



EDITORIAL

Transplante autólogo de medula óssea em oncologia pediátrica. Um procedimento para o futuro?

*Autologous bone marrow transplantation in pediatric oncology.
A procedure for the future?*

Carlos R. de Medeiros*

O artigo de Odone Filho neste volume do Jornal, descrevendo parte de sua experiência com o transplante autólogo em crianças, permite várias considerações.

Uma delas, sobre as dificuldades em compor e manter um serviço terciário ligado a uma entidade pública. Sua finalidade nem sempre é compreendida, os recursos financeiros dirigidos a ele geralmente são escassos. Manter em contínua atividade (e motivados) profissionais capazes de indicar o transplante, colher precursores hematopoéticos, criopreservá-los, escolher condicionamentos adequados, dar suporte nutricional, tratar infecções, repor derivados do sangue, cuidar dos pacientes antes, durante e depois do transplante e realizar mais uma dúzia de atividades é uma tarefa bastante árdua. O pioneirismo tem um alto custo, enfrentado bravamente pelo ICR. Também vem sendo enfrentado pelo nosso Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná desde 1979.

Outra, sobre o transplante autólogo de medula óssea em crianças. O objetivo do procedimento é aparentemente simples: destruir as células neoplásicas ainda sensíveis pela utilização da maior quantidade possível de agentes tumorocidas, cuja principal toxicidade sistêmica seja a ablação da medula óssea. Após, infundir precursores previamente criopreservados, que se responsabilizarão pela regeneração da hematopoese¹. Isso permitiu que o número de transplantes autólogos aumentasse de 265 em 1981 para um acumulado superior a 12.000 até 1995. Mas a grande maioria deles foi realizada em adultos.

Seguramente o sucesso dos programas de tratamento convencional em crianças portadoras de leucemias agudas^{2,3}, linfomas de Hodgkin⁴ e não-Hodgkin⁵ limita o número de candidatos aos programas de autotransplante.

Também devemos considerar que embora as crianças, em comparação aos adultos, suportem melhor as altas doses de agentes quimio e radioterápicos com menor toxicidade a curto prazo, a longo prazo elas apresentam alterações mais evidentes. Limitações do crescimento e do desenvolvimento, supressão de funções da pituitária, tireóide e gônadas e retardo da dentição são achados descritos, Além disso, há o temor da carcinogênese⁶.

Ainda podemos citar duas dúvidas emergentes ao falarmos em reinfusão dos próprios precursores hematopoéticos. A primeira, serão eles realmente responsáveis pela regeneração medular? Ou simplesmente a própria medula óssea se regenera, tornando desnecessário o processo de colher as células, criopreservá-las e posteriormente reinfundi-las? Brenner elegantemente respondeu essa questão. Transferindo para dentro da célula hematopoética a ser transplantada um gene de resistência à neomicina que serviu como marcador, ele traçou a reconstituição medular após o transplante. Esse gene marcador foi identificado em todas as linhagens hematopoéticas em 85% dos pacientes após um mês, em 88% dos pacientes após 6 meses e em 100% deles após um ano⁷.

A outra dúvida, estará esse material infundido livre de células neoplásicas? Rill respondeu. Ele infundiu células precursoras hematopoéticas previamente marcadas com o mesmo gene de resistência à neomicina a pacientes com neuroblastoma em remissão completa, como parte do transplante autólogo. Três pacientes recaíram e em cada um deles esse gene foi identificado por análises fenotípica e genética. Demonstrou, assim, que a reinfusão de células

***Veja artigo relacionado
na página 209***

* Professor Adjunto da Disciplina de Hematologia e Oncologia do Departamento de Clínica Médica do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná; Médico do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital de Clínicas da UFPR; Responsável pelo Serviço de Transplante Autólogo de Medula Óssea do Hospital N. S^ª das Graças, de Curitiba/PR.

neoplásicas pode ser a responsável por recaídas em portadores de tumores sólidos⁸.

Ainda podemos continuar considerando o autotransplante uma boa opção terapêutica?

