UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Maria Rita Lustosa Byington

Estudo de fatores prognósticos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide crônica

Rio de Janeiro

1999

Maria Rita Lustosa Byington

Estudo de fatores prognósticos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide crônica

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Rio de Janeiro

1999

CATALOGAÇÃO NA FONTE

UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

B993 Byington, Maria Rita Lustosa

Estudo de fatores prognósticos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide crônica / Maria Rita Lustosa. – 1999.

124p.

Orientador: Eduardo Faerstein.

Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Leucemia mielóide de fase crônica – Teses. 2. Transplante de órgãos, tecidos, etc. – Teses. Faerstein, Eduardo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. III.

CDU 616.155.392-036.12

Autorizo apenas para fins acadêmicos ou científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Maria Rita Lustosa Byington

Estudo de fatores prognósticos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide crônica

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 19 de agosto de 1999.

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Orientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.ª Dra. Angela Jourdan Gadelha
Fundação Oswaldo Cruz – FIOCRUZ

_____
Prof. Dr. Claudio José Struchiner
Instituto de Medicina Social – UERJ

_____
Prof.ª Dra. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

1999

DEDICATÓRIA

Para Carlos e Vera, meus pais, que me deram a vida. Para Miguel e Helena, meus filhos, que a continuam. Para Elisa, Olivia e Bianca, minhas irmãs, queridas companheiras de caminho.

AGRADECIMENTOS

Ao Daniel Tabak, que me abriu as portas do CEMO, pelo espaço irrestrito para o desenvolvimento de estudos, sempre com urna leveza surpreendente em nosso ambiente de trabalho.

Ao Eduardo Faerstein, pela abertura na aceitação de minha proposta de estudo e na condução afetiva de minha orientação.

À Gulnar Mendonça que "deu a idéia" desse estudo num momento difícil.

Ao Luiz Fernando, Marcos e Decio pela ajuda em "decifrar" as informações de alguns prontuários

À Sydiléia, Selma, Robson, Ronaldo e Hamilton, zelosos guardiães dos prontuários do CEMO, que me ajudaram do começo ao fim deste trabalho.

À Katia pela ajuda do dia-a-dia, aquela difícil de contabilizar.

À Sonia, meu eterno *help on line* corn as armadilhas do processador de texto, por toda ajuda e pela edição dessa dissertação.

Ao Claudio Struchiner pelo privilégio de sua acolhida e generosidade no compartilhar de seu conhecirnento.

À Tereza Barbosa, amiga querida, que me "deu bold' e incluiu num grupo de estudos fundamental nessa trajetória

À Valéria, Kátia e Edvaldo, da biblioteca do INCA, sempre ágeis ao providenciar as referências tão necessárias

Aos meus professores do IMS pelo estimulo ao aprofundamento do conhecimento.

Aos meus colegas de mestrado que ajudaram a trazer de volta a deliciosa sensação do *status* de estudante

À Tania, por sua paciência em tomar conta de minhas pendências burocráticas

À toda equipe do CEMO que me emociona no dia-a-dia com o afeto que consegue manter na relação com os pacientes e seus familiares, sem rnedo do dia seguinte...

Aos pacientes do CEMO por quem tudo vale a pena.

...if one’s message is that things are complicated, uncertain, and messy, that no simple rule or force will explain the past and predict the future of human existence, there are rather fewer ways to get that message across. Measured claims about the complexity of life and our ignorance of determinants are not show biz.

Lewontin R.C., 1991

RESUMO

BYINGTON, Maria Rita Lustosa. *Estudo dos fatores prognósticos em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea para tratamento de leucemia mielóide crônica.* 1999. 97f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1999.

O presente estudo compreende 96 transplantes de medula óssea (TMO) de doadores HLA-idênticos em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, no período de Junho de 1986 a Junho de 1998. A autora selecionou diversas covariáveis
para serem estudadas como fatores prognósticos de cinco desfechos principais: ocorrência de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, incidência de recaída, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). As covariáveis estudadas foram: idade, sexo, escolaridade, tempo entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença ao transplante, regime de condicionamente, profilaxia de DECH, compatibilidade de sexo entre doador e receptor, sexo do doador, tamanho do baço e do fígado, percentagem de blastos e número de plaquetas no sangue periférico na primeira consulta ao CEMO, ocorrência e grau de DECH aguda, ocorrência de DECH crônica e tempo para recuperação de plaquetas após o TMO. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa num nível de 95% de confiança entre qualquer das covariáveis e a ocorrência de DECH crônica ou de recaída. A ocorrência de DECH aguda mostrou-se associada apenas com a fase da doença ao transplante. As covariáveis que se mostraram associadas com a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram: a percentagem de blastos no sangue periférico e tamanho do baço na primeira consulta ao CEMO, a fase da doença ao transplante, o tipo de profilaxia de DECH, a ocorrência e o grau de DECH aguda e o tempo para recuperação de plaquetas num nível acima de 20 x $10^3/mm^3$.

Palavras-chave: Leucemia mielóide crônica. Fatores prognósticos. Análise de sobrevida. V Variáveis tempo-dependentes. Modelo de cox entendido.

ABSTRACT

This study comprises 96 bone marrow transplantations (BMT) from HLA-identical siblings in patients with Chronic Myeloid Leukaemia (CML), from June 1986 to June 1998. The author selected several covariates to be studied as prognostic factors for five main endpoints: acute and chronic graft *versus* host disease (GVHD) occurrence, relapse incidence (RI), disease free survival (DFS) and overall survival (OS). The covariates studied were: age, sex, years of schooling, time from diagnosis to transplantation, disease phase at BMT, conditioning regimen, GVHD prophylaxis, sexmatch between donor-receptor, donor sex, spleen and liver size, blasts percentage and platelet counts in peripheral blood at first consultation at CEMO, acute GVHD occurrence and grade, chronic GVHD occurrence and time to platelet recovery after BMT. No statistically significant association was found between the covariates studied and the occurrence of acute or chronic GVHD or of relapse. The covariates found to have an association with overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were the percentage of blasts in peripheral blood and the spleen size at first consultation, the disease phase at transplant, type of GVHD prophylaxis, the occurrence and grade of acute GVHD and the time to platelet recovery above 20 x $10^3/mm^3$.

Keywords: Chronic myeloid leukemia. Prognostic factors. Survival analysis. Time-dependent Variables. Cox extended model.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Curva de sobrevida global, em dias, com intervalo de 95% de confiança 34

Figura 2 – Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, com intervalo de 95% de confiança 35

Figura 3 – Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o tamanho do baço na primeira consulta ao CEMO 36

Figura 4 – Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com a presença de blastos no sangue periférico na primeira consulta ao CEMO 37

Figura 5 – Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com a fase da doença ao transplante 38

Figura 6 – Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, de acordo com a fase da doença ao transplante 39

Figura 7 – Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o tempo para recuperação de plaquetas a um nível de 20 x 10^3/mm^3 40

Figura 8 – Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, de acordo com o tempo para recuperação de plaquetas a um nível de 20 x 10^3/mm^3 41

Figura 9 – Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o grau de doença enxerto contra hospedeiro aguda 42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Taxas de Mortalidade por Leucemia[a] nos Estados Unidos, por tipo histológico, raça e sexo, 1975-1985 14

Tabela 2 – Taxas de Incidência[a] de Leucemia Mielóide, por sexo, em cinco cidades brasileiras 15

Tabela 3 – Fatores Prognósticos Relevantes (x)[*] 23

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	11
	Leucemia mielóide crônica	13
	Definição	13
	Aspectos epidemiológicos	13
	Aspectos clínicos	15
	Evolução	16
	Tratamento	18
	Transplante de medula óssea	19
	Fatores prognósticos da evolução da LMC	22
	Fatores prognósticos dos resultados do TMO para tratamento da LMC	26
1	**OBJETIVOS**	28
1.1	**Objetivo geral**	28
1.2	**Objetivos específicos**	28
2	**FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO CENTRO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (CEMO/INCA), RIO DE JANEIRO, BRASIL**	29
3	**DISCUSSÃO**	46
4	**CONCLUSÃO**	49
	REFERENCIAS	50
	ANEXO A – Banco de Dados	52
	ANEXO B – Análise dos Dados: alguns aspectos	61
	ANEXO C – Instrumento de coleta de dados	76

INTRODUÇÃO

Como parte da política de reorientação da assistência médica no âmbito da Previdência Social no Brasil, a partir de 1975, que incluiu a tentativa de reduzir custos com tratamentos fora de domicílio (TFD), a co-gestão Ministério da Saúde/INAMPS viabilizou a criação do Centro de Transplantes de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer - CEMO/INCA.

O CEMO realizou o seu primeiro transplante em outubro de 1984 e vem, desde então, realizando este procedimento, inicialmente para o tratamento de hemopatias e atualmente também para o tratamento de outras patologias malignas como o câncer de mama e o de testículos. Até outubro de 1998 haviam sido realizados 494 transplantes e este número de casos e o tempo de seguimento existente tornam viáveis estudos que avaliem a sobrevida dos pacientes transplantados, possibilitando uma avaliação do desempenho do CEMO neste período. O presente estudo pretende contribuir para essa avaliação no que diz respeito aos transplantes de medula óssea (TMO) realizados para o tratamento da leucemia mielóide crônica (LMC).

Optou-se por analisar os casos de LMC pois desde o relato de Fefer et al. (1979) até os dias atuais o TMO alogeneico vem sendo considerado o único tratamento curativo para esta patologia. É um tratamento complexo e custoso, constituindo-se num dos procedimentos de alta tecnologia dentre os cuidados médicos contemporâneos (Silberman et al. ,1994).

O estudo de fatores prognósticos no TMO alogeneico para o tratamento das LMC no CEMO/INCA é importante para que se possa avaliar criticamente a indicação dessa terapia de acordo com a estimativa do risco individual e subsidiar a programação de serviços de saúde que viabilizem o acesso de pacientes potencialmente beneficiáveis pela mesma e que hoje não o são, dada a restrição na oferta desse tipo de terapia no Brasil, principalmente na esfera pública.

Os estudos prognósticos foram desenvolvidos a partir da tentativa de explicação dos diferentes resultados obtidos com testes ou terapias aplicados a diferentes pacientes. Esses estudos procuram verificar as associações existentes entre as características individuais dos pacientes e os desfechos observados. Simon e Altman (1994) propõem

uma classificação dos estudos de fatores prognósticos em três fases. Segundo esses autores, os estudos de fase 1 são os exploratórios iniciais onde se busca examinar a associação de um fator com um diagnóstico e com características de determinada doença ou desenvolver ensaios reprodutíveis. Os de fase 2 são aqueles em que se quer determinar se fatores prognósticos fornecem melhores meios para identificar pacientes de risco particulamente alto ou baixo para a progressão da doença ou a morte. Os de fase 3 são os realizados para determinar que subgrupos de pacientes podem se beneficiar de determinada terapia. Portanto, o presente estudo, de acordo com estes autores, poderia ser classificado como um estudo de fase 3 pois pretende fornecer melhores meios para determinar que subgrupos de pacientes se beneficiariam do transplante de medula óssea (TMO) para o tratamento da Leucemia Mielóide Crônica (LMC).

O desenvolvimento de modelos prognósticos a partir do conhecimento dos determinantes associados com o prognóstico serve a muitos propósitos. Os modelos prognósticos fornecem uma estimativa do prognóstico individual; possibilitam uma avaliação objetiva de novas terapias com base em características populacionais comparáveis, seja pela seleção de um grupo controle com prognóstico semelhante ou através do ajuste para possíveis fatores prognósticos entre os grupos; podem ser usados para estratificar pacientes em ensaios clínicos, com tratamentos sendo alocados aleatoriamente dentro de cada estrato prognóstico; podem servir para implementar terapia direcionada ao risco, com base individual; são úteis para a investigação de procedimentos de alto risco nos pacientes com mau prognóstico, enquanto aqueles com bom prognóstico receberiam terapia convencional (Kanterjian et al., 1985). A essas aplicações Hasford et al. (1996) agregam a utilização dos modelos prognósticos no controle de qualidade dos cuidados com o paciente.

Diversos autores tem discutido a utilização dos modelos prognósticos para avaliar os resultados do TMO para tratamento da LMC. Apesar da concordância em ser este o único tratamento curativo para a doença (Thomas et al., 1989), “o sucesso do TMO como única opção terapêutica curativa atualmente é diminuído pelo risco de uma morte precoce” (Hasford et al.,1996). Sendo assim tornou-se necessária a verificação de que fatores deveriam ser principalmente considerados para a indicação ou contra-indicação do TMO como terapêutica

de escolha para a LMC, bem como quais os que deveriam ser observados no período pós-transplante e que seriam passíveis de tratamento para uma maior e melhor sobrevida.

Dada a evidência da relevância clínica dos fatores prognósticos para "definir critérios objetivos e clinicamente relevantes que poderiam ser usados para julgar o *timing* e o valor potencial de intervenções desenhadas para melhorar a sobrevida nos pacientes..." (Offner et al., 1996), vários grupos estabeleceram escores prognósticos.

Para uma melhor compreensão acerca dos fatores prognósticos que atuam nos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica tratados com o transplante de medula óssea, torna-se necessário que se explicitem alguns conceitos acerca da doença em si, do transplante de medula óssea como terapia de eleição e dos fatores prognósticos relacionados a ambos.

Leucemia Mielóide Crônica

Definição

A leucemia mielóide crônica - LMC - é uma hemopatia maligna que se caracteriza pela proliferação excessiva de um clone de células mielóides e de seus progenitores (Champlin et al., 1985). Há evidências que favorecem fortemente uma origem clonal, a partir da transformação maligna de uma célula tronco (*stem cell*) comum aos granulócitos e eritrócitos (Fialkow et al., 1977). Caracteriza-se por uma panmielose e pela presença do cromossomo Philadelphia (Ph-), identificado por Nowell e Hungerford, em 1960 (Rowley, 1990), que resulta da translocação recíproca entre os cromossomos 9 e 22 (t(9;22) (q34,q11)). A LMC foi a primeira neoplasia humana associada consistentemente a uma anormalidade cromossômica (Rowley, 1990). A apresentação típica se dá através de sintomas relacionados à leucocitose, trombocitose ou esplenomegalia. Frequentemente a leucocitose é detectada em pacientes assintomáticos, em exames laboratoriais de rotina (Canellos, 1990).

Aspectos epidemiológicos

A descrição da mortalidade e incidência das leucemias é dificultada por problemas metodológicos que incluem a classificação errônea dos sub-tipos e a falta de especificação dos tipos histológicos, principalmente nos atestados de óbito. As mudanças no Código Internacional de Doenças, que até a sua oitava revisão não incluia a diferenciação das formas

agudas e crônicas das leucemias mielóides e linfóides, também tem sido problemática para avaliar as mudanças na incidência e na mortalidade atribuível às leucemias. Com raras exceções, os esquemas mais modernos de classificação a partir de imunofenotipagem e exame citogenético ainda não foram incorporados em estudos descritivos ou analíticos de base populacional.

De acordo com Linet e Devesa (1990), embora haja uma variante juvenil, rara, da LMC, a incidência deste tipo histológico começa a crescer no fim da adolescência e continua a aumentar com a idade. As taxas são semelhantes entre os sexos ou discretamente maiores nos homens. A incidência idade-específica em idades mais precoces parece ser maior na população negra, onde há também uma preponderância no sexo masculino, quando comparada à população de origem caucasiana. Os registros norte-americanos, australianos e da antiga Alemanha Ocidental são os que reportam as maiores taxas. Ainda segundo esses autores, no final da década de 1940, a mortalidade por LMC da população masculina maior de 60 anos, quase dobrou na Inglaterra e no Pais de Gales. Entretanto, parece não ter havido outras mudanças significativas nas últimas décadas. Nos Estados Unidos, as leucemias respondem por 2,7% de todos os canceres diagnosticados, excluindo cancer de pele não-melanoma e carcinomas *in situ* , e por 3,7% das mortes por câncer. Na tabela abaixo (Tabela 1) pode-se observar as taxas de mortalidade por tipo histológico, raça e sexo, nos Estados Unidos, no período de 1975-1985.

Tabela 1 - Taxas de Mortalidade por Leucemia[a] nos Estados Unidos, por tipo histológico, raça e sexo, 1975-1985

	BRANCOS		NEGROS	
	Homen	Mulhere	Hom	Mulheres
Linfocítica Aguda	0,8	0,5	0,6	0,4
Linfocítica Crônica	1,6	0,7	1,6	0,7
Mielóide Aguda	2,8	1,8	2,0	1,4
Mielóide Crônica	1,1	0,6	1,1	0,7
Não Especificada	2,5	1,5	2,1	1,3
Total[b]	8,9	5,2	7,3	4,6

aTaxa média anual por 100.000 habitantes, ajustada por idade pelo método direto utilizando a população dos EUA em 1970 como padrão

b Pode ser diferente da soma dos tipos devido ao arredondamento

Extraido de Linet e Devesa *in* Leukemia, Henderson,E.S. e Lister, T.A., W.B. Saunders Co., NY, 1990

No Brasil, os dados de incidência de leucemia mielóide, sem especificação se aguda ou crônica, provenientes de cinco registros de base populacional, foram publicados em 1995, pelo Instituto Nacional de Câncer. Os dados referem-se a períodos distintos, como se vê na Tabela 2.

Tabela 2 - Taxas de Incidência[a] de Leucemia Mielóide, por sexo, em cinco cidades brasileiras

REGISTRO	ANO	HOMENS	MULHERES
Belém	1989	3,23	1,23
Campinas	1992	2,50	2,06
Fortaleza	1985	4,09	2,95
Goiânia	1991	2,74	1,62
Porto Alegre	1991	3,75	3,47

a Taxa média anual por 100000 hab. ahustada por idade pelo método direto utilizando a população mundial de 1970 como padrão
Fonte: Instituto Nacional de Câncer, 1995

Aspectos clínicos

Clinicamente a LMC se caracteriza por um curso bifásico ou trifásico (Ahuja et al., 1989). Na maior parte dos pacientes verifica-se uma fase crônica (FC) em que as células amadurecem normalmente para granulócitos, eritrócitos e plaquetas (Champlin et al., op.cit.). Após um período variável - a duração mediana da fase crônica é de cerca de três anos (Cervantes et al., 1982) - a doença sofre inevitavelmente uma transformação para uma fase aguda (crise blástica (CB)) que se caracteriza pela interrupção da maturação celular ao nível de mieloblasto ou linfoblasto (Canellos, 1990). Não se sabe se a progressão da doença representa um processo estocástico ou se é predeterminada, e os eventos moleculares ligados à evolução maligna inexorável da LMC, de um fenótipo de leucemia crônica para um de leucemia aguda, permanecem amplamente inexplorados (Kurzrock et al., 1988). A transformação pode se manifestar clinicamente com um quadro de leucemia aguda (fase aguda ou crise blástica) ou pela progressão dos sintomas e resistência à quimioterapia (fase acelerada (FA)). As características associadas com a transformação incluem sintomas sistêmicos como febre, sudorese ou perda de peso, organomegalia progressiva ou leucemia

extra-medular (Champlin et al., 1985). Alguns pacientes já se apresentam numa fase acelerada ou na crise blástica, sem história de uma fase crônica anterior (Champlin et al., 1994).

