina, adriamicina, metilprednisolona) num total de 6-9 ciclos. Os doentes com linfoma ou doença de Hodgkin tinham doença *quimiossensível* quando foram transplantados. A doente com carcinoma da mama encontrava-se em fase de remissão da doença disseminada (metástases hepáticas e ósseas). O doente com neuroblastoma encontrava-se em remissão parcial após quimioterapia.

MÉTODOS

**Transplantação Alógenica** — Nas hemopatias malignas, como regime preparatório de condicionamento foi utilizado o protocolo descrito por Tutschka e cols<sup>1</sup>: Busulfan (4 mg/kg/dia durante 4 dias) e Ciclofosfamida (60 mg/kg/dia 2 dias). Em dois doentes foi feito 2.º TMO em que foi utilizado o protocolo com BCNU (500 mg/m<sup>2</sup>, 1 dia), Etoposido (150-300 mg/m<sup>2</sup>/dia, 5 dias) e Ciclofosfamida (60 mg/kg/dia, 2 dias). Nos doentes com AA foi adoptado o protocolo com Ciclofosfamida (50 mg/kg/dia, 4 dias). Nos doentes com falência ou rejeição do enxerto administrou-se Ciclofosfamida e Soro anti-timocitário como descrito por Storb e cols<sup>2</sup>. Nas doenças congénitas adoptou-se o protocolo de Lucarelli e cols<sup>3</sup>: Busulfan (3,5 mg/Kg/dia, 4 dias) e Ciclofosfamida (50 mg/kg/dia, 4 dias).

Na profilaxia de doença Enxerto versus Hospedeiro (EVH) todos os doentes (excepto TMO singénico) receberam Ciclosporina (5 mg/kg/dia iv de dia -1 a d+2, 3 mg/kg/dia, iv até dia 21 e 8-12 mg/kg/dia po até dia 180 ou, no caso de AA, até conclusão do 1.º ano pós-TMO. A concentração de ciclosporina foi monitorizada 3 vezes/semana durante o internamento e, depois, em cada consulta.

QUADRO 3 — Transplantes autólogos

Idade mediana (anos)	39 (2-54)
Sexo	
Feminino	8
Masculino	11
Diagnóstico	
Mieloma Múltiplo	5
RC	1
RP	4
Doença de Hodgkin	3
RP 2+	2
Rec	1
Linfoma Não Hodgkin — RP 2+	2
Leucemia Linfoblástica Aguda	4
RC 1	1
RC 2+	1
Rec	2
Leucemia Mieloblástica Aguda	2
RC 1	2
Neuroblastoma — RP	1
Carcinoma da Mama — RC	1
Performance Status	
0/1	16/-
2/3	1/2

RC = Remissão Completa; RP = Remissão Parcial; Rec = Recaída.

Os doentes foram tratados em quartos com sistema de fluxo de ar laminar vertical através de filtros de *alta eficiência*, sendo mantidos em regime de isolamento do dia -3 até recuperação de n.º de neutrófilos superior a  $0,5 \times 10^9/L$ . Os doentes foram alimentados com dieta com baixo teor microbiano. Administrou-se Itraconazol (400 mg/dia p.o.) e, nos doentes com idade superior a 16 anos, Ciprofloxacina (500 mg po de 12/12 h.) a partir de dia -3 até recuperação de n.º de neutrófilos superior a  $0,5 \times 10^9/L$ . Como profilaxia de infecção a *Pneumocystis carinii*, utilizou-se cotrimoxazol (160 TMP) po 12/12 h de dia -3 até dia 0 e a partir de recuperação de n.º de neutrófilos superior a  $1 \times 10^9/L$  a mesma dose 3 dias/semanas, durante o 1.º ano. Nos doentes seropositivos para CMV administrou-se aciclovir (500 mg/m<sup>2</sup> iv de 8/8 h.) do dia -5 até d. 25). Os doentes CMV negativos receberam imunoglobulina anti-CMV 1 ml/kg quinzenal a partir de d. 0 durante 6 semanas. Nos doentes seropositivos para Herpes simplex, foi administrado aciclovir (250 mg/m<sup>2</sup> iv de 8/8 h) do dia -5 até dia 25. Todos os doentes receberam aciclovir oral (800 mg de 12/12 h) a partir de dia 25 até dia 100. Em todos os doentes foi administrada Imunoglobulina polivalente (500 mg/kg iv quinzenalmente do dia -7 até dia 100 e mensalmente até conclusão do 1.º ano, e 50 mg/kg/dia oral do dia 0 até dia 30 ou alta). Foi assegurado suporte transfusional com produtos de sangue desleucocitados e irradiados (25 Gy).