Outra consideração é sobre o transplante autólogo em crianças portadoras de neuroblastoma, o mais comum dos tumores sólidos extracranianos da infância, capaz de fascinar pesquisadores e frustrar terapeutas. Cerca de 40% dos portadores dessa neoplasia tem tumores de baixo e médio risco, e quase todos são curados. Mas, infelizmente em 60% das crianças o neuroblastoma se apresenta como doença avançada, e poucos são curados (<10%) com métodos convencionais⁹. Assim, estes são os candidatos naturais a tratamentos com altas doses de quimioterapia e resgate com precursores hematopoéticos, usados como consolidação do tratamento convencional (cerca de 40% deles vivos sem doença após 4 anos)¹⁰⁻¹². Eventualmente, crianças tratadas apenas com quimioterapia convencional e que recaíram acima de 12 meses após o diagnóstico, podem se beneficiar com nova reindução e consolidação com o transplante autólogo de medula óssea (27% de sobrevida livre de doença após 2 anos)¹³.

Então, será este um procedimento para o futuro? Bem... A maior experiência no manejo dos pacientes reduziu para cerca de 3% a mortalidade peritransplante (em nossa experiência de pouco mais de 100 autotransplantes em adultos, 2%).

Novos recursos quimioterápicos diminuem drasticamente a massa tumoral (depuração "in vivo") antes do transplante. Os condicionamentos erradicam mais células neoplásicas. Métodos de depuração "in vitro" ou a utilização da seleção de células CD 34+ citadas por Odone Filho atenuam a chance de reinfusão de células neoplásicas. A terapia biológica (como a interleucina 2) após o transplante talvez diminua as recaídas. A maior aproximação dos pediatras, hematologistas e oncologistas com os centros de transplante permite que mais pacientes sejam transplantados. Estudos cooperativos favorecem a padronização de tratamentos e a análise mais adequada dos resultados. O intercâmbio entre os centros facilita a troca de informações. E o mais importante, mais pacientes estão sendo curados.

Esses argumentos são suficientes para podermos concluir que, além de ser uma boa opção terapêutica, acreditem, **este procedimento é o presente.**

Referências bibliográficas

1. Odami M, Ajani J. High dose chemotherapy. Concepts and strategies. *Am J Clin Oncol* 1987; 10: 123-32.
2. Woods WG, Neudorf S, Gold S et al. Aggressive post-remission chemotherapy is better than autologous bone marrow transplantation, and allogeneic BMT is superior to both in children with acute myeloid leukemia. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1996; 15: A1091.
3. Schorin MA, Blattner S, Gelber RD et al. Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: results of the Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital acute lymphoblastic leukemia consortium protocol 85-01. *J Clin Oncol* 1994; 12: 740-47.
4. Link MP, Donaldson SS. The lymphomas and lymphadenopathy. In: Nathan DG, Oski FA, eds. *Hematology of Infancy and Childhood* (4ª ed.), 1993;1319-53.
5. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *NEJ Med* 1996; 334:1238-48.
6. Sanders J, Sullivan K, Witherspoon R et al. Long term effects and quality of life in children and adults after marrow transplantation. *Bone Marrow Transpl* 1989; 4: 27-9.
7. Brenner MK, Rill DR, Holladay MS et al. Gene marking to determine whether autologous marrow infusion restores long-term haemopoiesis in cancer patients. *Lancet* 1993; 432: 1134-37.
8. Rill DR, Santana VM, Roberts WM et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cell. *Blood* 1994; 84: 380-83.
9. Seeger RC, Reynolds CP. Neuroblastoma. In: Holland JF, Frei E III, Bast RC Jr, Kufe DW, Morton DL, Weichsbaum RR, eds. *Cancer Medicine* 1993: 2171-2184.
10. Odone-Filho V, Cristofani LM, Brito JL et al. Autologous bone marrow transplantation in children over 1 year old at diagnosis with advanced neuroblastoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: A 1288.
11. Johnson FL, Goldman S. Role of autotransplantation in neuroblastoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 647-62.
12. Matthey KK, O'Leary MC, Ramsay NK et al. Role of myeloablative therapy in improved outcome for high risk neuroblastoma: review of recent Children's Cancer Group results. *Eur J Cancer* 1995; 31 A(4): 572-75.
13. Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O et al. Impact of megatherapy on survival after relapse from stage 4 neuroblastoma in patients over 1 year of age at diagnosis: a report from the European Group for Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1993; II: 2330-41.