Na fase crônica há um aumento acentuado do *pool* de células progenitoras da linhagem mielóide. A diferenciação terminal das células é mantida resultando num aumento pronunciado da contagem de granulócitos maduros. Não se sabe porque o compartimento mielóide é preferencialmente afetado na fase crônica já que a LMC é um distúrbio da célula-tronco (*stem cell*) (Kurzrock et al.,1988). Há anormalidades sutis na função dos granulócitos e plaquetas mas que raramente levam a complicações sintomáticas. Nessa fase as células leucêmicas são minimamente invasoras e geralmente permanecem restritas aos tecidos hematopoiéticos - a medula, o baço e os cordões hepáticos. O envolvimento extramedular é incomum e quando presente indica uma evolução para a fase aguda (Champlin et al., 1994).

A fase acelerada é definida por alguns parâmetros, incluindo a rápida duplicação de glóbulos brancos, 10% ou mais de blastos no sangue periférico (SP) ou na medula, 20% ou mais de basófilos circulantes, além de eosinófilos, esplenomegalia progressiva, desenvolvimento de linfadenopatias ou cloromas, desenvolvimento de citopenias e resistência ao tratamento quimioterápico (Kantarjian et al., 1988). Essas alterações geralmente sinalizam uma diminuição na sobrevida ou a transformação iminente para a crise blástica. As transformações do quadro clínico são frequentemente precedidas ou acompanhadas pelo desenvolvimento de anormalidades cromossômicas, não aleatórias, adicionais (Spiers et al., 1968). A crise blástica se caracteriza pela interrupção na maturação do clone leucêmico resultando no acúmulo de mieloblastos ou linfoblastos.

Evolução

Não há critérios estabelecidos para a previsão da evolução da doença da fase crônica, estável, para a fase acelerada ou para a crise blástica (Champlin et al., 1994). Algumas características presentes no diagnóstico que podem indicar uma transformação mais precoce incluem esplenomegalia acentuada, alto percentual de blastos, basofilia no sangue periférico (SP) ou na medula óssea (MO), idade, raça, e anormalidades cromossômicas adicionais (Kantarjian et al., 1985). Com base nesses parâmetros os pacientes podem ser categorizados em

grupos de risco alto, intermediário ou baixo, com sobrevida mediana de aproximadamente 2, 3 e 5 anos, respectivamente (Sokal et al., 1984).

A taxa anual de morte de pacientes com LMC cromossomo Ph^+, em fase crônica, é de 5-10% para os primeiros um ou dois anos após o diagnóstico e, daí em diante, aumenta 25% por ano, correspondendo à incidência de transformação. A sobrevida mediana a partir do diagnóstico é de cerca de três anos e meio (Sokal et al.,1984). Algumas vezes os pacientes sobrevivem por muitos anos em fase crônica. A duração mediana da sobrevida de pacientes em fase blástica varia de dois a cinco meses na maior parte dos estudos (Champlin et al., 1994).

Em mais de 90% dos pacientes portadores de LMC identifica-se o cromossomo Philadelphia (Ph) (Rowley, 1990). Ao nível molecular, a translocação Ph resulta na transposição do proto-oncogen abl celular (c-abl) de sua posição normal no cromossomo 9 para o cromossomo 22, resultando na criação de um gen de fusão, anormal, bcr-abl. Este gen de fusão resulta, em última instância, na produção da proteína p210 que pode representar um marcador câncer-específico e provavelmente tem um papel central no desenvolvimento dessa neoplasia. Esse rearranjo bcr-abl pode ser encontrado em virtualmente todos os pacientes com LMC, mesmo naqueles sem evidência citogenética do cromossomo Ph. Apesar de considerar-se importante a ativação desse gen de fusão na patogenia da fase crônica da LMC, as mudanças genéticas responsáveis pela transição para a fase blástica são desconhecidas (Kurzrock, 1988).

Provavelmente, a ativação ou supressão de outros oncogenes está envolvida no processo de transformação da fase crônica, estável. Num percentual elevado de pacientes com LMC em estágio avançado encontra-se expressão alterada do gen p53 localizado no cromossomo 17. Esse produto genético parece agir como um oncogen supressor que, quando inativado, pode proporcionar uma proliferação celular acelerada. Há relato de uma diferença estatisticamente significativa na frequência de alterações do gen p53 na fase blástica em relação à fase crônica ou à outras hemopatias malignas, indicando que a frequência dessas anormalidades não é um fenômeno generalizado nas neoplasias malignas humanas (Ahuja et al., 1989) .

Tratamento

Apesar da LMC poder ter um curso prolongado, é uma doença universalmente fatal com a terapêutica convencional. Durante a fase crônica, a leucocitose, a esplenomegalia e os sintomas sistêmicos podem ser controlados com tratamento contínuo ou intermitente com hidroxiuréia ou busulfan. Entretanto, os quimioterápicos disponíveis não tem seletividade para as células malignas e são incapazes de erradicar a doença ou de adiar a transformação. O tratamento com agente único ou a terapia de combinação, esplenectomia ou irradiação esplênica, podem controlar os sinais e sintomas clínicos da doença mas, como dito anteriormente, nenhuma dessas terapias adia significativamente a transformação para a fase acelerada ou para a crise blástica. A terapia de combinação para a crise blástica pode induzir uma segunda fase crônica em alguns pacientes mas esse tratamento prolonga a sobrevida apenas discretamente (Sokal, 1976).

O curso natural da LMC não foi substancialmente modificado através do uso de agentes quimioterápicos convencionais ou por terapia agressiva de combinação. Entretanto, há relatos recentes que referem o controle da leucocitose em aproximadamente 80% dos pacientes tratados inicialmente com □-interferon. Uma análise desses pacientes mostrou que a probabilidade de sobrevida sem recaída era maior naqueles com remissão hematológica associada a respostas citogenéticas importantes, sugerindo que o interferon possa ter um papel na mudança da história natural da doença em pacientes sensíveis a este agente. Os pacientes que não atingem remissão citogenética parecem ter uma sobrevida semelhante à da terapia convencional (Talpaz et al., 1991). No entanto, outro estudo não mostrou uma melhora na sobrevida relacionada à resposta citogenética ao interferon (Ozer et al., 1992). Parece haver uma necessidade de estudos maiores e com maior tempo de seguimento para se conhecer os reais benefícios que a terapêutica com □-interferon possa trazer.

O transplante utilizando medula óssea de doador adequadamente histocompatível é o único tratamento comprovadamente curativo para a LMC, capaz de proporcionar sobrevida livre de doença de longo prazo, e sua realização num estágio precoce da doença é vantajosa (Armitage, 1994). De acordo com Thomas e Clift (1989), “há evidências convincentes de que os pacientes em qualquer fase da doença podem ser curados pelo TMO e a questão não é fazer ou não o transplante mas quando fazê-lo”. O objetivo é a cura da LMC pela erradicação do clone leucêmico com quimioradioterapia ablativa e restauração da hematopoiese através do

transplante de células-tronco normais de um doador (Armitage, 1994). Adicionalmente, as células alogenêicas da medula do doador conferem um importante efeito enxerto *versus* leucemia (EVL) que age prevenindo a recorrência da doença (Champlin et al., 1994).

Transplante de medula óssea

O transplante de medula óssea (TMO) consiste na infusão intravenosa de células progenitoras do sistema hematopoiético a fim de restabelecer a função da medula em pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa (Armitage, 1994). De acordo com Silberman et al. (1994), "poucas áreas da Medicina ilustram tão bem o desenvolvimento de um novo tratamento através da interação estreita entre os avanços da ciência no laboratório e na clínica".

O transplante pode ser realizado com células do próprio paciente - autólogo - ou de doador HLA-compatível - alogeneico. O transplante autólogo envolve o uso de medula ou sangue periférico do próprio paciente para restabelecer a função hematopoiética após a administração de altas doses de quimioterapia. É mais seguro que o alogeneico para pacientes mais idosos, provavelmente por não haver risco para a doença enxerto contra hospedeiro (DECH). A preocupação primária em relação ao enxerto autólogo é que ele não contenha células tumorais viáveis. No TMO alogeneico, a medula óssea a ser transplantada pode sofrer processos visando remover células indesejadas antes de ser injetada no paciente. Por exemplo, a remoção de células T de um aloenxerto pode reduzir o risco de DECH embora pareça levar a maiores taxas de rejeição do enxerto e de recaída nos pacientes com leucemia. Já quando há incompatibilidade ABO entre doador e receptor é necessário que se removam os eritrócitos maduros do enxerto para evitar reação hemolítica na transfusão (Armitage, 1994).

Para a realização do TMO é necessário:

1º. identificação de doador compatível - essa identificação é feita através de exames de histocompatibilidade cuja finalidade é minimizar efeitos dos antígenos de histocompatibilidade (HLA) não relacionados e, portanto, diminuir o risco de rejeição do enxerto e da ocorrência de DECH. O transplante é menos bem sucedido quando a medula é de

doador parcialmente compatível do que quando o doador é perfeitamente compatível e os resultados estão diretamente relacionados ao grau de compatibilidade.

2º. terapêutica preparatória - o esquema terapêutico preparatório visa três objetivos: proporcionar um grau suficiente de imunossupressão para evitar a destruição do alo-enxerto por células residuais, imunologicamente ativas, do hospedeiro; destruir qualquer célula cancerosa residual; e proporcionar espaço para o crescimento da nova medula. A maior parte dos esquemas preparatórios consiste de radioterapia combinada com agentes alquilantes, etoposídeo e citarabina. Entretanto, mesmo esquemas combinatórios desses agentes em altas doses não são sempre mieloablativos, isto é, não conseguem eliminar todas as células imunologicamente ativas do receptor .

Após o TMO com doador HLA-compatível, a probabilidade de sobrevida por cinco anos sem leucemia é de cerca de 50% quando o transplante é realizado na fase crônica da doença, de 30% quando é feito na fase acelerada e de 15% quando na crise blástica. O melhor resultado é o dos pacientes transplantados na fase crônica, dentro de um ano do diagnóstico. A proporção de pacientes com LMC que recebe um transplante de medula óssea na fase crônica é, portanto, um importante indicador do uso apropriado do TMO (Silberman et al., 1994).

De acordo com o International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR), cerca de 90% dos transplantes realizados para LMC o foram até três anos após diagnóstico. Num estudo sobre a disponibilidade e a adequação do uso do TMO para LMC abrangendo 10 países, a mediana do tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante variou de 6,8 meses na Nova Zelândia a 15,4 meses na Alemanha. Cerca de 75% de todos os pacientes na Nova Zelândia, Países Baixos e Suécia foram transplantados no período de um ano após o diagnóstico (Silberman,1994).

Ainda segundo o IBMTR, que recolhe dados de cerca de 320 instituições em todo o mundo, mais de 45000 pessoas receberam transplantes alogeneicos entre 1964 e 1994. Destes, 25% foram para tratamento de LMC. Embora a maior parte dos pacientes alcance remissão completa hematológica e citogenética através do regime ablativo preparatório da medula, os resultados globais são dependentes do estágio da doença à época do transplante. Entre 2231 receptores de TMO de um irmão doador HLA-idêntico a probabilidade de recaída atuarial

com 3 anos, com intervalo de 95% de confiança, foi de 13 ± 2% para os transplantados na primeira fase crônica, de 26 ± 6% na fase acelerada e de 58 ± 11% na crise blástica (Horowitz et al., 1996).

Uma das principais causas de fracasso no tratamento da LMC com TMO é a recaída da leucemia. Os pacientes transplantados na crise blástica tem taxa de recaída de 60% em comparação com 20% para os pacientes em fase crônica (Zapatero et al., 1996).

A maior limitação do TMO alogeneico é o risco da ocorrência de complicações relativas ao transplante sendo a maior delas a doença enxerto contra hospedeiro (DECH) (Gratwohl et al., 1995). Os regimes preparatórios quimioterápicos e radioterápicos são suficientemente imunossupressores, tornando rara a rejeição do enxerto de medula HLA-compatível não-modificada (Armitage, 1994). Entretanto, a DECH aguda é um problema importante que ocorre em cerca de 20-35% dos pacientes que recebem terapia imunossupressora combinada pós-transplante. A toxicidade extrema relacionada aos regimes preparatórios e as complicações infecciosas também podem ocorrer. Gratwohl et al. (1995) analisando 1294 pacientes que receberam TMO alogeneico relataram 495 óbitos (38%) relacionados ao transplante dentro de 6 meses do procedimento.

As principais complicações do transplante são (Armitage, 1994):

1°.) doença enxerto contra hospedeiro (DECH) - é uma reação imunológica que ocorre quando células imunologicamente competentes do enxerto dirigem-se a antígenos do hospedeiro. Manifesta-se primariamente por sinais e sintomas associados com a pele, sistema gastrointestinal e fígado. A DECH pode ser classificada em duas entidades clínicas: doença aguda, ocorrendo nos primeiros 1-2 meses após o transplante, e doença crônica, que ocorre no mínimo de 2-3 meses após o transplante. Embora a DECH possa ser fatal de acordo com o seu grau, estudos tem mostrado que ela é acompanhada de um importante efeito enxerto versus doença, demonstrável por uma menor incidência de recaída (IR) nos pacientes com DECH e maior IR nos que não tem a doença, isto é, aqueles que recebem aloenxertos sem células T ou que recebem enxertos de gêmeos idênticos.

2º. rejeição do enxerto - geralmente representa a destruição do enxerto por células imunologicamente competentes ativas no hospedeiro. Sua ocorrência é mais frequente quando o esquema preparatório não alcança a imunossupressão desejada , quando o aloenxerto é

depletado de células T ou ainda quando houve transfusões de sangue prévias. Para prevenir a rejeição a tendência é a utilização de um esquema preparatório mais imunossupressivo.

3º. Complicações pulmonares - nos pacientes que recebem enxerto autólogo esse processo ocorre sem causa identificável. Nos que recebem transplante alogeneico esse distúrbio é geralmente causado pelo citomegalovírus (CMV) e os pacientes de maior risco são os que desenvolvem DECH grave.

4º. Doença veno-oclusiva (DVO) do fígado - chega a 50% o número de pacientes submetidos ao TMO, quer autólogo quer alogeneico, que desenvolvem dois dos três sintomas primários de DVO: icterícia, hepatomegalia dolorosa e ascite ou ganho de peso inexplicado. Os fatores predisponentes parecem ser lesão hepática prévia, doses de quimioterápicos maiores que as usuais e transplante de doador não compatível.

Fatores prognósticos da evolução da LMC

Além dos fatores biológicos determinantes da duração da fase crônica e da transformação para a fase acelerada e crise blástica, busca-se identificar um conjunto de fatores que possa nortear a indicação e a realização do TMO pois, apesar do quadro clínico da fase crônica da LMC não apresentar uma sintomatologia exuberante, como a doença evolui inexoravelmente para o êxito letal, é nessa fase que o TMO, quando realizado, proporciona um melhor prognóstico. A LMC na fase crônica é a indicação única mais frequente para um transplante alogeneico (Horowitz et al., 1996). Apesar de alguns autores afirmarem que os pacientes cromossomo Philadelphia positivos (Ph+) na fase crônica da doença não podem ser separados em outros subgrupos com diferentes expectativas de sobrevida, Sokal et al. (1984) consideram que diversos aspectos da doença na época do diagnóstico, além da fase clínica, podem ter alto significado prognóstico.

Os estudos de fatores prognósticos relativos à evolução da LMC, principalmente no período em que o TMO ainda não havia se firmado como o tratamento de escolha para a doença, resultaram na identificação de fatores que se mostraram fortemente associados com uma evolução favorável ou desfavorável. Já no início da década de 70, estudos exploraram a

relação entre a evolução da doença e a presença do cromossomo Philadelphia (Sokal et al.,1970; Theologides, 1972). A ausência deste cromossomo mostrou-se como um fator de pior prognóstico, passando a ser considerado como um verdadeiro marcador de risco, a ponto de se propor que a LMC Ph-negativa fosse olhada como uma entidade clínica distinta (Kohno et al., 1979). A partir desses estudos, os subsequentes tem partido do conhecimento do perfil citogenético dos grupos, considerando que as evoluções são realmente muito distintas. A Tabela 3, reproduzida de Hasford et al. (1996), resume os achados de diferentes autores em relação aos fatores associados ao prognóstico dos grupos estudados.

Tabela 3 - Fatores Prognósticos Relevantes (x)*

	Tura et al.	Cervantes & Rozman	Sokal et al.	Kantarjian et al.	Thiele et al.	Hehlmann et al.	Ozer et al.	Italian Group
Idade			I (x)	(x)	I (x)	(x)	n.s.	
Blastos - SP	(x)		I,II (x)		I (x)	(x)	n.s.	(x)
Manifestações extra-medulares						(x)		
Índice de Karnofsky						(x)	n.s.	
Sintomas relacionados à organomegalia						(x)		
Eritroblastos - SP		(x)				(x)		
Tamanho do baço	(x)	(x)	I,II (x)	(x)	I (x)		n.s.	
Plaquetas	(x)		I,II (x)				n.s.	x
Basófilos - MO								
Blastos - MO		(x)						
Tamanho do fígado	(x)	(x)			II (x)		n.s.	
Leucometria	(x)						n.s.	
Basófilos - SP				(x)			n.s.	
Promielócitos - SP	(x)							
Raça				(x)			n.s.	
Anormalidades cromossômicas adicionais				(x)				
Perda de peso							n.s.	
Células Pseudo-Gaucher-MO					I (x)			
Megacariócitos - MO					II (x)			
Mielofibrose					II (x)			
Hemoglobina							n.s.	(x)
Outros								Sokal (x)
Sexo (para pacientes < 45 anos)			II (x)					
Hematócrito			II (x)					

I: fatores prognósticos de Sokal,/Escore de Thiele I, respectivamente; II : fatores prognósticos de Sokal,/ Escore de Thiele II, respectivamente;n.s.: fatores que se provaram não significantes; Sokal: usado como fator prognóstico em si
* Reproduzido de Hasford et al. (1996)

De acordo com Kantarjian et al. (1988) a variabilidade dos achados destes estudos pode ser explicada, provavelmente, mais por uma diversidade populacional do que por diferenças nos benefícios das terapias utilizadas. Hasford et al. (1996) acrescem à variabilidade populacional a diferença nos métodos estatísticos utilizados, enfatizando a importância da validação dos fatores prognósticos através de amostras cruzadas (*cross-sample validation*).