Os enxertos da medula foram colhidos sob anestesia geral por punção aspirativa das cristas ilíacas e, quando necessário, do esterno. Nos casos em que, por incompatibilidade de grupo sanguíneo, foi necessário a depleção de erótrócitos do enxerto foi utilizado o método de separação por gradiente de sedimentação com hidroxietilamido.

**Transplantes autólogos** — Foram utilizados os seguintes regimes de condicionamento: Melfalan (200 mg/m<sup>2</sup> iv em dose única), em 8 doentes; Busulfan (4 mg/kg/dia, po, 4 dias) + Melfalan (140-180 mg/m<sup>2</sup> iv.) em 8 doentes; Busulfan (mesma dose) + Melfalan (80 mg/m<sup>2</sup>/dia iv 2 dias) + Carboplatina (300 mg/m<sup>2</sup>/dia iv, 2 dias) em 2 doentes; e Busulfan (mesma dose) + Ciclofosfamida (60 mg/kg/dia iv 2 dias) em 1 doente. Nos doentes que fizeram Melfalan apenas, o enxerto foi infundido sem criopreservação, 12 horas após administração do fármaco (cerca de 14-18 horas após a colheita). Nos doentes tratados com outros regimes de condicionamento, foi utilizada medula criopreservada. Os protocolos de profilaxia de infecção bacteriana, fúngica e viral e de suporte transfusional foram idênticos aos adoptados nos doentes submetidos a AtoTMO. Três dos 19 doentes foram tratados em enfermaria aberta.

O método de colheita de enxerto foi idêntico ao descrito para a AtoTMO. A medula foi mantida a 4º C nos casos em que foi infundida menos de 24 horas após a colheita. Nos restantes, o enxerto foi criopreservado. No processo de criopreservação, após a separação das células mononucleadas com hidroxietilamido, estas foram congeladas em criopreservador programável (Planer Kryo 10) em sacos com 5% de DMSO e plasma autólogo, e armazenado em azoto em fase líquida.

Na avaliação de toxicidade foi utilizada a escala da WHO<sup>4</sup>.

**RESULTADOS**

**Transplantação Alogénica** — Em 39/41 (95,1%) dos AtoTMO, observou-se implantação do enxerto demonstrada por recuperação dos parâmetros hematológicos, celularidade da medula e marcadores genéticos. Em 2 doentes (4,9%) — anemia aplástica e leucemia mieloide crónica após 2.º transplante — houve falência de enxerto.

Na maioria dos doentes (70%) que fizeram Busulfan, registou-se mucosite grau 4, enquanto que nos doentes condicionados com Ciclofosfamida apenas, verificou-se mucosite grau 2 em 40%. A incidência de doença veno-oclusiva hepática foi de 5,5%, com valores de bilirrubina acima de 15 mg/dl e transaminases com valores superiores a 10 vezes o limite superior do normal. Nenhum dos casos foi fatal, observando-se regressão laboratorial completa.

A incidência de doença EVH aguda foi de 51%, sendo moderada a grave em 36%, nos doentes submetidos a alo-transplante de medula de irmão HLA-idêntico. Um dos doentes morreu, sendo a doença EVH aguda a causa principal de morte. O doente submetido a alotransplante de dador HLA parcialmente compatível morreu por EVH aguda grave. Nos doentes com evolução superior a 100 dias, a incidência de EVH crónica foi de 19,4%. Em 2 doentes, esta complicação foi causa contribuinte para a morte — respectivamente, infecção do sistema nervoso central e hemorragia digestiva alta.