Cervantes e Rozman (1982) baseados numa análise multivariada de sobrevida de 121 pacientes, utilizando o modelo de regressão de Cox para avaliar fatores prognósticos (FP) clínicos e laboratoriais no diagnóstico, desenvolveram um modelo para o estadiamento clínico de pacientes cromossomo Philadelphia positivos. A restrição a esse grupo deve-se ao fato deste parecer ser o fator isolado com maior importância no prognóstico, como mencionado anteriormente.

Os fatores relacionados a um mau prognóstico selecionados inicialmente na análise univariada, com base em sua significância estatística, foram: esplenomegalia, hepatomegalia, presença de precursores eritróides no sangue periférico (SP) e percentagem de mieloblastos na medula óssea (MO) maior que 5%. Baseados na contribuição de cada um desses fatores para o modelo de regressão, os autores propuseram o seguinte estadiamento clínico:

- estágio I - baixo risco, inclui os pacientes com 0 ou 1 fator;

- estágio II - risco intermediário, inclui os pacientes com 2 fatores;

- estágio III - alto risco, inclui os pacientes com 3 ou 4 fatores.

Com esse sistema, a probabilidade de sobrevida dos pacientes estudados com cinco anos do diagnóstico foi de 70% para os pacientes no estágio I, e de 30 e 15% para os pacientes nos estágios II e III, respectivamente. Essa diferença na sobrevida de cada um dos três grupos foi altamente significativa ($p < 0,001$).

Sokal et al. (1984) em estudo desenvolvido com 813 pacientes de LMC , cromossomo Ph+, desenvolveram um modelo que discriminou três grupos, de baixo, médio e alto risco, com base em quatro variáveis mensuradas à época do diagnóstico: percentual de blastos,

tamanho do baço, contagem de plaquetas e idade. Com estas variáveis os autores chegaram ao seguinte modelo para a razão da função de *hazard*:

$$\lambda_i(t)/\lambda_0(t) = \exp(0.0116\,(\text{Idade} - 43{,}4) + 0.0345\,(\text{Baço} - 7{,}51) + 0{,}188\,((\text{Plaquetas}/700)^2 - 0{,}563) + 0{,}0887\,(\text{Blastos} - 2{,}10))$$

Estes autores concluiram ser possível, assim, identificar um grupo de baixo risco com sobrevida aos dois anos de 90%, com risco médio subsequente de cerca de 20% ao ano e sobrevida mediana de cinco anos, um grupo intermediário e um grupo de alto risco com uma sobrevida aos dois anos de 65%, seguida por uma taxa de morte de cerca de 35% ao ano e sobrevida mediana de 2,5 anos.

Estudo desenvolvido por Kantarjian et al. (1984) com 303 pacientes portadores de LMC, cromossomo Ph+ , em fase crônica, concluiu que haveria uma combinação entre fatores pré-tratamento que identificaria subcategorias com diferentes riscos. As características associadas a uma menor sobrevida foram: idade maior ou igual a 60 anos, raça negra, presença de hepatomegalia, esplenomegalia, sintomas clínicos, perda de peso e mau *performance status*. Os parâmetros hematológicos adversos, do sangue periférico (SP) e da medula óssea (MO), foram: anemia, trombocitose ou trombocitopenia, alta proporção de blastos e promielócitos ou basófilos no SP, alta proporção de blastos ou basófilos na MO, diminuição de megacariócitos na MO, e anormalidades citogenéticas além do cromossomo Ph. O efeito preditivo mais forte para o tempo de sobrevida, numa análise de regressão multivariada, foi encontrado com a combinação de basofilia sanguínea, raça, anormalidades citogenéticas adicionais, idade e basofilia na MO. Esse modelo separou os pacientes em grupos de baixo risco, risco intermediário e alto risco, com sobrevidas medianas de 53, 39 e 25 meses, respectivamente.

Fatores prognósticos dos resultados do TMO para tratamento da LMC

Muitos dos fatores prognósticos da evolução da LMC estão também fortemente associados ao prognóstico dos pacientes transplantados. Os fatores prognósticos dos

resultados do TMO para tratamento da LMC podem ser analisados de acordo com aspectos relacionados (Sokal et al., 1985; Clift e Storb,1996; Clift et al., 1993; Gratwohl et al., 1996):

i) ao estágio da doença;

Os pacientes transplantados na primeira fase crônica tem melhor sobrevida global (SG) e sobrevida livre de doença (SLD) devido a uma maior incidência de recaída (IR) e da mortalidade relacionada ao transplante (MRT) em pacientes transplantados nas outras fases. Os pacientes em fase crônica com sinais de aceleração incipiente (basofilia > 3% no sangue periférico) podem ter maior IR e pior SLD. A SLD é melhor nos pacientes transplantados dentro de um ano do diagnóstico. A MRT e a IR aumentam com a demora na realização do transplante.

ii) tipo de doador;

A histocompatibilidade entre doador e receptor influencia o resultado do transplante em direções opostas. A mortalidade relacionada ao transplante é menor nos transplantes entre gêmeos e maior em transplantes não compatíveis (*mismatched*) enquanto a incidência de recaída é maior entre gêmeos que entre transplantes não relacionados.

iii) Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) e método de prevenção;

Métodos intensivos para a prevenção da DECH, como a depleção de células T, reduzem a mortalidade relacionada ao transplante mas aumentam a incidência de recaída e vice-versa. Como resultado final, a SLD é melhor para os pacientes com doador irmão HLA-idêntico e com medula sem depleção de células T, sofrendo de DECH aguda grau I.

iv) outros fatores.

A idade parece ser o principal determinante do resultado do TMO. A mortalidade relacionada ao transplante aumenta com cada década enquanto a incidência de recaída não é influenciada pela idade. A combinação entre o sexo do doador e do recipiente é importante no TMO para LMC.

1 **OBJETIVOS**

1.1 **Geral**

Analisar a sobrevida dos pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) no Centro de Transplantes de Medula Óssea (CEMO) do Instituto Nacional de Câncer.

1.2 **Específicos**

Comparar a sobrevida dos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC) submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) no CEMO/INCA com a relatada por outros centros.

Identificar no grupo estudado fatores prognósticos para a sobrevida global (SG), para a recaida, para a mortalidade relacionada ao transplante (MRT) e para a ocorrência de doença enxerto *versus* hospedeiro (DEVH).

2 FATORES PROGNÓSTICOS EM PACIENTES SUBMETIDOS AO TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA PARA TRATAMENTO DE LEUCEMIA MIELÓIDE CRÔNICA NO CENTRO DE TRANSPLANTES DE MEDULA ÓSSEA DO INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (CEMO/INCA), RIO DE JANEIRO, BRASIL

Summary

This study comprises 96 bone marrow transplantations (BMT) from HLA-identical siblings in patients with Chronic Myeloid Leukaemia (CML), from June 1986 to June 1998. The author selected several covariates to be studied as prognostic factors for five main endpoints: acute and chronic graft *versus* host disease (GVHD) occurrence, relapse incidence (RI), disease free survival (DFS) and overall survival (OS). The covariates studied were: age, sex, years of schooling, time from diagnosis to transplantation, disease phase at BMT, conditioning regimen, GVHD prophylaxis, sexmatch between donor-receptor, donor sex, spleen and liver size, blasts percentage and platelet counts in peripheral blood at first consultation at CEMO, acute GVHD occurrence and grade, chronic GVHD occurrence and time to platelet recovery after BMT. No statistically significant association was found between the covariates studied and the occurrence of acute or chronic GVHD or of relapse. The covariates found to have an association with overall survival (OS) and disease free survival (DFS) were the percentage of blasts in peripheral blood and the spleen size at first consultation, the disease phase at transplant, type of GVHD prophylaxis, the occurrence and grade of acute GVHD and the time to platelet recovery above 20 x 10^3/mm^3.

Sumário

O presente estudo compreende 96 transplantes de medula óssea (TMO) de doadores HLA-idênticos em pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, no período de Junho de 1986 a Junho de 1998. A autora selecionou diversas covariáveis

para serem estudadas como fatores prognósticos de cinco desfechos principais: ocorrência de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica, incidência de

recaída, sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG). As covariáveis estudadas foram: idade, sexo, escolaridade, tempo entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença ao transplante, regime de condicionamente, profilaxia de DECH, compatibilidade de sexo entre doador e receptor, sexo do doador, tamanho do baço e do fígado, percentagem de blastos e número de plaquetas no sangue periférico na primeira consulta ao CEMO, ocorrência e grau de DECH aguda, ocorrência de DECH crônica e tempo para recuperação de plaquetas após o TMO. Não foi encontrada associação estatisticamente significativa num nível de 95% de confiança entre qualquer das covariáveis e a ocorrência de DECH crônica ou de recaída. A ocorrência de DECH aguda mostrou-se associada apenas com a fase da doença ao transplante. As covariáveis que se mostraram associadas com a sobrevida global e a sobrevida livre de doença foram: a percentagem de blastos no sangue periférico e tamanho do baço na primeira consulta ao CEMO, a fase da doença ao transplante, o tipo de profilaxia de DECH, a ocorrência e o grau de DECH aguda e o tempo para recuperação de plaquetas num nível acima de 20 x $10^3/mm^3$.

Introdução

O Centro de Transplantes de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer (CEMO/INCa) foi criado em 1984 e realizou o seu primeiro transplante de medula óssea (TMO) para tratamento de Leucemia Mielóide Crônica (LMC) em junho de 1986. O TMO vem, desde o relato de Fefer et al. (1979), sendo considerado o único tratamento curativo para esta patologia. Recentemente, a Sociedade Americana de Hematologia (1998) em seu encontro anual, divulgou um "Manual de Práticas" (*Practice Guidelines and Beyond*) onde cita a experiência do Fred Hutchinson Cancer Research Center, em Seattle, EUA, "sugerindo que o TMO alogeneico oferece aos pacientes elegíveis (especialmente adultos jovens com doador irmão HLA-idêntico) sua melhor perspectiva de cura". Entretanto, apesar da evolução das técnicas relativas ao condicionamento pré-transplante e à profilaxia da doença enxerto contra hospedeiro, permanecem altas a morbidade e a mortalidade relacionadas ao transplante. É necessário, portanto, que se esteja permanentemente avaliando os resultados obtidos com essa terapêutica. Cada vez mais considera-se que a tomada de decisão compartilhada (*shared decision making - SDM*) (Lichtin et al., 1998) é, não só um direito do paciente como pode influenciar no curso clínico de determinadas doenças. Para que se possa subsidiar essas

decisões é fundamental o conhecimento empírico oriundo da análise criteriosa dos transplantes realizados.

Passados 12 anos do primeiro transplante no CEMO/INCa e tendo sido feitos 110 TMO's alogeneicos para tratamento de LMC, considerou-se oportuna a realização do presente estudo. O objetivo deste é avaliar os resultados obtidos, comparando o desempenho do CEMO ao de outros centros que realizam TMO, verificando quais os fatores associados à recaída da LMC, à ocorrência de DECH aguda e crônica e à sobrevida pós-transplante de medula óssea alogeneico nos pacientes portadores de leucemia mielóide crônica que optaram por esta terapia.

Pacientes e Métodos

Estudou-se, retrospectivamente, uma coorte de 96 pacientes portadores de leucemia mielóide crônica (LMC), cromossomo Philadelpia positivos (Ph^+), submetidos ao TMO no Centro de Transplantes de Medula Óssea do Instituto Nacional de Câncer (CEMO/INCa), entre 19/6/86 e 24/4/98. Embora o total de transplantados no período tenha sido de 103 pacientes optou-se por excluir do estudo sete destes, submetidos a um segundo TMO depois que recaíram, o que lhes confere características diferentes do restante do grupo em relação ao seu prognóstico. Os dados relativos a estes pacientes podem ser encontrados no Anexo I, junto com o banco de dados do estudo. Não houve perdas, todos os 96 pacientes foram seguidos desde o TMO até o óbito ou o fim do estudo, quando foram censurados (30/6/98).

Os dados foram colhidos pela autora, diretamente dos prontuários médicos do CEMO/INCa, utilizando o instrumento padronizado pelo International Bone Marrow Transplantation Registry (IBMTR) para o registro e seguimento dos transplantes de medula óssea (Anexo III). Nos casos em que surgiram dúvidas relativas ao grau da doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda, estas foram esclarecidas pelo Dr. Daniel Tabak, chefe do CEMO.

Os desfechos analisados foram:

1o.) Ocorrência de doença enxerto contra hospedeiro (DECH) aguda e crônica de acordo com os critérios de Thomas et al. (1975);

2o.) Ocorrência de recaída;

3o.) Sobrevida Global (SG) - tempo decorrido entre o transplante e o óbito ou fim do estudo;

4o.) Sobrevida Livre de Doença (SLD) - tempo decorrido entre o transplante e a recaída da doença primária;

As variáveis independentes analisadas abordam cinco aspectos principais, a saber:

1o.) aspectos demográficos

- sexo, idade, grau de instrução.

2o.) aspectos relativos à primeira consulta no CEMO

- tamanho do baço e do fígado, contagem de plaquetas e de blastos no sangue periférico (SP);

3o.) aspectos relativos ao tipo de enxerto utilizado

- histocompatibilidade (HLA) doador/receptor, compatibilidade de sexos entre doador/receptor (*sexmatch*), doador do sexo masculino;

4o.) aspectos relativos à execução do TMO

- tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença em que este ocorreu, regime de condicionamento utilizado, tipo de profilaxia para DECH.

5o.) aspectos relativos à evolução pós-TMO

- tempo de recuperação de plaquetas ao nível de 20 x $10^3/mm^3$, ocorrência de DECH Aguda e Crônica, ocorrência de recaída

A ocorrência de DECH aguda e crônica foi analisada, portanto, tanto quanto desfechos como covariáveis associadas à sobrevida global (SG) e à sobrevida livre de doença (SLD).

Os dados coletados foram registrados em planilhas do Excel. Em seguida utilizou-se o S-Plus 3.2 para a análise descritiva dos dados, para a modelagem, realização de testes estatísticos e elaboração de gráficos.

As variáveis foram analisadas, inicialmente, quanto às suas frequências e distribuições. Em seguida foram feitas tabelas de contingência para uma primeira aproximação das relações entre as variáveis independentes e os desfechos que se queria avaliar bem como de algumas proporções entre as variáveis independentes. Foram utilizados testes de qui-quadrado para avaliar a significância estatística dos resultados encontrados.

Para avaliação da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de doença (SLD) de todos os pacientes e por categorias que se julgaram importantes, com base nos resultados observados inicialmente e na bibliografia de referência, utilizou-se o modelo não paramétrico de Kaplan-Meier (1958). As diferenças entre as curvas de sobrevida nos grupos foram avaliadas com base no teste log-rank ou de Mantel-Haenszel (Kleinbaum, 1996). Foram elaborados modelos de regressão logística para avaliar a associação de algumas variáveis com a ocorrência de DECH Aguda e Crônica. Escolheu-se, ainda, variáveis para avaliação do seu efeito sobre a SG e a SLD utilizando o modelo semi-paramétrico de Cox de *hazards* proporcionais (1972). Para avaliação da proporcionalidade dos *hazards* de cada uma das variáveis em relação ao tempo de sobrevida, seguiram-se as orientações de Kleinbaum (1996) que sugere a elaboração de gráficos de sobrevida log-log e um teste analítico de propriedade do ajuste (*goodness-of-fit*) para orientar a decisão de inclusão ou exclusão no modelo de Cox, a necessidade de estratificação do modelo ou, ainda, de modelagem da variável em função do tempo. Para a inclusão de variáveis tempo-dependentes no modelo de Cox estendido foram seguidas as recomendações de Klein e Moeschberger (1997) .

Resultados

Dos 96 pacientes estudados, 57 (59,4%) eram do sexo feminino e 39 (40,6%) do sexo masculino. A faixa etária variou de 5 a 53 anos, com média e mediana de 32,4 e 33,5 anos, respectivamente. Quanto ao grau de instrução, 22 (22,8%) eram analfabetos ou tinham o 1o. grau incompleto, 18 (18,8%) o 1o. grau completo, 38 (39,6%) o 2o.grau e 18 (18,8%) tinham curso superior.

Na primeira consulta no CEMO, 30 (31,3%) pacientes não tinham baço palpável. Nos pacientes que tinham o baço palpável, o tamanho médio foi de 5,9cm (dp=5,4) numa faixa de 1,0 a 21,0cm. Destes, 34 (35,4%) tinham uma esplenomegalia de 1 a 5 cm, 27 (28,1%) tinham

um baço maior que 5 cm e em cinco casos a informação não estava disponível. O fígado não foi palpável em 60 (62,5%) pacientes e, nos pacientes que apresentavam alguma hepatomegalia (33 pacientes; 34,4%), o tamanho do fígado variou de 1 a 15cm. Em três casos (3,1%) a informação não estava disponível. A contagem de plaquetas no SP nesta ocasião variou de 58 x 10^3 a 2000 x $10^3/mm^3$ com média de 462,4 x $10^3/mm^3$ e mediana de 351,5 x $10^3/mm^3$. Em 60 pacientes não foram encontrados blastos no SP. Naqueles onde foi constatada a presença de blastos, a contagem variou de 1 a 63% do total de células brancas (média=5,3% e mediana=3,0%).