Registaram-se 2 casos de pneumonia intersticial: um caso por CMV (diagnosticado por lavado bronco-alveolar) e outra, de etiologia desconhecida (provável *Pneumocystis carinii*), tendo o doente morrido em insuficiência respiratória.

A taxa de morte precoce até dia +90 em AtoTMO HLA-compatível foi de 8,3% — meningoencefalite de etiologia desconhecida (1 doente), pneumonia e sepsis a *Staphylococcus aureus* (1 doente), doença EVH aguda (1 doente). A taxa de mortalidade global associada a AtoTMO, excluindo AtoTMO HLA incompatível e segundo transplantes, foi de 19,4%.

Observou-se cistite hemorrágica grau 3 em 60% dos doentes condicionados com Ciclofosfamida (200 mg) e em 6,5% dos que fizeram Busulfan + Ciclofosfamida. Em todos os doentes esta complicação foi auto-limitada.

Nos doentes com hemopatias malignas, a taxa de recaída e a possibilidade de sobrevivência em remissão aos 22 meses é, no subgrupo de risco **standard**, respectivamente, 12,5% e 81%, e, no subgrupo de alto risco, respectivamente, 57% e 21,4%. A diferença entre os 2 subgrupos é estatisticamente significativa (Figura 2 e 3).

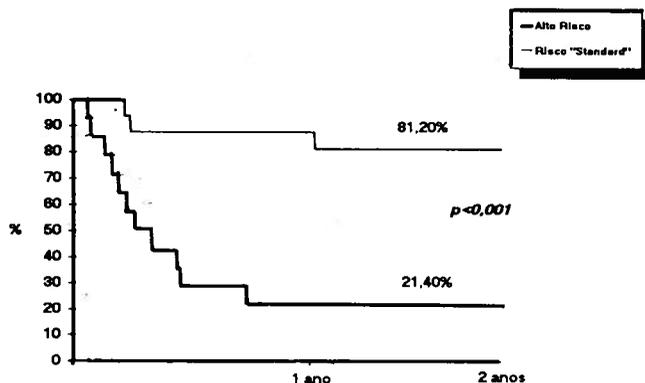


Fig. 2 — Sobrevivência actuarial em remissão. Hemopatias malignas.

Nos doentes com leucemia mieloblástica aguda, a taxa de recaída foi de 30%, para todo o grupo, e 20% nos doentes transplantados em 1.ª remissão. Nos doentes com leucemia linfoblástica aguda, as taxas de recaída foram, para todo o grupo e para os doentes transplantados em 1.ª remissão de, respectivamente, 30% e 16,7%.

Nos doentes com AA observou-se rejeição ou falência de enxerto em 2 doentes. Ambos tinham sido transplantados

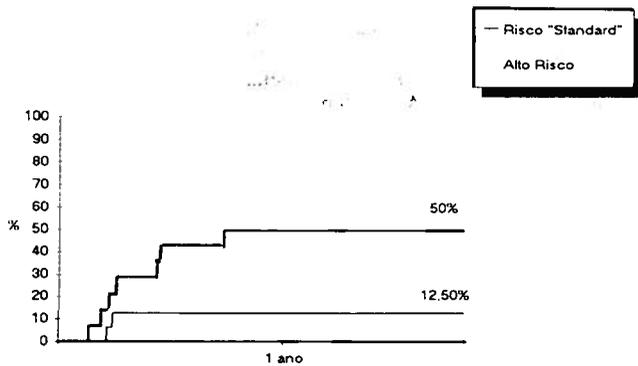


Fig. 3 — Probabilidade de recaída. Hemopatias malignas.

mais de 18 meses após diagnóstico e depois de falência de tratamento com soro anti-timocitário. Todos os restantes (60%) estão vivos e em remissão hematológica com período de avaliação variando entre 151 e 675 dias. Não se registou doença EVH aguda ou crônica em nenhum dos doentes transplantados por AA.

As causas de falência de AloTMO estão referidas no Quadro 4.

**Transplantação autóloga** — Dos doentes com evolução superior a 60 dias, apenas um se mantém dependente de suporte plaquetário (dia + 79). Em todos os doentes se observou reconstituição mieloide. A duração mediana da neutropenia (inferior a  $0,5 \times 10^9/L$ ) foi de 17 dias (12-40) nos que receberam medula fresca e 20 dias (14-24) nos que fizeram medula criopreservada. A duração mediana de trombocitopenia (inferior a  $25 \times 10^9/l$ ) foi de 16 dias (7-47) nos que fizeram medula fresca e 27 dias (7-79+) nos que receberam medula criopreservada.

Registou-se mucosite grau 3-4 em 64% dos doentes. Dois doentes (10,5%) tiveram morte precoce, (primeiros 100 dias) em ambos de causa infecciosa — sépsis por enterococcus e staphylococcus aureus durante neutropenia; pneumonia intersticial de etiologia desconhecida e insuficiência renal após recuperação medular. Registou-se um caso de doenças veno-oclusiva hepática em doente condicionada com Melfalan ( $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ ) com critérios de gravidade (bilirrubina superior a  $15 \text{ mg}/\text{dl}$  e transaminases 10 vezes o limite superior do normal); Observou-se recuperação completa, sem terapêutica, com normalização dos parâmetros de função hepática.

Três dos 4 doentes com mieloma múltiplo transplantados há mais de 60 dias estão vivos e em remissão completa. Os 3 doentes com linfoma (Hodgkin e não Hodgkin) transplantados em fase avançada de doença e condicionados com melfalan apenas, recaíram. Os 2 doentes com leucemia aguda (LLA e LMA) em 1.ª RC estão vivos e em remissão 212 e 107 dias pós-transplante. Os 2 doentes com tumores sólidos não são avaliáveis quanto à resposta dado o curto tempo de evolução. Os 2 doentes com LLA em fase de recaída, após o curto período de remissão completa recaíram.

## DISCUSSÃO

Embora a TMO tenha um efeito curativo bem demonstrado, é tradicionalmente apontada a alta incidência de complicações e mortalidade associada como principal limitação à adoção da TMO como terapêutica electiva em fase precoce.

A mortalidade associada à AloTMO é, na maioria dos estudos, entre 20-30%<sup>5-9</sup>. Neste grupo de doentes analisados foi de 19,4%. A mortalidade precoce (nos primeiros 100 dias) observada, pelo grupo de Seattle, em doentes submetidos a

QUADRO 4 — Causas de falência de alotransplante

	Hemopatias Malignas		Hemopatias
	Risco Standard	Alto Risco	Não-Malignas
Recaída	2/16	8/15	2/6*
Infeção	—	1/15	1/6
Pneumonia Intersticial	—	1/15	—
D. Enxerto vs. Hospedeiro			
Aguda	—	2/16**	—
Crônica	1/16	—	—

Doentes incluídos na altura de recaída ou morte por complicação do transplante.

\* Rejeição em doentes com anemia aplástica.

\*\* Um transplante de enxerto HLA incompatível.

AloTMO e a AloTMO foi de, respectivamente, 25,8% e 17,9%<sup>10</sup>; na nossa série foi de, respectivamente, 8,3% e 10,5%, os resultados obtidos sugerem uma taxa reduzida de morte associada à TMO.

A mortalidade associada a AloTMO nos doentes com hemopatias malignas é superior, no subgrupo de alto risco, à observada no subgrupo de risco *standard* (26,6% versus 6,2%). Este facto é atribuível, pelo menos em parte, ao efeito tóxico adicional da quimioterapia múltipla antecedente e à deficiente condição física global de alguns doentes quando transplantados.