Em relação às características do enxerto, os 96 transplantes foram realizados entre doador e receptor HLA-idênticos, sendo que em 48 casos (50,0%) o sexo dos dois era o mesmo e nos 48 restantes (50,0%) o sexo era discordante. Dos transplantes realizados entre doador e receptor de sexos discordantes, 21 (43,8%) foram entre doador do sexo feminino e receptor do sexo masculino. Em 55 transplantes (57,3%) o doador era do sexo masculino e nos 41 restantes (42,7%), do sexo feminino. Estes resultados estão sumarizados na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas, medidas de base na 1ª. consulta ao CEMO e características do enxerto

Variável	Categorias	No.	%	média	desvio padrão	faixa de variação
Sexo	Feminino	57	59,4	-		-
	Masculino	39	40,6	-		-
Idade	-	-		32,4	11,1	5 - 53
	□□20 anos	15	15,6	-	-	-
	□□20 anos	81	84,4	-	-	-
Grau de instrução	Analfabeto/1o grau incompleto	22	22,8	-	-	-
	1o. grau completo	18	18,8	-	-	-
	2o. grau	38	39,6	-	-	-

	Curso superior	18	18,8	-	-	-
Tamanho do baço				5,9	5,4	1 - 21
	Não palpável	30	33,0	-	-	-
	1 - 5 cm	34	37,4	-	-	-
	> 5 cm	27	29,6	-	-	-
Tamanho do fígado				2,4	2,7	1 - 15
	Não palpável	60	64,5	-	-	-
	1 - 2,4 cm	24	25,8	-	-	-
	> 2,4 cm	9	9,7	-	-	-

Tabela 1 - (cont.)

Contagem de plaquetas ($x10^3/mm^3$)				467,3	352,7	58 - 2000
Percentagem de blastos	Sem blastos	60	63,8			

	Com blastos	34	36,2	5,3	10,6	1 - 63
Compatibilidade de sexos D/R	Mesmo sexo	48	50,0	-	-	-
	Sexo discordante	48	50,0	-	-	-
Sexo do doador	Feminino	41	42,7	-	-	-
	Masculino	55	57,3	-	-	-
Transplantes entre sexos discordantes	D-feminino/R-masculino	21	43,8	-	-	-
	D-masculino/R-feminino	27	56,2	-	-	-

D/R = doador/receptor

O tempo entre o diagnóstico de LMC e o TMO, variou de 107 a 2342 dias (média=790,6 e mediana=707,5 dias). Na ocasião do transplante 70 pacientes (72,9%) apresentavam a doença em fase crônica (FC), 20 (20,8%) na fase acelerada (FA) e seis (6,3%) em crise blástica (CB). O esquema de condicionamento mais frequentemente utilizado foi a associação Busulfan-Ciclofosfamida (BuCy) (83 transplantes; 86,5%) seguido de Ciclofosfamida com irradiação corpórea total (CyTBI) (11 transplantes; 11,4%) e outros esquemas (2 transplantes; 2,1%). A profilaxia para DECH foi realizada em 48 casos (50,0%) com Methotrexate-Ciclosporina-Prednisona (MTX/CSA/Pred), em 22 casos (22,9%) com a associação Ciclosporina-Prednisona (CSA/Pred), em 19 (19,8%) com Methotrexate-Ciclosporina (MTX/CSA) e, nos 7 casos restantes (7,3%), com droga única, Ciclosporina (CSA) ou Methotrexate (MTX). (Tabela 1I)

Tabela 1I - Tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante, fase da doença, esquema de condicionamento e profilaxia para DECH

Variável	Categorias	No.	%	média	desvio padrão	faixa de variação
Tempo entre o diagnóstico e o transplante (em dias)				790,6	487,9	107 - 2342
	<= 1 ano	22	22,1	-	-	-
	> 1 ano	74	71,9	-	-	-
Fase da doença ao transpl.	Fase crônica	70	72,9	-	-	-
	Fase acelerada	20	20,8	-	-	-
	Crise blástica	6	6,3	-	-	-
Esquema de condicionamento	BuCy	83	86,5	-	-	-
	CyTBI	11	11,4	-	-	-
	Outros	2	2,1	-	-	-

Profilaxia para DECH	MTX/CSA/Pred	48	50,0	-	-	-
	CSA/Pred	22	22,9	-	-	-
	MTX/CSA	19	19,8	-	-	-
	CSA ou MTX	7	7,3	-	-	

O tempo mediano de recuperação do número de plaquetas acima de 20 x $10^3/mm^3$ foi de 34 dias (9 - 261 dias; média=52,8 dias). Não houve recuperação em 18 transplantes (18,8%). A incidência de DECH aguda foi de 34,4% (33 casos) e a de DECH crônica de 52,1% (52 casos). A gravidade da doença aguda variou, com 7 casos do grau I (21,2%), 15 do grau II (45,5%), 5 do grau III (15,1%) e 6 do grau IV (18,2%).

A incidência de recaída foi de 11,4% (11 casos) sendo o tempo mediano para a recaída de 240 dias (47 - 1475 dias; média=336 dias; dp=414 dias). A probabilidade de recaída nos primeiros quatro anos pós-transplante foi de 22,6%.

Dos pacientes transplantados, 51 (53,1%) encontravam-se vivos ao final do estudo e 45 (46,2%) haviam morrido num período que variou de 31 a 1183 dias (mediana=149 dias, média=223 dias, dp=211 dias) pós-transplante. O tempo de observação variou de 16 a 4025 dias, cerca de 11 anos (média=734, dp=959, mediana=366 dias). A mortalidade observada deveu-se em 38 casos (84,5%) à causas relacionadas ao TMO e em seis casos (13,3%) à recaída da doença. Houve um óbito (2,2%) por causa externa (Tabela 3).

Tabela III - Número e causas dos óbitos observados pós-TMO

Causa do óbito	No. de casos	%
Pneumonia Intersticial	14	31,1
DEVH - Cr	6	13,3
Recaída da LMC	6	13,3
Infecção	4	8,9
DEVH - Ag	4	8,9
Falência de órgãos (pulmão/figado)	4	8,9
Hemorragia (pulmonar/ intracraniana)	4	8,9

Síndrome da Angústia Respiratória	1	2,2
Púrpura Trombocitopênica Trombótica	1	2,2
Acidente	1	2,2
TOTAL	45	100,0

A sobrevida global (SG) mediana pós-TMO no grupo estudado e a sobrevida livre de doença (SLD) foram, coincidentemente, iguais, de 453 dias (médias = 1801 e 1644; dp = 208 e 187, respectivamente) (Figuras 1 e 2). As diferenças encontradas entre os grupos em função do sexo, faixa etária e grau de instrução foram muito pequenas e não se mostraram estatisticamente significativas.

Figura 1 - Curva de Sobrevida Global, em dias, com intervalo de 95% de confiança

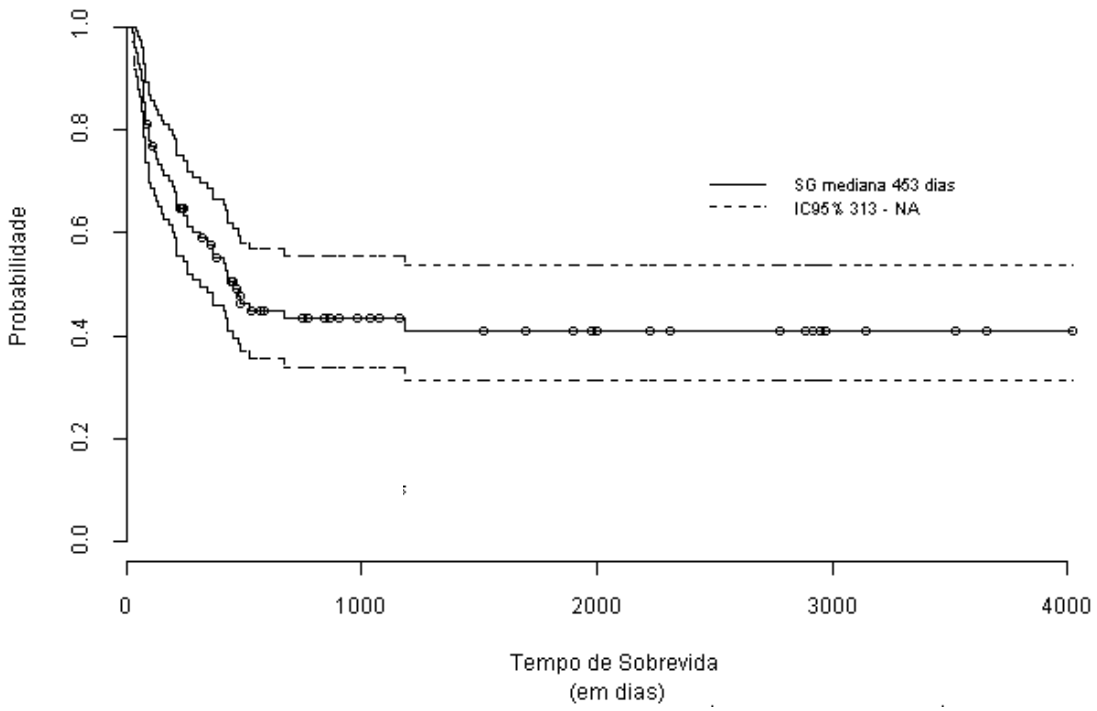
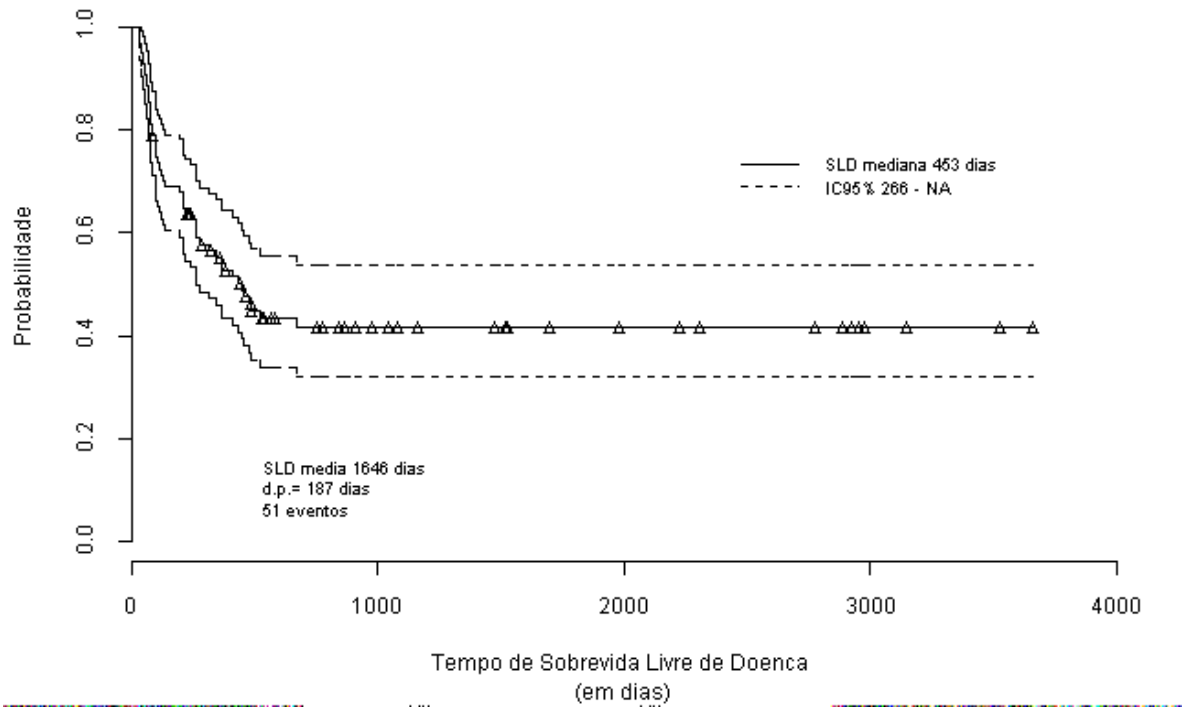


Figura 2 - Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, com intervalo de 95% de confiança



Em relação às características registradas na 1a. consulta no CEMO, o tamanho do fígado assim como a contagem de plaquetas não mostraram associação com as curvas de sobrevida global ou livre de doença. Foi observada associação entre a SG e SLD com o tamanho do baço (Figura 3) e também com a presença de blastos no sangue periférico(SP) (Figura 4). O grupo que tinha um baço maior que 5cm na primeira consulta no CEMO teve uma $SG_{mediana}$ de 216 dias enquanto o grupo que não tinha o baço palpável não havia alcançado a $SG_{mediana}$ aos 1183 dias (HR=1,21 ; IC95%=0,99-1,47 ; p=0,057). A presença de blastos no sangue periférico esteve associada a uma menor SG e SLD, respectivamente 1183 e 522 dias no grupo que não tinha blastos *versus* 371 e 244 dias no grupo em que estavam presentes (HR= 1,03 ; IC95%=1,00-1,06 ; p=0,041). É importante assinalar que esta razão de *hazards* se refere a

cada unidade da variável estudada, i.e, a cada 1% de blastos no sangue periférico o *hazard* cresce 3%. Os aspectos relativos ao enxerto não mostraram associação com os desfechos estudados nesta população.

Figura 3 - Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o tamanho do baço na primeira consulta ao CEMO

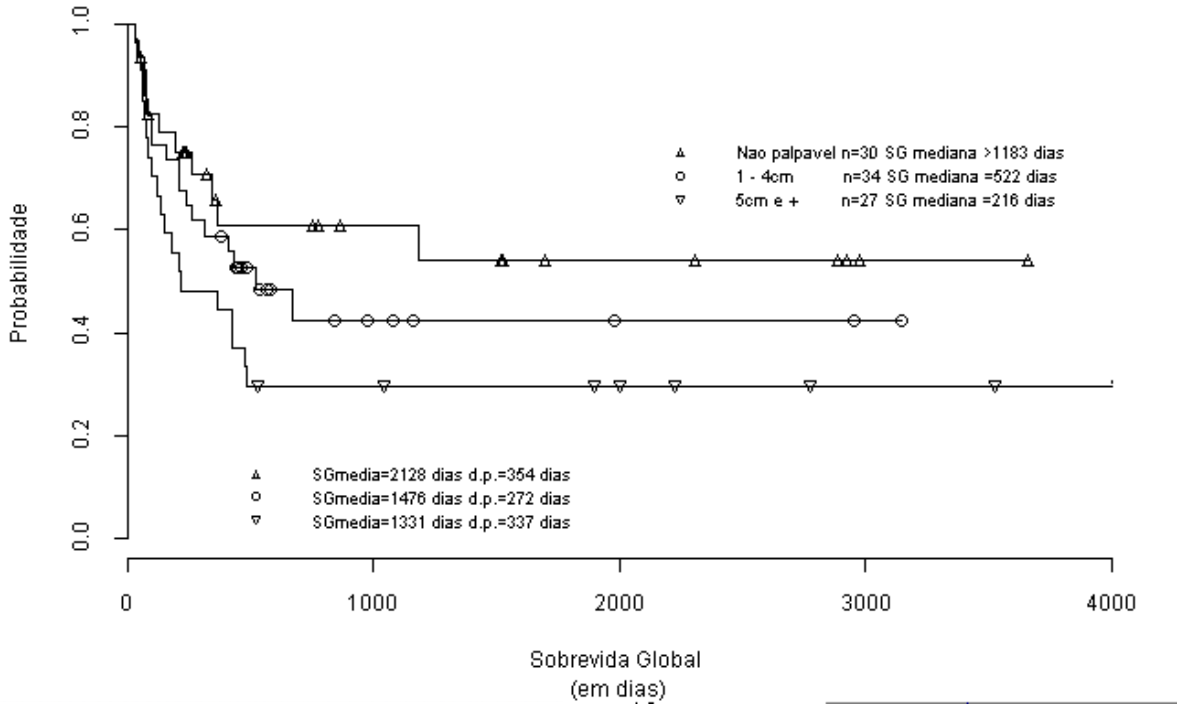
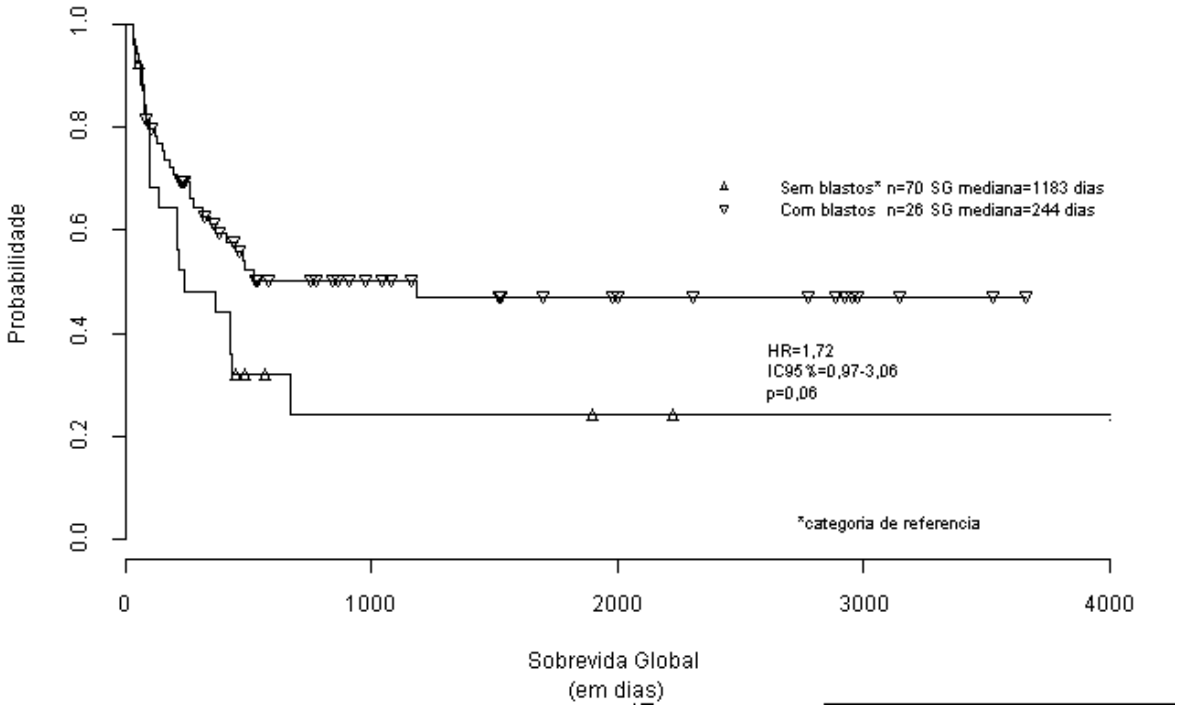


Figura 4 - Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com a presença de blastos no sangue periférico na primeira consulta ao CEMO



Dos aspectos relativos à execução do TMO, o tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante assim como o regime de condicionamento utilizado também não mostraram associação com os desfechos estudados. Entretanto, a fase da doença em que ocorreu o TMO mostrou uma forte associação tanto com a SG quanto com a SLD (teste *log-rank* p< 0,001) (Figura 5). Tendo como categoria de referência os pacientes transplantados em fase crônica (FC), observou-se que neste grupo a mediana da SG foi maior que 672 dias, nos transplantados em fase acelerada (FA) foi de 210 dias (HR=1,5 ; IC95%=1,10-2,05; p=0,011) e, naqueles transplantados em crise blástica (CB) de 91,5 dias (HR=1,59; IC.95%= 1,17-2,15; p=0,002). A $SLD_{mediana}$, de acordo com a fase da doença (Figura 6), não foi alcançada até os 672 dias no grupo transplantado na FC, foi de 120 dias no grupo em FA(HR=1,55;

IC.95%=1,15-2,14; p=0,004) e de 81 dias nos transplantados em CB (HR=1,64; IC95%=1,15-2,22; p=0,001).