Os protocolos adoptados no condicionamento, profilaxia de doença EVH e de infecção poderão ter tido influência favorável na evolução pós-transplante.

A associação de busulfan e ciclofosfamida em doses idênticas às adoptadas tem-se revelado, igualmente, em outros estudos, um regime de condicionamento com baixa toxicidade, possuindo, também uma eficácia terapêutica pelo menos comparável aos protocolos convencionais com irradiação corporal total<sup>1,11,12</sup>. Directamente relacionado com o regime preparatório pré-transplante, está a doença veno-oclusiva hepática, cuja incidência, em grandes séries, é de cerca de 20%<sup>13,14</sup>. Embora um número significativo de doentes tivessem factores de risco para doenças veno-oclusiva, a incidência observada de 5% após Alo e AutoTMO, contrasta favoravelmente com a incidência referida.

Nesta avaliação preliminar, a taxa de recaída de 12,5% em doentes com hemopatias malignas submetidos a AloTMO em fase precoce (risco *standard*) parece confirmar o efeito terapêutico do condicionamento com Busulfan e Ciclofosfamida. Na maioria dos estudos a probabilidade de recaída neste subgrupo de doentes é de 20-40%. No entanto, os resultados preliminares observados neste número restrito de doentes devem ser analisados com prudência dada a necessidade de maior período de avaliação. No subgrupo de alto risco, a taxa de recaída foi significativamente mais elevada (57%). No entanto, a maioria dos doentes (66,7%) foram transplantados em recaída avançada. No caso particular da leucemia linfoblástica aguda os resultados preliminares do regime Busulfan + Ciclofosfamida são encorajadores: taxas de recaída de 30% e 16,7%, respectivamente, para todo o grupo e para os doentes transplantados em 1.ª remissão.

A incidência de doença EVH aguda moderada a grave observada (36%) é equivalente à referida na análise do International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR)<sup>15</sup> (45%) e à observada pelo grupo de Seattle (33%) em que foi utilizado regime de profilaxia idêntico ao adoptado na nossa Unidade<sup>16</sup>. A mortalidade associada a EVH aguda foi reduzida (5%).

Na nossa série, observou-se uma reduzida morbidade associada a infecção por CMV, sobretudo no que diz respeito à incidência de pneumonia que, na maioria dos estudos, é de cerca de 20-30%, sendo fatal na maioria dos casos<sup>17</sup>. A incidência global de pneumonia intersticial foi de

6,6%, sendo comprovada a etiologia por CMV em 2 doentes nos quais se observou remissão completa. Independentemente da causa, a mortalidade por pneumonia intersticial foi de 4,9%, observando-se um número idêntico de casos nos grupos de alo e autoTMO.

Nos doentes com AA confirmou-se o maior risco de rejeição e recaída nos doentes politransfundidos e com intervalo prolongado entre diagnóstico e transplante<sup>18</sup>. A taxa de resposta e provável cura (60%) está em consonância com os resultados obtidos em grandes séries<sup>19</sup>.

No grupo de doentes submetido a Auto TMO, a mortalidade secundária ao transplante está de acordo com os resultados de séries maiores<sup>20</sup>, sendo mesmo comparável à observada com regimes de quimioterapia intensiva sem suporte medular autólogo, dita *convencional*.

Permanece em aberto, neste grupo heterogêneo de doentes com curta evolução, a avaliação do valor terapêutico de AutoTMO. A associação de Busulfan e Melfalan por nós ensaiada, é um regime de condicionamento inédito nas doses utilizadas, com toxicidade aceitável e que merece maior período de avaliação. A administração adicional de Carboplatina nos doentes com tumor sólido não aumentou significativamente a toxicidade. Os resultados obtidos no mieloma múltiplo estão de acordo com outros estudos publicados<sup>21,22</sup> e sugerem um benefício da AutoTMO na obtenção, pelo menos, de melhor qualidade de sobrevida. A elevada taxa de recaída em hemopatias malignas em fase avançada deve levar a reconsiderar a indicação para AutoTMO ou à adopção complementar de medidas terapêuticas após TMO a fim de manter ou potenciar o efeito anti-tumoral da AutoTMO.