Figura 5 - Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com a fase da doença ao transplante

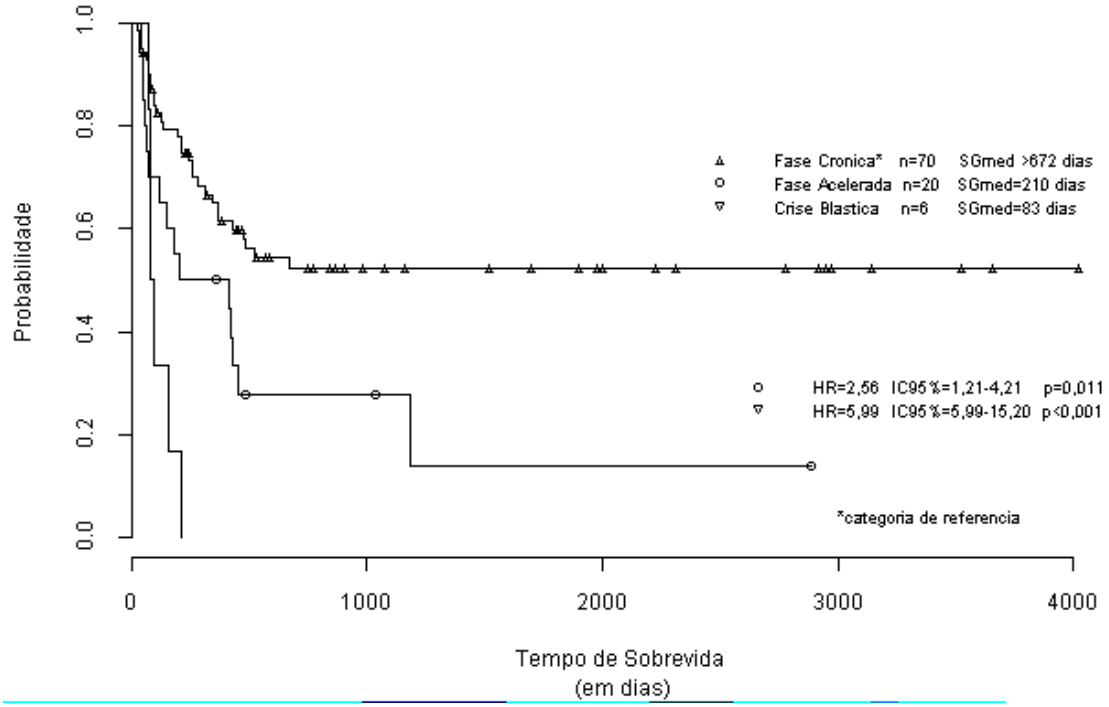
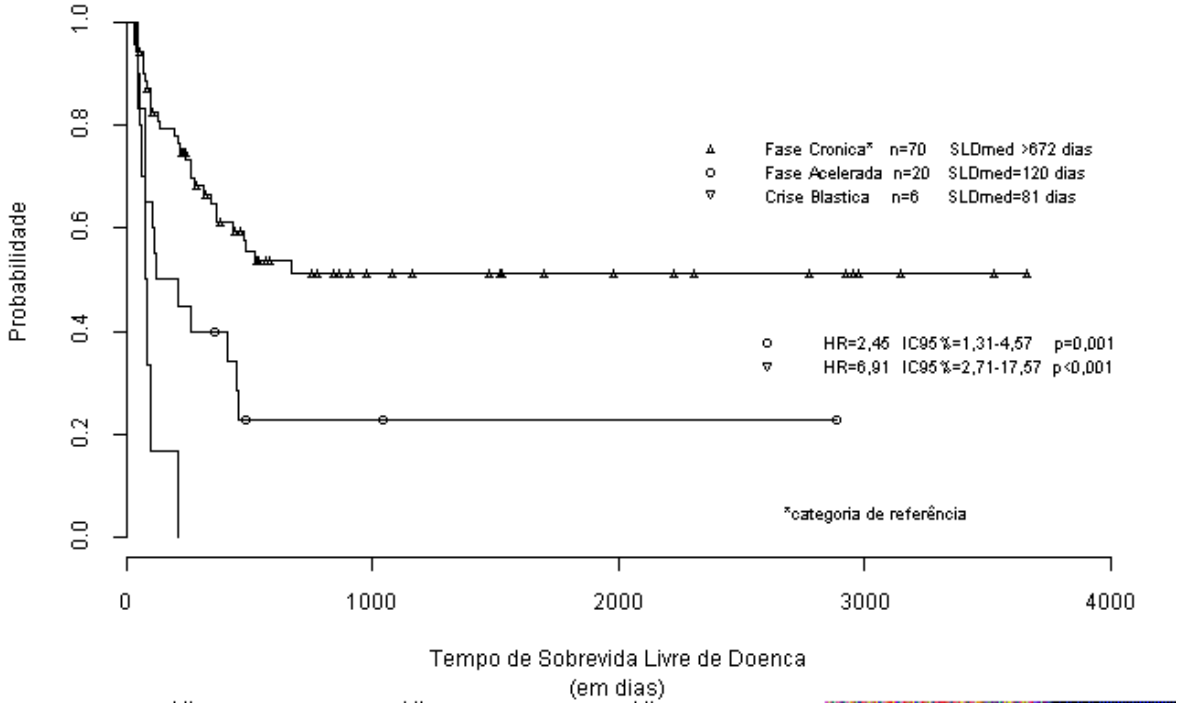


Figura 6 - Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, de acordo com a fase da doença ao transplante



Outra covariável que mostrou uma associação com a sobrevida foi a profilaxia da DECH. A diferença na SG e SLD entre os grupos tratados com diferentes esquemas profiláticos mostrou-se estatisticamente significativa e esta diferença observada deveu-se ao grupo tratado com droga única (HR=1,51; IC95%=1,214-1,870; p < 0,001).

Na evolução pós-TMO, o tempo de recuperação das plaquetas menor que 35 dias mostrou-se associado a uma melhor $SG_{mediana}$ (1183 dias *versus* 263 dias; HR=1,3; IC95%=0,988-1,72; p=0,06) (Figura 7) e $SLD_{mediana}$ (522 *versus* 263 dias; HR=1,28; IC95%=0,968-1,690; p=0,084) (Figura 8).

Figura 7 - Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o tempo para recuperação de plaquetas a um nível de 20 x 10^3/mm^3

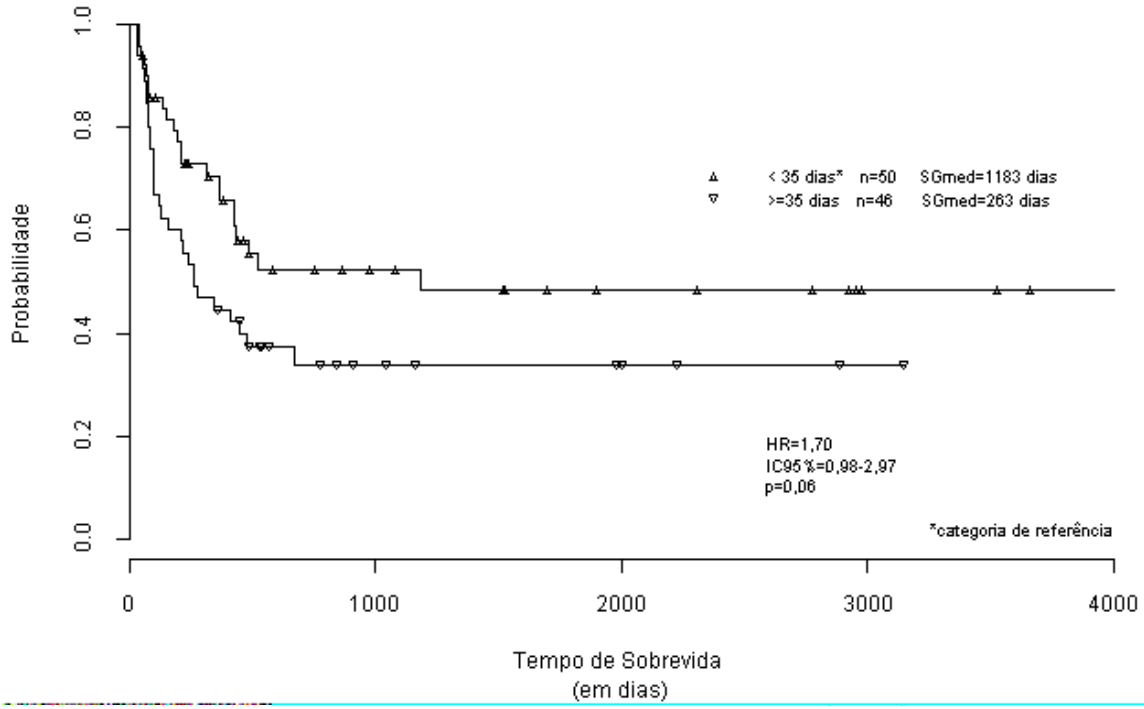
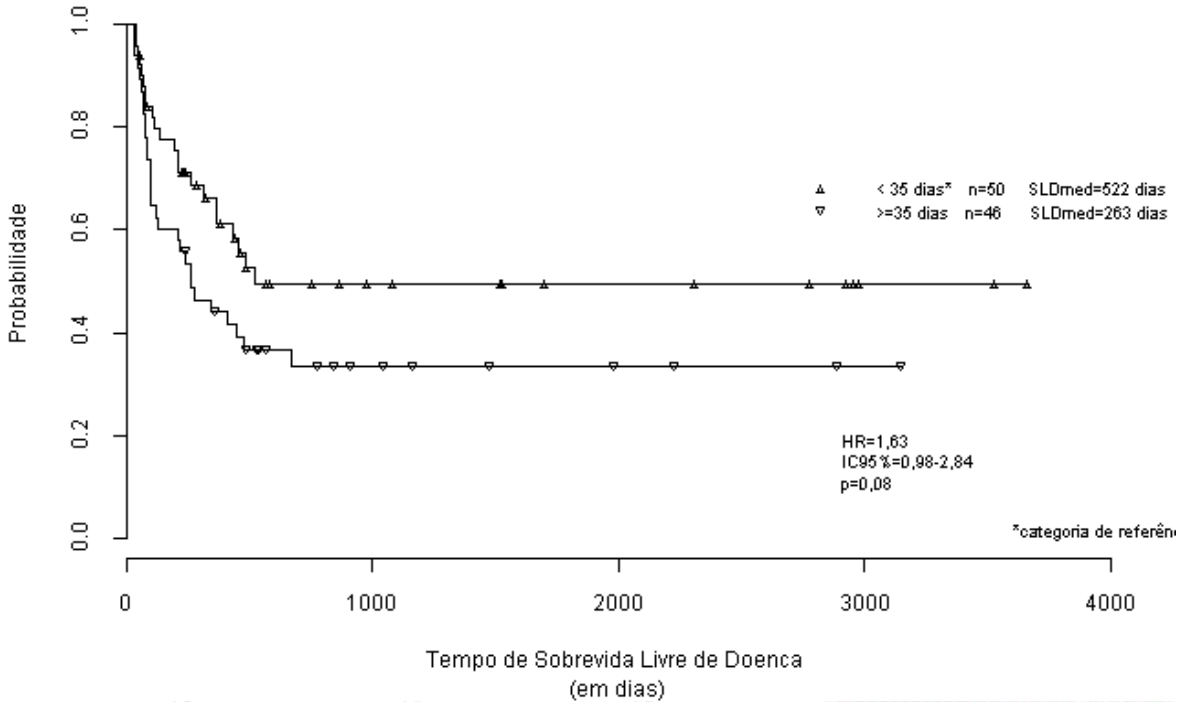


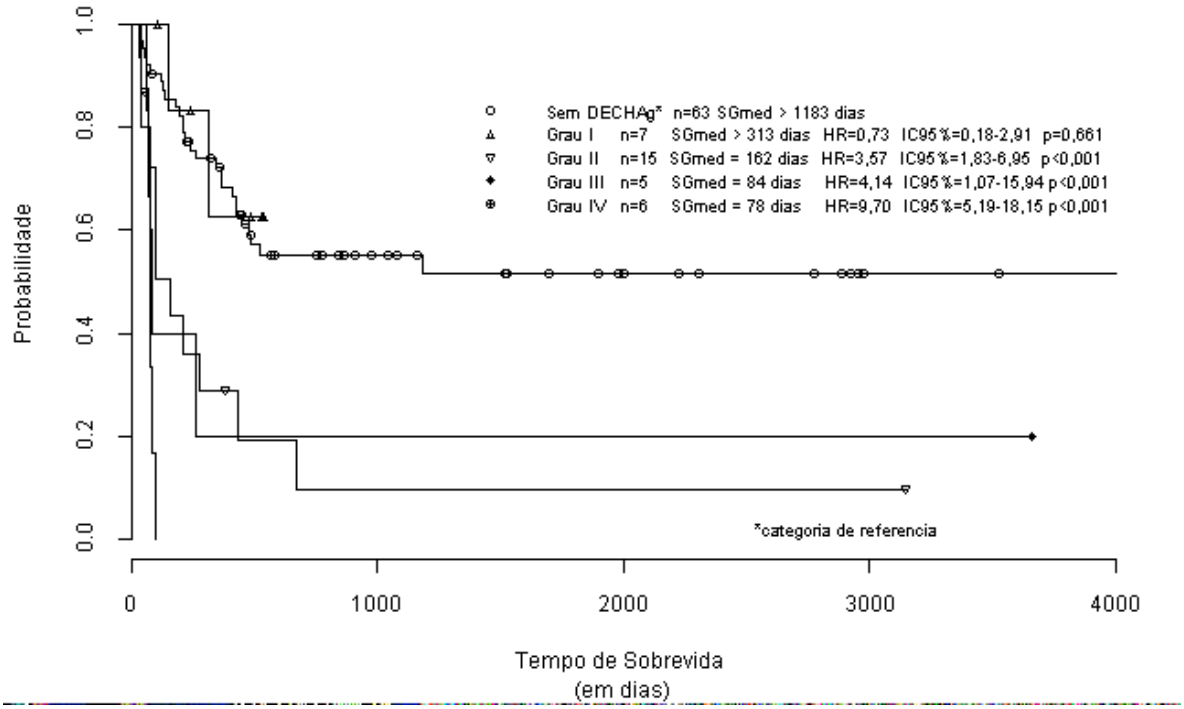
Figura 8 - Curva de Sobrevida Livre de Doença, em dias, de acordo com o tempo para recuperação de plaquetas a um nível de 20 x 10^3/mm^3



A ocorrência de DECH Aguda teve um forte impacto sobre as curvas de SG e SLD. O grupo que não desenvolveu a doença não havia alcançado a $SG_{mediana}$ aos 1183 dias enquanto o que apresentou a doença teve como $SG_{mediana}$ apenas 149 dias (HR=3,00; IC95%=1,71 - 5,26; p < 0,001). A $SLD_{mediana}$ dos que não apresentaram a doença não havia sido alcançada aos 522 dias e foi de 104 dias para os que a apresentaram (HR=2,83; IC95%=1,62-4,94; p <0,001). O efeito da DECH Aguda foi tão maior quanto maior sua gravidade (Figura 9). O grupo que não apresentou a doença, e que constitui a categoria de referência, não havia alcançado a $SG_{mediana}$ aos 1183 dias. Os que apresentaram a DECH Aguda de grau I não haviam alcançado a $SG_{mediana}$ aos 313 dias (HR=0,73; IC95%=0,18-2,91; p=0,661), no grau II a $SG_{mediana}$ foi de 162 dias (HR=3,57;IC95%=1,83-6,95; p<0,001), no grau III de 84 dias

(HR=4,14;IC95%=1,07-15,94;p<0,001) e no grau IV de 78 dias (HR=9,70; IC95%= 5,19-18,15; p < 0,001). A SLD de acordo com o grau da DECH se comportou de forma semelhante, exceto para os pacientes que desenvolveram o grau II da doença. Estes tiveram uma $SLD_{mediana}$ de 101 dias, significativamente menor que a $SG_{mediana}$ (p < 0,001).

Figura 9 - Curva de Sobrevida Global, em dias, de acordo com o grau de doença enxerto contra hospedeiro aguda



Quando avaliado pelo método de Kaplan-Meier, o grupo que desenvolveu a DECH Crônica teve uma $SG_{mediana}$ maior que 672 dias *versus* 149 dias no grupo que não a desenvolveu (teste *log-rank* p<001). Entretanto, o coeficiente atribuído ao efeito dessa variável no modelo de Cox estendido, que considera a variável DECH Crônica como tempo-

dependente, não foi estatisticamente significativo num nível de 95% de confiança. Para uma razão de *hazard* de 1,19, o intervalo de confiança foi de 0,539 a 2,63. Em relação à $SLD_{mediana}$ esta foi maior que 672 dias no grupo que desenvolveu a DECH Crônica e de 104 dias no grupo que não a desenvolveu.

Na Tabela 1I pode-se observar as razões de *hazard* brutas de todas as variáveis analisadas no modelo de Cox univariado, seus respectivos intervalos de 95% confiança e os valores de p para os coeficientes estimados.

Tabela 1I - Razões de *hazard* brutas para Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Doença (SLD) com respectivos intervalos de 95% de confiança (I.C.95%) e valores de p para os coeficientes estimados.

		Sobrevida Global			Sobrevida Livre de Doença		
Variáveis	**Categorias**	**Hazard Ratio**	**I.C. 95%**	**p-valor**	**Hazard Ratio**	**I.C. 95%**	**p - valor**
Sexo	Feminino	1,00*	-	-	1.00*	-	-
	Masculino	0,86	0,65-1,16	0,33	0,85	0,63-1,13	0,260
Faixa Etária	<= 20 anos	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	> 20 anos	1,10	0,74-1,64	0,64	1,09	0,73-1,63	0,670
Grau de Instrução	Analf/1º.Grau Inc.	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	1o. Grau	1,36	0,89-2,08	0,15	1,39	0,91-2,13	0,120
	2o. Grau	1,01	0,83-1,23	0,91	1,01	0,83-1,23	0,940
	Curso Universitário	0,90	0,73-1,09	0,28	0,89	0,72-1,08	0,240
Tamanho do baço	Não palpável	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	0 - 5cm	1,71	0,80-1,70	0,420	1,17	0,81-1,70	0,410
	> 5cm	1,21	0,99-1,47	0,057	1,24	1,02-1,50	0,034
Contagem de plaquetas		1,00*	-	-	1,00*	-	-
		0,87	0,66-1,16	0,360	0,86	0,64-1,14	0,300
Percentual de blastos	Ausentes	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Presentes	1,03	1,00-1,06	0,041	1,03	1,00-1,06	0,046
Compatibilidade de sexos	Sim	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Não	1,50	0,86-2,62	0,15	1,47	0,84-2,55	0,180
Doador do sexo masculino	Não	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Sim	1,03	0,59-1,79	0,93	1,00	0,58-1,74	0,990
Tempo do diagnóstico /TMO	<=1 ano	1,00*	-	-	1,00*	-	-

	> 1 ano	0,86	0,64-1,18	0,35	0,87	0,64-1,18	0,370
Fase da doença no TMO	CP1	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Outras fases	1,64	1,24-2,18	<0.001	1,72	1,29-2,28	<0,001
Regime de condicionamento	BuCy	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	CyTBI	1,25	0,86-1,83	0,24	1,28	0,88-1,87	0,200
	Outros	1,35	0,84-2,19	0,22	1,30	0,81-2,11	0,28
Profilaxia de DECH	MTX/CSA/Pred	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	MTX/CSA	1,12	0,78-1,63	0,533	1,19	0,82-1,72	0,360
	CSA/Pred	1,03	0,83-1,28	0,810	1,03	0,83-1,28	0,79
	Outros	1,51	1,21-1,87	<0,001	1,49	1,21-1,84	<0,001
Tempo de recup de plaq.	< 35 dias	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	>= 35 dias	1,30	0,99-1,72	0,06	1,28	0,97-1,69	0,084
DECH Aguda	Não	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Sim	3,19	1,86-5,45	<0,001	2,83	1,62-4,94	<0,001
Grau de DECH Aguda	0	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	I	0,73	0,18-2,91	0,660	0,84	0,41-1,73	0,640
	II	3,57	1,83-6,95	<0,001	1,59	1,17-2,16	0,003
	III	4,14	1,07-15,94	0,100	1,26	0,95-1,66	0,100
	IV	9,70	5,19-18,15	<0,001	1,42	1,16-1,74	<0,001
DECH Crônica	Não	1,00*	-	-	1,00*	-	-
	Sim	1,19	0,54-2,63	0,67	0,24	0,13-0,43	<0,001

* categoria de referência

O modelo de Cox multivariado que melhor se ajustou, após a avaliação da inclusão progressiva de variáveis e interações entre estas, comparando-se os modelos através da razão de verossimilhanças (Klein, 1997), foi o que incluiu a fase da doença ao transplante, o percentual de blastos na 1ª. consulta ao CEMO, o tempo para recuperação de plaquetas a um nível de 20 x $10^3/mm^3$ e o grau de DECH Aguda. A Tabela 3 mostra os coeficientes estimados e respectivos intervalos de 95% de confiança para este modelo:

Tabela 3 - Coeficientes estimados, erros-padrão , intervalos de 95% de confiança e valores de p para os coeficientes estimados no modelo de Cox multivariado

VARIÁVEL	Razão de *Hazards*	IC95%	p - valor
fase da doença ao TMO	2,567	1,428-4,615	0,002
blastos na primeira consulta	0,997	0,982-1,013	0,730
tempo para recuperação de plaquetas	0,158	0,054-0,465	<0,001
DECH aguda - grau 1	0,836	0,188-3,709	0,810
DECH aguda - grau 2	3,354	1,680-6,697	<0,001
DECH aguda - grau 3	4,691	1,384-15,899	0,013
DECH aguda - grau 4	3,022	1,357-6,731	0,007

DISCUSSÃO

Os estudos de coorte retrospectivos estão sujeitos a determinados erros sistemáticos que devem-se ter em mente quando da análise de seus resultados. Um deles, a perda do seguimento, pode levar ao chamado viés de seleção (Greenland, 1994). Felizmente, este estudo contou com 100% de seguimento da coorte inicial não tendo, portanto, o problema da seleção interferindo na validade das inferências.

Outro problema bastante típico desses estudos, é o da classificação de casos. Aqui isto se dá em relação à classificação da fase da doença em que se encontravam na época do

transplante. São diversos os critérios necessários para esta classificação mas como a fonte de informações utilizada - o prontuário médico - não contém estes critérios discriminados, há que se "confiar" na classificação dos casos sem que se possa revê-la. Kantarjian (1988) discutindo alguns resultados encontrados por McGlave (1987) enfatizou a necessidade do rigor na classificação das fases da doença ao TMO. Assim é que dos 76 casos classificados como em fase crônica quando transplantados, 14 tinham um baço palpável, de um tamanho maior que a média encontrada (3,9cm) e em 50% destes o baço tinha um tamanho igual ou maior que 10cm. Embora isso não interfira na direção da associação encontrada entre a fase da doença ao trasnplante e os desfechos estudados, é possível que esta possa estar subestimada pela inclusão de casos de pior prognóstico (fase acelerada ou crise blástica) entre aqueles que teriam um melhor prognóstico (fase crônica).

Diferentemente dos dados descritos pelo IBMTR em que 90% dos transplantes ocorreram até três anos após o diagnóstico da LMC, sendo que 75% dentro de um ano, dos transplantes realizados no CEMO 90% ocorreram 4,3 anos após o diagnóstico e apenas 25% foram transplantados no 1o. ano. Enquanto na Nova Zelândia a mediana encontrada foi de 6,8 meses e na Alemanha de 15,4 meses, na população estudada ela foi de 24 meses. Este achado pode ter diversas interpretações. A que nos parece mais plausível é que, no Brasil, ainda não há uma conduta padronizada em relação ao encaminhamento dos portadores de LMC para o transplante de medula óssea. Muitas vezes esse encaminhamento só se dá quando a doença dá os primeiros sinais de evolução e resistência à quimioterapia. Ainda assim, a proporção de pacientes transplantados em fase crônica foi de 73% o que indica, de certa forma, o uso apropriado do TMO (Silberman, 1994).

Embora tenha sido observada uma associação entre o tipo de profilaxia de DECH e a $SG_{mediana}$ e a $SLD_{mediana}$ este achado não deve ser valorizado uma vez que a profilaxia de DECH com droga única é feita apenas nos pacientes que se encontram em fase acelerada (FA) ou em crise blástica (CB). Esta variável e, portanto, redundante com a fase da doença ao TMO (Harrell, 1996).

Não foi encontrada associação do tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante com os desfechos observados, embora esta associaçõ aseja um achado quase unânime na literatura (Sokal et al., 1985; Clift e Storb, 1996; Clift et al., 1993; Gratwohl et al., 1996).

A incidência de recaída encontrada, de cerca de 11,5%, foi bastante inferior à relatada por outros autores que encontraram cerca de 35,0% (Horowitz et al., 1996).

A incidência de DECH aguda, responsável por grande parte da morbidade relacionada ao transplante, foi de cerca de 36%, acima , portanto, daquela encontrada por Gratwohl et al. (1995) embora os esquemas profiláticos utilizados tenham sido os mesmos relatados por aqueles autores. Pode-se pensar que este achado se deva à dificuldade no diagnóstico diferencial entre a DECH aguda de grau I e os sinais de toxicidade medicamentosa ou mesmo à "pega" do enxerto que muitas vezes ocasiona um *rash* cutâneo facilmente confundível com a DECH aguda de pele.

Em relação à sobrevida global (SG) e à sobrevida livre de doença analisadas de acordo com a fase da doença ao transplante, encontrou-se uma sobrevida equivalente à relatada em outros estudos (Silberman, 1994).

Quanto à escolha do modelo final, esta pode ser sempre questionada pois é arbitrária. O objeto desse estudo – a sobrevida dos pacientes transplantados para tratamento de LMC – envolve uma infinidade de variáveis e de interações entre elas. Com o número crescente de técnicas de modelagem e de recursos computacionais cada vez mais sofisticados é oportuno lembrar que: “porque modelos desse tipo podem proporcionar uma sensação de veracidade não justificada, é importante reconhece-los como eles são: imitações da realidade que representam, na melhor das hipóteses, realizações individuais de processos complexos onde as estocasticidade, contingência e não linearidade, subjazem uma diversidade de desfechos possíveis. (...) O problema se torna um dos problemas centrais em ciência: determinar o que é sinal e o que é ruído pelo entendimento de que detalhe ao nível de unidades individuais é essencial para o entendimento de regularidades mais macroscópicas.” (Levin, 1997) Parece-nos que os modelos que pretendem representar e predizer a evolução dos TMO deverão necessariamente incorporar aspectos só mais recentemente explorados para serem uma aproximação mais efetiva da realidade. Estes aspectos são principalmente os relativos às

técnicas de biologia molecular que possibilitam justamente um maior conhecimento de detalhes ao nível individual (Lin,F. e Cross, N., 1995) que podem contribuir para a compreensão dos fatores que de fato importam na evolução dos transplantes de medula óssea para o tratamento da leucemia mielóide crônica (Faderl et al., 1999).

CONCLUSÃO

A experiência do CEMO/INCA é bastante semelhante à dos demais centros que realizam transplante de medula óssea alogeneico para tratamento de leucemia mielóide crônica tanto no que toca à morbidade quanto à mortalidade pós-transplante. Como, mesmo com a evolução das técnicas de imunossupressão a DECH aguda continua sendo um

importante fator de mortalidade, considera-se que a indicação de transplante deva ser discutida apenas com o grupo de pacientes de melhor prognóstico que é o que se encontra na fase crônica da doença e possui doador HLA-idêntico. Os demais grupos devem ser considerados ainda como candidatos aos ensaios clínicos randomizados que oferecem o transplante como uma alternativa a ser comparada protocolos experimentais.

REFERÊNCIAS

CLIFT, R.A., APPELBAUM, F.R., THOMAS, E.D., Treatment of Chronic Myeloid Leukemia by Marrow Transplantation. Blood,1993;82(7):1954-1956.

Clift, R.A., Storb, R., Marrow Transplantation for CML: the Seattle Experience. Bone Marrow Transplantation,1996;17(Suppl.3):S1-S3.

Cox, D.R., Regression Models and Life-Tables (with discussion), Journal of the Royal Statistical Society 1972;34:187-220.

Faderl, S. Talpaz, M., Kantarjian, H.M., Estrov, Z., Should Polymerase Chain Reaction Analysis ti Dtect Minimal Residual Disease in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia Be Used in Clinical Decision Making? Blood, 93 (9): 2755-2759, 1999

Fefer, A., Cheever, M. A., Thomas, E.D., Boyd, C., Ramberg, R., Glucksberg, H., Buckner, D., Storb, R., Disappearance of Ph^1- positive Cells in Four Patients with Chronic Granulocytic Leukemia after Chemotherapy, Irradiation and Marrow Transplantation from na Identeical Twin, N.Engl.J.Med, 1979; 300(7): 333-337.

Gale R.P., Hehlmann, R., Zhang, M-J., Hasford, J., Goldman, J.M., Heimpel, H., Hochlaus, A., Klein, J.P., Kolb, H.J., McGlave, P.B., Passweg, J.R., Rowlings, P.A., Sobocinski, K.A., Horowitz, M.M., and the German CML Study Group: Survival with Bone Marrow Transplantation versus Hidroxyureia or Intereferon for Chronic Myelogenous Leukemia. Blood, 91:1810, 1998.

Gratwohl, A., Hermans, J., Goldman, J.M., et al, for the chronic leukaemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT. Risk Assessment for Patients with Chronic Myeloid Leukaemia Before Allogeneic Blood or Marrow Transplantation, The Lancet 1998; 352: 1087-1092

Harrell Jr, F.E., Predicting Outcomes: Applied Survival Analysis and Logistic Regression, Division of Biostatistics and Epidemiology, Dept. of Health Evaluation Sciences, School of Medicine, University of Virginia, 1996

Horowitz,M.M., Rowlings, P.A., Passweg, J.R., Allogeneic Bone Marrow Transplantation for CML: a Report from the Interational Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation, 1996;17(Suppl.3):S5-S6

Kantarjian,H.M.,Talpaz,M.,J.Clin., Definition of Accelerated Phase of Chronic Myelogenous Leukemia , J. Clin. Oncol.,1988;6:180-181.

Kaplan, E.L., Meier, P., Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 1958; 53:457-481.

Klein, J.P., Moeschberger, M.L., Survival Analysis - Techniques for Censored and Truncated Data, Springer, N.Y., 1997
Kleinbaum,D.G. Survival Analysis - A self-learning text, Springer-Verlag, NY, 1996

Levin, S.A., Grenfell, B., Hastings, A., Perelson, A.S., Mathematical and Computational Challenges in Population Biology and Ecosystems Science, Science 275: 334-343, 1997

Lichtin, A.E., Woolf, S.H., Silver, R.T., Hehlmann, R, Chronic Myeloid Leukemia - ASH Practice Guideline and Beyond *in* Hematology 1998 American Society of Hematology Education Program Book, Florida, 1998.

Lo, F. Cross, N.C.P., Molecular Methods for Monitoring Malignant Disease After Bone Marrow Transplantation, Current Opinion in Hematology, 2: 460-467, 1995

McGlave, P., Arthur, D., Haake, R. et al., Therapy of Chronic Lyelogenous Leukemia with Allogeneic Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 5: 1033-1040, 1987

Silberman, G., Grosse, M.G., Peterson, E.A., Weston, R.C., Horowitz, M.M., Appelbaum, F.R., Cheson, B.D., Availability and Appropriateness of Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in 10 Countries, The N. Engl. J. Med., 1994;331(16):1063-1067.

Sokal, J.E., Baccarani, M., Tura, S., Fiacchini, M., Cervantes, F., Rozman, C., Gomez, G. A., Galton, D.ªG., Canellos, G.P., Braun, T.J., Clarkson, B.D., Carbonell, F., Heimpel, H., Extra, J.M., Fiere, D., Nissen, N.I., Robertson, J.E., Cox, E.B. Prognostic Discrimination Among Younger Patients with Chronic Granulocytic Leukemia: Relevance to Bone Marrow Transplantation, Blood,1985;66(6):1352-1357.

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Bone Marrow Transplantation (first of two parts) New England Journal of Medicine, 1975; 292: 832-843.

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Bone Marrow Transplantation (second of two parts) New England Journal of Medicine, 1975; 292: 832-843.

van Rhee, F., Szydlo, R.M., Hermans, J., Devergie, A., Frassoni, F., Arcese, W., de Witte, T., Kolb, H.J., Niederwiser, D., Jacobsen, N., Gahrton, G., Bandini, G., Carreras, E., Bacigalupo, A., Michallet, M., Ruutu, T., Reiffers, J., Goldman, J.M., Apperley, J. and Gratwohl, A., for the Chronic Myeloid Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Long-term results after allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia in chronic phase: a report from the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation, 1997; 29: 553-560.