Em suma, a experiência de perto de 2 anos de actividade, com 60 transplantes efectuados, demonstra a reduzida morbilidade e toxicidade deste método terapêutico e a viabilidade da sua aplicação sistemática na nossa Unidade. O ritmo crescente em que a TMO tem sido aplicada, sem quebra qualitativa, é a confirmação da existência de condições institucionais para a efectivação desta modalidade terapêutica complexa e de âmbito multidisciplinar, com garantia de qualidade.

#### AGRADECIMENTOS

Ao Corpo Clínico e Equipa de Enfermagem do Departamento de Hematologia, ao Serviço de Imuno-Hemoterapia, ao Serviço de Anestesia, ao Serviço de Farmácia e ao Departamento de Cirurgia Pediátrica pela colaboração prestada na efectivação do programa de transplantação de medula óssea.

#### BIBLIOGRAFIA

1. TUTSCHKA P.J., COPELAND E.A., KLEIN J.P.: *Blood* 1987; 70: 382.
2. STORB R., WEINDEN P.L., SULLIVAN K.M.: *Blood* 1987; 70: 116.
3. LUCARELLI G., GALIMBERTI M., POLCHI P.: *N Engl J Med* 1990; 322: 417.
4. MILLER A.B., HOOGSTRATEN B., STAQUET M., et al.: *Cancer* 1981; 47: 207.
5. CLIFT R.A., BUCKNER C.D., THOMAS E.D., et al.: *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 243.
6. GRATWOHL A., HERMANS J., BARRETT A.J., et al.: 1988; 1: 1379.
7. THOMAS E.D., CLIFT R.A., FEFER A., et al.: *Ann Intern Med* 1986; 104: 155.
8. DONEY K., BUCKNER C.D., KOPECKY K.J., et al.: *Bone Marrow Transplant* 1987; 2: 355.
9. GALE R.P., HOROWITZ M.M., BIGGS J.C., et al.: *Lancet* 1989; 1: 1119.
10. BEARMAN S.I., APELBAUM F.R., BUCKNER C.D., et al.: *J Clin Oncol* 1988; 6: 1562.
11. CRILLEY P., TOPOLSKY D., BULOVA S., et al.: *Bone Marrow Transplant* 1990; 5: 187.
12. BEELEN D.W., QUABECK K., GRAEVEN U., et al.: *Blood* 1989; 74: 1507.
13. McDONALD G.B., SHARMA P., MATTHEWS D.E., et al.: *Transplantation* 1985; 39: 603.
14. JONES R.J., LEE K.S.K., BESCHORNER W.E., et al.: *Transplantation* 1987; 44: 778.
15. GALE, R.P., BORTIN M.M., VAN BEKKUM D.W., et al.: *Brit J Hematol* 1987; 67: 197.
16. STORB R., DEEG H.J., PEPE M., et al.: *Blood* 1989; 73: 1729.
17. WINGARD J.R., MELLITS E.D., SOSTRIN M.B., et al.: *Medicine* 1988; 67: 175.
18. CHAPLIN R.E., HOROWITZ M.M., VAN BAKKUM D.W., et al.: *Blood* 1989; 73: 606.
19. DEEG H.J., SELF S., STORB R., et al.: *Blood* 1986; 68: 1363.
20. KESSINGER A., NADEMANEE A., FORMAN S.J., et al.: *Hematology/Oncology Clin N Am* 1990; 4: 577.
21. GORE M.E., SELBY P.J., VINER C., et al.: *Lancet* 1989; 2: 882.
22. JAGANNATH S., BARLOGIE B., DICKE K., et al.: *Blood* 1990; 76: 1860.

Pedido de Separata:  
Pedro Pimentel  
Unidade de Transplantação da Medula Óssea  
Hospital de Santa Maria  
1600 Lisboa