ANEXO A – Banco de Dados

ID	SEXO	DATNASC	DATDGN	FASE	FASEGR	REGCOND	PROFIL	DATTMO	STATREL	DATREL	STATUS	DATCENS	CAUSOB	PLAQ.	PLAQ >20
1	2	04/07/58	10/15/85	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	11/08/88	0	N/A	0	06/30/98		187.5	11/17/88
2	2	01/27/48	03/01/85	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	06/19/86	0	N/A	1	07/28/86	30	unk	0
3	1	12/25/63	9/26/85	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	05/04/87	0	N/A	1	07/11/88	60	144.0	05/31/87
4	2	03/26/81	01/07/86	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	09/05/86	0	N/A	1	11/13/86	30	1398.0	0
5	2	09/11/71	1/14/83	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	11/12/86	0	N/A	1	09/14/88	30	991.0	02/03/87
6	1	01/09/64	4/16/86	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	03/18/87	0	N/A	1	06/24/87	34	392.0	0
7	2	02/02/76	11/15/86	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	06/29/87	1	N/A	0	06/30/98		unk	07/31/87
8	1	03/05/5	03/11/	2	Other	CyTBIV	MTX/CSA	01/14/8	0	N/A	1	03/04/88	32	246.0	02/28/8

		7	85		phases	P		7							7
9	1	03/15/53	12/28/83	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	10/12/88	0	N/A	1	06/30/89	30	349.5	11/25/88
10	1	04/14/64	3/15/87	2	Other phases	CyTBIVP	MTX/CSA	01/28/88	0	N/A	1	04/02/88	30	324.0	02/28/88
11	2	03/17/70	12/05/87	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	06/30/88	0	N/A	0	06/30/98		171.0	07/30/88
12	1	04/23/56	11/17/87	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	06/08/90	0	N/A	0	06/30/98		209.0	06/25/89
13	1	08/20/53	4/15/88	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	11/23/89	0	N/A	0	06/30/98		469.0	12/31/89
14	1	05/30/57	10/05/87	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA	05/12/89	0	N/A	1	04/24/90	102	208	06/29/89
15	1	07/16/49	2/15/89	2	Other phases	BuCy	CSA/Pred	07/24/89	0	N/A	1	10/20/90	80	unk	10/15/89
16	2	05/15/45	4/17/89	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	06/20/90	0	N/A	1	03/28/91	50	unk	07/28/90
17	2	10/24/5	07/07/	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	05/16/9	0	N/A	0	06/30/98		1068.	06/05/9

		9	88					0						0	0
18	2	11/24/58	6/15/85	2	Other phases	BuCy	CSA	11/13/91	1	8/5/92	1	05/16/92	70	304.0	12/09/91
19	2	10/24/76	8/13/89	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	07/06/90	0	N/A	0	06/30/98		634.0	07/24/90
20	1	12/08/71	10/17/89	3	Other phases	BuCy	MTX	08/23/90	0	N/A	1	11/10/90	30	386.8	11/08/90
21	1	03/29/50	07/05/89	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	04/23/93	1	10/11/94	0	06/30/98		478.0	05/21/93
22	1	10/30/51	09/03/86	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA	08/10/90	0	N/A	0	06/30/98		351.0	12/13/90
23	1	08/02/62	04/04/90	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	06/05/95	0	N/A	1	09/22/96	900	120.0	08/18/95
24	1	02/28/59	5/15/89	2	Other phases	BuCy	CSA/Pred	07/26/91	1	10/26/92	1	10/21/94	70	186.0	08/13/91
25	2	06/30/52	02/04/86	3	Other phases	BuCy	CSA	09/20/90	0	N/A	1	12/29/90	34	101.0	12/02/90
26	1	02/26/6	6/20/8	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	11/01/9	0	N/A	1	09/10/91	102	813.0	11/24/9

		1	7					0							0
27	2	07/09/61	4/28/89	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	11/27/90	0	N/A	0	06/30/98		440.0	12/20/90
28	2	01/27/63	08/10/88	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	12/12/90	0	N/A	1	04/19/91	34	355.0	02/05/91
29	1	04/27/61	7/15/89	2	Other phases	BuCy	CSA/Pred	10/03/91	1	1/21/90	1	12/03/92	70	58.0	10/21/91
30	1	11/27/64	7/15/88	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	07/03/91	0	N/A	1	09/25/91	30	291.0	0
31	2	03/27/49	11/05/89	3	Other phases	BuCy	CSA/Pred	08/22/91	0	N/A	1	03/23/92	50	279.0	09/24/91
32	2	05/24/57	09/09/89	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	09/13/91	0	N/A	1	03/31/92	102	358.0	10/05/91
33	1	07/02/53	1/18/91	2	Other phases	BuCy	CSA/Pred	10/21/91	0	N/A	1	02/18/92	60	99.0	00/00/00
34	1	06/28/58	6/15/89	3	Other phases	BuCy	CSA/Pred	01/10/92	0	N/A	1	04/02/92	60	250.0	0
35	1	11/01/7	10/21/	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	03/10/9	0	N/A	0	06/30/98		596.0	04/01/9

		8	89					2							2
36	1	01/27/76	07/09/91	2	Other phases	BuCy	CSA	04/16/92	1	8/13/92	1	09/12/92	70	154.0	05/14/92
37	2	08/12/70	08/07/89	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	06/03/92	0	N/A	0	06/30/98		> 106	10/25/92
38	1	06/15/4	08/03/	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	08/21/92	0	N/A	1	10/30/92	30	75.0	10/19/92
39	1	06/30/55	11/18/88	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	01/13/93	1	1/27/97	0	06/30/98		603.0	02/22/93
40	2	08/03/63	3/25/92	1	CP1	BuCy	MTX/CSA	02/04/93	0	N/A	0	06/30/98		497.0	03/07/93
41	1	12/19/47	11/02/88	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA	04/07/93	0	N/A	1	05/31/93	50	723.0	0
42	1	02/23/44	09/10/92	1	CP1	BuCy	CSA/Pred	05/03/93	0	N/A	1	08/12/93	101	97.0	06/14/93
43	1	05/07/58	3/19/90	3	Other phases	BuCy	CSA	07/30/93	1	10/13/93	1	01/08/94	70	913.0	09/30/93
44	2	05/04/7	12/08/	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pr	01/13/9	0	N/A	1	08/17/94	80	906.0	03/03/9

*datas em formato mm/dd/yy

		2	72				ed	4						*	4
45	2	02/11/68	3/17/93	2	Other phases	BuCy	CSA	03/17/94	0	N/A	1	05/19/94	50	93.0	0
46	1	11/23/46	11/05/92	1	CP1	BuCy	MTX/CSA	11/11/93	0	N/A	0	06/30/98		114.0	12/06/93
47	1	03/27/69	8/20/93	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/04/95	0	N/A	0	06/30/98		658.0	07/07/95
48	1	07/09/56	07/12/93	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/09/94	0	N/A	0	06/30/98		524.0	05/31/94
49	2	09/14/50	1/20/91	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/05/94	0	N/A	0	06/30/98		200.0	05/24/94
50	2	03/11/46	12/12/92	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	07/24/95	0	N/A	0	06/30/98		443.0	08/18/95
51	2	05/04/47	11/01/93	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	11/12/96	0	N/A	0	06/30/98		403.0	01/05/97
52	2	03/13/47	12/23/92	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	06/08/95	0	N/A	1	08/18/95	123	907.0	07/04/95
53	1	10/18/5	05/05/	2	Other	BuCy	MTX/CSA/Pr	08/31/9	0	N/A	0	06/30/98		960.0	10/06/9

		3	94		phases		ed	5							5
54	2	10/25/83	04/03/95	1	CP1	CyTBI	MTX/CSA/Pred	10/11/96	0	N/A	1	11/11/96	82	818.0	0
55	1	09/26/75	02/07/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	01/11/96	0	N/A	0	06/30/98		279.0	04/26/96
56	1	04/24/58	04/05/95	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	04/04/96	0	N/A	1	10/31/96	60	296.0	05/17/96
57	1	08/30/65	11/04/94	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	07/10/95	0	N/A	1	08/11/95	20	672.0	0
58	2	06/19/86	07/11/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	02/22/96	0	N/A	0	06/30/98		114.0	03/15/96
59	1	02/22/55	20/07/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	08/10/97	0	NA	1	02/24/98	60	716.0	10/27/97
60	2	03/27/67	06/19/93	1	CP1	BuCy	**MTX/CSA**	10/30/95	0	N/A	0	06/30/98		363.0	11/28/95
61	2	08/02/52	27/04/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	20/08/97	0	N/A	0	06/30/98		158.0	09/15/97
62	1	06/21/7	8/15/9	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pr	12/19/9	0	N/A	1	03/07/97	31	209.0	0

		3	5				ed	6							
63	1	10/31/47	1/23/93	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	09/12/96	0	N/A	1	10/22/96	20	262.0	0
64	2	08/05/72	12/12/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	06/13/96	0	N/A	0	06/30/98		370.0	06/29/96
65	1	10/21/63	05/09/90	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	03/12/96	0	N/A	0	06/30/98		307.0	04/06/96
66	1	02/15/53	5/15/92	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/23/96	0	N/A	0	06/30/98		260.0	06/12/96
67	1	10/31/60	05/09/93	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	04/30/96	0	N/A	1	10/04/97	60	508.0	05/27/96
68	2	10/29/70	2/15/94	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/14/96	0	N/A	1	07/01/96	40	2000.0	0
69	1	01/19/61	3/15/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	11/26/96	0	N/A	0	06/30/98		529.0	12/16/96
70	2	09/21/88	10/05/95	2	Other phases	BuCy	**MTX/CSA**	09/24/96	0	N/A	1	12/09/96	31	132.0	10/29/96
71	1	12/04/4	12/27/	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pr	03/25/9	0	N/A	0	06/30/98		280.0	04/14/9

		3	95				ed	7							7
72	1	06/18/56	01/11/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	22/04/97	0	N/A	1	03/24/98		556.0	05/16/97
73	1	04/09/44	01/01/93	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	10/04/97	1	12/6/97	0	06/30/98		1228.0	05/07/97
74	1	03/29/55	4/14/93	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	03/06/97	0	N/A	0	06/30/98		100.0	05/23/97
75	1	04/02/58	1/26/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	11/21/96	0	N/A	1	03/24/98		1242.0	12/12/96
76	1	03/26/51	06/03/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA	01/16/97	0	N/A	0	06/30/98		792.0	02/06/97
77	2	02/05/57	07/01/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	08/04/98	0	N/A	0	06/30/98		238.0	04/28/98
78	1	09/22/62	5/22/92	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	01/23/97	1	3/20/97	1	03/24/98		244.0	02/23/97
79	2	05/28/82	03/05/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	01/21/97	0	N/A	0	06/30/98		407.0	02/28/97
80	2	02/27/7	7/15/9	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pr	03/18/9	0	N/A	1	03/24/98		824.0	04/19/9

		3	4				ed	7							7
81	2	11/04/53	9/15/95	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	03/04/97	0	N/A	0	06/30/98		738.0	03/25/97
82	1	05/02/56	01/08/94	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	17/04/97	0	N/A	0	06/30/98		352.0	05/22/97
83	1	12/03/51	14/08/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/11/97	0	N/A	0	06/30/98		190.0	11/24/97
84	1	07/12/48	01/12/94	2	Other phases	BuCy	MTX/CSA/Pred	09/07/97	0	N/A	0	06/30/98		803.0	08/14/97
85	1	04/12/61	19/09/97	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	04/06/97	0	N/A	1	03/24/98		359.0	07/01/97
86	1	07/20/75	01/09/94	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	04/06/97	0	N/A	1	03/24/98		227.0	07/09/97
87	1	12/28/77	01/05/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	18/06/97	0	N/A	0	06/30/98		264.0	06/30/97
88	1	03/31/71	05/12/95	3	Other phases	BuCy	CSA	16/10/97	1	12/2/97	1	12/29/97	70	340.0	0
89	2	10/21/6	13/08/	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pr	19/11/9	0	N/A	0	06/30/98		885.0	12/19/9

		4	96				ed	7							7
90	2	08/11/63	03/05/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	12/11/97	0	N/A	0	06/30/98		296.0	12/01/97
91	2	04/03/70	06/13/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	03/18/98	0	N/A	1	06/30/98	ins.resp	990.0	0
92	2			1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	03/18/98	0	N/A	0	06/30/98	0	168.0	04/11/98
93	2	02/11/72	03/18/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/07/98	0	N/A	0	06/30/98	0	307.0	0
94	1		09/10/96	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	05/13/98	0	N/A	0	06/30/98	0	332.0	
95	1	05/27/78	01/01/97	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	06/25/97	0	N/A	0	07/27/97	22	540.0	0
96	1	03/18/62	02/06/95	1	CP1	BuCy	MTX/CSA/Pred	07/23/97	0	N/A	0	06/30/98	21	1065.0	08/11/97

ID	**DEA**	**DATDE**	**GRDE**	**DE**	**DATDE**	**CAUSOB**	**SEXMA**	**MALE**	**INSTR**	**Instruçã**	**BA**	**Spl(cm**	**Liv(c**	**FIG**	**%Bl.**

	G	AG	AG	CR	CR		TCH	DON	UC	o	ÇO	)	m)	.	
1	0	0	0	0	0	GVHD & IPN	0	0	2	1o.G	1	6	3	1	0
2	1	07/17/86	III	0	0	GVHD & IPN	1	1	4	Superior	1	1	2	1	0
3	1	09/06/87	II	1	01/27/88	IPN	1	0	3	2o. G	1	1	0	0	11
4	1	09/29/86	IV	0	0	Intersticial Pneumonia	1	1	1	Estudante	1	6	3.5	1	0
5	1	12/04/86	II	1	02/01/88	Chronic GVHD + Pneumon.	1	1	1	1o. G Inc	1	2	0	0	2
6	1	09/04/87	II	0	0	Fun. Inf.	0	1	3	2o. G	1	1.5	1	1	3
7	0	0	0	0	0	Chronic GVHD	0	0	1	1o. G Inc	1	15	2	1	2
8	0	0	0	1	10/19/87		1	0	3	2o. G	1	1	0	0	0
9	1	11/02/88	III	1	06/17/89	IPN	1	0	3	2o. G	1	3	1	1	0
10	0	00/00/00	0	0	0		0	1	2	1o. G	1	10	7	1	9
11	1	12/07/88	III	0	0	IPN	0	0	1	1o. G Inc	0	0	2	1	0
12	0	00/00/00	0	0	0		0	1	3	2o. G	1	4	0	0	0
13	1	12/13/89	II	1	03/12/90	Hemorrhage	0	1	3	2o. G	1	3	0	0	1
14	0	0	0	0	0	Organ fail	0	1	3	2o. G	0	0	0	0	0

15	0	0	0	0	0		0	1	na	missing	unk	unk	unk	unk	unk
16	1	07/04/90	II	0	0		0	0	3	2o. G	unk	unk	unk	unk	unk
17	0	0	0	1	06/25/91		0	0	3	2o. G	0	0	0	0	0
18	0	0	0	0	0	ARF / GVHD	1	1	3	2o. G	1	18	0	0	1
19	0	0	0	1	06/13/91		1	1	1	1o. G Inc	0	0	0	0	0
20	1	09/13/90	IV	0	0		1	0	2	1o. G	1	7	4	1	0
21	0	0	0	1	03/13/95	IPN Resp. failure	1	1	4	Superior	1	8	4	1	2
22	0	0	0	0	0	SEPSIS FUNGUS	0	1	4	Superior	0	0	0	0	0
23	0	0	0	1	02/27/96	Hemorrhage (cerebral)	0	1	2	1o. G	1	11	4	1	0
24	0	00/00/00	0	0	0		0	1	3	2o. G	0	0	0	0	0
25	1	10/07/90	II	0	0	SEPSIS (FUNGOS)	1	1	3	2o. G	1	20	0	0	63
26	1	11/17/90	I	1	06/02/91	Resp. failure	1	1	4	Superior	1	4	2	1	0
27	0	0	0	1	06/05/91	PRIM. DISEASE	1	1	3	2o. G	1	9	0	0	1
28	0	0	0	1	03/19/91	GVHD FMD	1	1	4	Superior	0	0	0	0	1
29	0	00/00/00	0	0	0	HVS Hemorrhage	0	1	3	2o. G	1	6	0	0	3
30	1	08/22/91	III	0	0	PRIM. DISEASE	0	1	3	Sup. Inc	1	2	0	0	0
31	0	00/00/00	0	1	12/02/92	Hemorrhage C-	1	1	2	1o.G	1	3	0	0	0

						GVHD									
32	0	00/00/00	0	0	0	PRIM. DISEASE	0	0	3	2o. G	0	0	0	0	0
33	0	0	0	1	01/16/92	GVHD resp. failure	0	1	3	2o. G	1	8	0	0	0
34	1	05/03/92	IV	0	0		1	0	1	1o. G Inc	1	6	0	0	3
35	0	0	0	0	0	PRIM. DISEASE	0	1	1	Estudante	0	0	0	0	0
36	1	05/20/92	I	0	0		0	1	2	2o. G Inc	1	7	0	0	0
37	0	0	0	1	03/24/94	ARDS IPN	0	0	1	1o. G Inc	1	15	15	1	2
38	1	12/09/92	II	0	0		0	1	4	Superior	0	0	0	0	0
39	0	0	0	1	02/08/95		1	0	3	2o. G	1	6	1	1	0
40	0	0	0	1	0	GVHD SEPSIS	1	1	3	2o. G	1	3	0	0	0
41	0	0	0	0	0		0	1	4	Superior	1	4	2	1	1
42	1	05/25/93	II	0	0	Hemorrhage	1	0	4	Superior	1	1	0	0	0
43	1	09/03/93	II	0	0	PRIM. DISEASE	1	0	3	2o. G	1	1	0	0	0
44	0	0	0	0	0		1	1	3	Sup. Inc	1	8	0	0	5
45	1	12/04/94	IV	0	0	MOF Infection	1	1	3	2o. G	1	10	2.5	1	0
46	0	0	0	1	06/10/94	GVHD	0	1	4	Superior	0	0	0	0	0
47	0	0	0	1	11/12/95		1	0	4	Superior	1	1	0	0	0
48	0	0	0	1	12/28/94		0	1	2	1o. G	0	0	0	0	0

49	0	0	0	1	12/26/94		1	1	4	Superior	0	0	0	0	0
50	0	0	0	1	12/15/95	Car accident	1	1	1	1o. G Inc	1	1	0	0	1
51	0	0	0	1	05/08/97	HUS SEPSIS	1	0	1	1o. G Inc	1	1	0	0	2
52	1	08/04/95	II	0	0	Infection	1	1	1	1o. G Inc	0	0	0	0	0
53	0	0	0	1	02/16/96		1	0	1	1o. G Inc	1	15	2	1	0
54	1	10/30/96	II	0	0		1	1	1	1o. G Inc	0	0	0	0	0
55	0	0	0	1	04/19/96		1	0	2	1o. G	1	4.5	1	1	0
56	1	05/30/96	II	1	07/20/96		1	0	2	1o. G	1	14	0	0	3
57	0	0	0	0	0		0	1	3	2o. G	1	1	1	1	0
58	0	0	0	1	05/09/96		1	1	1	1o. G Inc	0	0	0	0	0
59	0	0	0	1	01/22/98	C-GVHD SEPSIS	0	1	3	2o. G	1	15	0	0	9
60	0	0	0	1	06/26/96	C-GVHD B. Obliterans	0	0	4	Superior	1	1	0	0	0
61	0	0	0	1	01/23/98	ARDS	1	1	2	1o. G	0	0	2	1	0
62	1	09/01/97	IV	0	0		1	0	3	2o. G	0	0	0	0	0
63	1	10/07/96	II	0	0		0	1	1	1o. G Inc	1	10	0	0	2
64	0	0	0	1	09/25/96	Infection	0	0	4	Superior	0	0	0	0	0
65	0	00/00/00	0	1	11/11/96	GVHD ARDS	1	0	3	2o. G	1	1	unk	unk	1

						CMV									
66	0	0	0	1	10/22/96	VOD	0	1	1	1o. G Inc	0	0	0	0	0
67	0	0	0	1	12/07/96		1	0	1	1o. G Inc	1	1	0	0	0
68	0	0	0	0	0		0	0	4	Superior	0	0	0	0	0
69	0	0	0	1	03/20/97	MOF CMV IPN	0	1	3	2o. G	1	3	1.5	1	0
70	1	11/05/96	III	1	11/14/96		0	0	1	1o. G Inc	1	2	1	1	0
71	0	0	0	1	08/21/97		1	0	4	Superior	1	1	0	0	0
72	0	0	0	1	09/16/97		1	0	1	1o. G Inc	1	1	0	0	3
73	0	0	0	1	06/08/97		0	1	3	2o. G	1	1	0	0	3
74	0	0	0	0	0		0	1	4	Superior	1	2	1	1	3
75	1	0	0	1	01/21/97		1	0	3	2o. G	1	10	1	1	0
76	1	04/14/97	I	1	07/30/97		0	1	4	Superior	1	1	0	0	0
77	0	0	0	0	0		1	0	3	2o. G	0	0	0	0	0
78	0	0	0	0	0		1	0	2	2o G Inc	1	21	1	1	4
79	1	02/16/97	I	0	0		0	0	1	1o. G Inc	1	6	1	1	1
80	1	04/29/97	II	1	08/13/97		0	0	1	1o. G Inc	1	15	0	0	5
81	1	04/17/97	I	1	09/01/97		0	0	3	2o. G	1	4	1	1	13
82	0	0	0	1	09/18/97		0	1	3	2o. G	1	1	0	0	0

83	1	12/16/97	I	1	05/05/98		0	1	4	Superior	0	0	0	0	0
84	0	0	0	0	0	22	0	1	3	2o. G	0	0	0	0	0
85	0	0	0	1	10/23/97		0	1	2	1o. G	0	0	0	0	0
86	0	0	0	1	09/15/97	21	0	1	2	1o. G	0	0	0	0	0
87	1	08/20/97	II	1	11/09/97		0	1	3	2o. G	1	1	1	1	0
88	0	0	0	0	0	60	1	0	2	1o. G	1	3	2	1	3
89	0	0	0	1	04/02/98	70	1	1	3	2o. G	0	0	0	0	0
90	0	0	0	1	01/30/98		1	1	2	1o. G	0	0	0	0	0
91	1	04/13/98	IV	0	0		1	0	2	2o. G Inc	1	2	1	1	7
92	1	04/13/98	I	0	0		1	0	3	2o. G	1	4.5	2	1	0
93	1	05/24/98	II	0	0		0	1	1	1o. G Inc	0	0	1	1	2
94	0	0	0	0	0		0	0	2	1o. G	0	0	0	0	0
95	0	0	0	0	0		1	0	3	2o. G	1	10	2	2	6
96	0	0	0	0	0		1	0	2	1o. G	1	3	0	0	3

ANEXO B – Análise dos Dados: alguns aspectos

O banco de dados analisado continha as seguintes variáveis:

"ID" - variável identificadora

"SEXO" – sexo do paciente

"IDADE" - idade do paciente (em anos)

"FASE" - fase da doença em que o TMO ocorreu, 3 categorias

"FASEGR" - fase da doença em que o TMO ocorreu agrupada em 2 categorias

"REGCOND" - regime de condicionamento utilizado

"PROFIL" - esquema profilático para DECH

"STATREL" - variável indicadora de recaída

"STATUS" – variável identificadora de óbito ou censura

"CAUSOB" - causa de óbito

"DEAG" - variável indicadora de ocorrência de DECH Aguda

"GRDEAG" - grau da DECH Aguda

"DECR" - variável indicadora de ocorrência de DECH Crônica

"ANOBMT" - ano em que foi realizado o TMO

"SEXMATCH" - variável indicadora de compatibilidade de sexos doador/receptor

"MALEDON" - variável indicadora de doador de sexo masculino

"INSTRUC" - grau de instrucao do paciente

"DGN.TMO" - tempo decorrido entre o diagnóstico e o TMO

"BAÇO" – baço palpável na 1ª consulta no CEMO

"SPLCM" - tamanho do baço na 1ª consulta no CEMO

"FIG" - figado palpável na 1ª consulta no CEMO

" LIVCM" - tamanho do fígado na 1ª consulta no CEMO

"BLASTOS" - percentual de blastos nosangue periférico na 1a. consulta no CEMO

"PLAQ" – contagem de plaquetas no sangue periférico na 1ª consulta no CEMO

"TPLAQ.20" – tempo entre o TMO e a recuperação do número de plaquetas >20 x 10^3/ml

"TMO.REL" – tempo entre o transplante e a recaída

"DFS" – tempo de sobrevida livre de doença

"OS" – tempo de sobrevida do TMO ao óbito ou censura

Iniciou-se a análise pela observação das frequências das variáveis do banco de dados bem como de sua distribuição. Para isso utilizou-se o comando *describe* da biblioteca de funções *hmisc* do S-Plus, que determina se a variável é tipo caracter, se é um fator, se é categórica, binária, numérica discreta ou contínua e mostra um sumário estatístico conciso de cada uma.

```
  27  Variables      96  Observations
---------------------------------------------------------------------------
ID
  n missing unique Mean   .05   .10   .25   .50   .75   .90   .95
 96 0       96     48.5  5.75 10.50 24.75 48.50 72.25 86.50 91.25
lowest :  1  2  3  4  5, highest: 92 93 94 95 96
---------------------------------------------------------------------------
SEXO
  n missing unique  Mean
 96 0       2      1.406
1 (57, 59%), 2 (39, 41%)
---------------------------------------------------------------------------
IDADE
  n missing unique  Mean  .05  .10  .25  .50  .75  .90  .95
 96 0       39     32.42 13.0 17.0 24.0 33.5 41.0 46.0 49.0
lowest :  5  8 10 11 13, highest: 47 48 49 50 53
---------------------------------------------------------------------------
FASE
  n missing unique  Mean
 96 0       3      1.333
1 (70, 73%), 2 (20, 21%), 3 (6, 6%)
---------------------------------------------------------------------------
FASEGR
  n missing unique
 96       0      2
 Other pha (26, 27%), CP1 (70, 73%)
---------------------------------------------------------------------------

REGCOND
  n missing unique
 96       0      3
BuCy (83, 86%), CyTBI (11, 11%), CyTBIVP (2, 2%)
---------------------------------------------------------------------------
PROFIL
  n missing unique
```

```
 96       0      5
         CSA CSA/Pred MTX MTX/CSA MTX/CSA/Pre
Frequency   6       22   1      19          48
       %   6       23   1      20          50
---------------------------------------------------------------------------
STATREL
  n missing unique Sum   Mean
 96 0       2      11  0.1146
---------------------------------------------------------------------------
STATUS
  n missing unique Sum Mean
 96 0       2      48  0.5
---------------------------------------------------------------------------
CAUSOB
  n missing unique
 45      49     18
         101 102 123 20 23 30 31 32 34 40 50 60 70 80 82 84 900 ins.resp
Frequency   1   3   1  3  1  8  2  1  3  1  4  7  6  2  1  1   1        1
       %   2   6   2  6  2 17  4  2  6  2  9 15 13  4  2  2   2        2
---------------------------------------------------------------------------
DEAG
  n missing unique Sum   Mean
 96 0       2      35  0.3646
---------------------------------------------------------------------------
GRDEAG
  n missing unique Mean
 62 34      1      0
---------------------------------------------------------------------------
DECR
  n missing unique Sum   Mean
 96 0       2      50  0.5208
---------------------------------------------------------------------------
ANOBMT
  n missing unique  Mean   .05   .10   .25   .50   .75   .90   .95
 96 0       13     93.52 87.00 88.00 90.75 95.00 97.00 97.00 97.25
         86 87 88 89 90 91 92 93 94 95 96 97 98
Frequency  3  4  4  3 10  7  5  7  4  7 15 22  5
       %  3  4  4  3 10  7  5  7  4  7 16 23  5
---------------------------------------------------------------------------
SEXMATCH
  n missing unique Sum Mean
 96 0       2      48  0.5
---------------------------------------------------------------------------
MALEDON
  n missing unique Sum   Mean
```

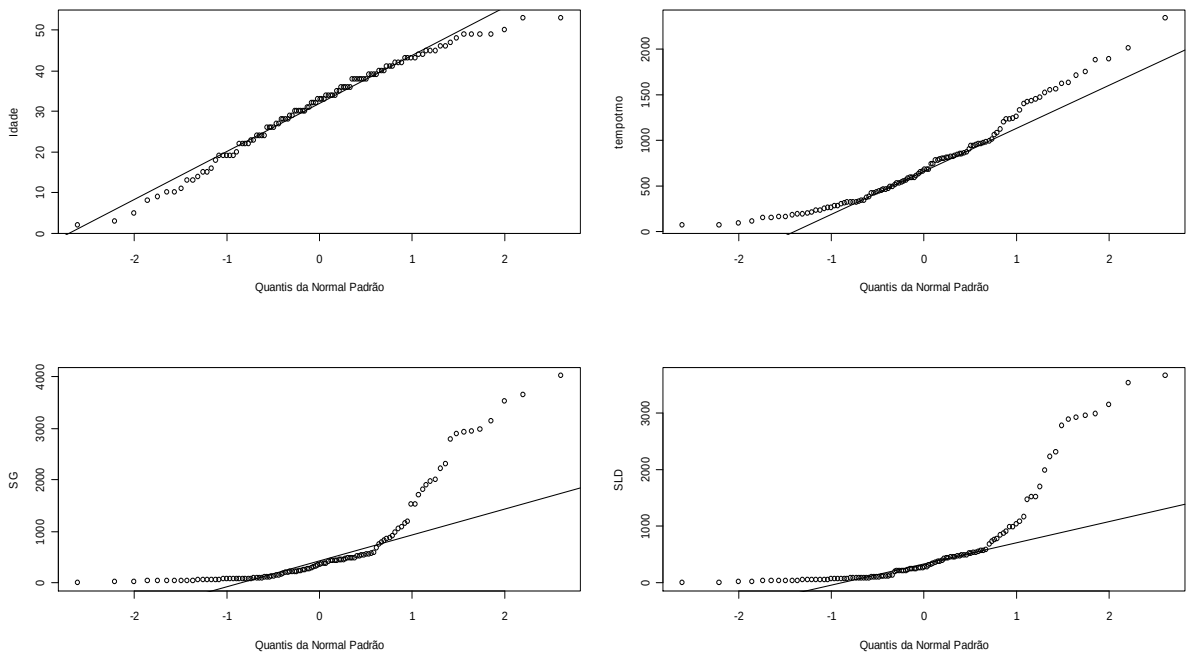
```
 96 0       2      55  0.5729
---------------------------------------------------------------------------
INSTRUC
  n missing unique  Mean
 95 1       4      2.537
1 (22, 23%), 2 (18, 19%), 3 (37, 39%), 4 (18, 19%)
---------------------------------------------------------------------------
DGN.TMO
  n missing unique  Mean    .05    .10    .25    .50    .75    .90    .95
 96 0       94     905.8  181.8  241.0  435.0  733.5 1066.5 1587.5 1883.5
lowest :   66  107  153  159  175, highest: 1888 2015 2342 4428 7824

TTMOGR
  n missing unique
 96       0      1
---------------------------------------------------------------------------
BAÇO
  n missing unique Sum   Mean
 95 1       2      64  0.6737
---------------------------------------------------------------------------
SPLCM
  n missing unique Mean  .05  .10  .25  .50  .75  .90  .95
 92 4       16     3.88  0.0  0.0  0.0  1.0  6.0 10.9 15.0
          0  1  2  3  4  6  7  8  9 10 11 14 15 18 20 21
Frequency 31 18  5  7  4  6  2  3  1  5  1  1  5  1  1  1
        % 34 20  5  8  4  7  2  3  1  5  1  1  5  1  1  1
---------------------------------------------------------------------------
LIVCM
  n missing unique   Mean
 90 6       7      0.7889
          0  1  2  3  4  7 15
Frequency 60 14 10  1  3  1  1
        % 67 16 11  1  3  1  1
---------------------------------------------------------------------------
FIG
  n missing unique   Mean
 93 3       3      0.3656
0 (60, 65%), 1 (32, 34%), 2 (1, 1%)
---------------------------------------------------------------------------
BLASTOS
  n missing unique  Mean .05 .10 .25 .50 .75 .90 .95
 94 2       12     1.926 0.0 0.0 0.0 0.0 2.0 3.7 7.7
          0  1  2  3  4  5  6  7  9 11 13 63
Frequency 60  8  7  9  1  2  1  1  2  1  1  1
        % 64  9  7 10  1  2  1  1  2  1  1  1
```

```
---------------------------------------------------------------------------
PLAQ
  n  missing unique  Mean  .05  .10     .25     .50     .75     .90     .95
 92     4  7  470.5 99.55  121.20  222.50  353.50  661.50  955.30   1066.35
 lowest :   58   75   93   97   99, highest: 1068 1228 1242 1398 2000
---------------------------------------------------------------------------
TPLAQ
  n missing unique  Mean   .05   .10   .25   .50   .75   .90   .95
 96 0       44     30.17  0.00  0.00 18.00 25.00 36.00 63.00 79.25
lowest :   0   9  12  16  17, highest:  83 106 110 125 144
---------------------------------------------------------------------------
STATPLAQ
  n missing unique Sum   Mean
 96 0       2      80  0.8333
---------------------------------------------------------------------------
TMO.REL
  n  missing unique  Mean   .05   .10   .25   .50   .75    .90     .95
 96    0       2    8.49    0.0   0.0   0.0   0.0   0.0   51.5   246.5
           0    47   56  75   110   119   240   266  283  458  566 1475
Frequency   85   1    1    1    1     1     1     1    1    1    1    1
       %   89   1    1    1    1     1     1     1    1    1    1    1
---------------------------------------------------------------------------
OS
  n  missing unique  Mean   .05   .10     .25     .50    .75    .90     .95
 96     0      93   733.7  46.0   64.0   103.2 366.0  850.8  2266.5  2955.8
lowest :  31   32   39   40   48 highest:  2973   3147   3527   3658   4025
---------------------------------------------------------------------------
DFS
  n missing unique  Mean  .05   .10   .25  .50   .75     .90     .95
 96     0   92 657.8  5.25 55.00 99.50  298.00  692.25  2101.00   2929.00
lowest : 31  32  39  40  47        highest:  2950 2973 3147 3527   3658
```

Essa observação inicial permitiu, por exemplo, verificar que a variável TPLAQ, que representa o tempo de recuperação de plaquetas a uma contagem superior a 20000/mm^3, contém valores iguais a zero. Entretanto, estes valores não estariam corretos pois representam justamente os pacientes que nunca recuperaram a contagem de plaquetas àquele nível. O valor correto seria infinito. Entretanto, como trabalhar com o tempo infinito não é possível, optou-se por imputar a esses pacientes o seu tempo de sobrevida global como sendo o tempo máximo que teriam levado para recuperação de plaquetas quando foram, então, censurados.

O mesmo se verifica em relação ao tempo decorrido entre o TMO e a recaída (TMO.REL). Os pacientes que não recairam estao representados com tempo igual a zero o que também é incorreto pois estes também teriam recaido num tempo infinito. Estes foram então censurados para a recaída no seu tempo de sobrevida global pois é potencialmente o tempo em que poderiam ter recaído.

Após essa visão preliminar, foram feitas algumas análises gráficas das variáveis contínuas para verificar suas distribuições com vistas às análises posteriores. Seguem alguns exemplos:



Pode-se observar que a distribuição das idades se aproxima de uma distribuição normal e que as distribuições dos tempos de sobrevida global, de sobrevida livre de doença e do tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante se aproximam de distribuições

exponenciais. Essas considerações são importantes na medida em que poderão orientar a modelagem das variáveis de interesse.

Outra etapa importante para uma primeira aproximação dos dados foi a elaboração de tabelas de frequência onde se pode verificar proporções entre as variáveis. Utilizou-se o teste exato de Fisher para testar a hipótese nula de independência entre as linhas e colunas da tabela. Seguem dois exemplos:

```
> table(sexo,STATUS)
          0  1
Fem    23 34
Masc   22 17

Fisher's exact test

data:  table(sex, STATUS)
p-value = 0. 147
alternative hypothesis: two.sided
```

```
> table(fasegr,STATUS)
                  0  1
            CP1  40 30
Other phases    5 21

 Fisher's exact test

data:  table(stagegr, STATUS)
p-value = 0.001
alternative hypothesis: two.sided
```

O exemplo da esquerda, a tabela que relaciona sexo com o desfecho de interesse (status= óbito/censura), não permite rejeitar a hipótese nula de independência entre estas variáveis. Já o exemplo da direita, que relaciona a fase da doença em que ocorreu o transplante com o status permite rejeitar a hipótese nula e, portanto, aceitar que não haja independência entre a fase da doença ao TMO e a ocorrência de óbito ou censura. A partir da análise de tabelas como essas, relacionando as variáveis tempo-dependentes com o status, e aplicando o mesmo teste, verificou-se também que estas deveriam ser consideradas como variáveis de interesse na exploração dos fatores prognósticos relevantes para a sobrevida. Para que se pudesse avaliar a associação do tempo para a recuperação de plaquetas com o desfecho, categorizou-se esta variável em 2 níveis, utilizando como ponto de corte o tempo de 35 dias que foi o tempo mediano encontrado. Para que se pudesse obter uma mediana foi necessária a imputação de tempos àqueles que não recuperaram o nível de plaquetas durante o período de observação. Para estes pacientes, utilizou-se o seu tempo máximo de observação,i.e., a sobrevida global.

```
> table(DECHAg,status)
                 0  1
S/ DECHAg   36 27
C/ DECHAg    9 24

        Fisher's exact test

data:  table(DECHAg, status)
p-value = 0.0092
alternative hypothesis: two.sided
```

```
> table(DECHCr,status)
                 0  1
S/ DECHCr   13 33
C/ DECHCr   32 18

        Fisher's exact test

data:  table(DECHCr, status)
p-value = 0.0005
alternative hypothesis: two.sided
```

```
> table(tplaquet20gr,status)
              0    1
 <35 dias   28   22
>=35 dias  17   29

        Fisher's exact test

data:  table(tplaquet20gr, status)
p-value = 0.0692
alternative hypothesis: two.sided
```

Após esta fase exploratória inicial, passou-se a avaliar a associação das variáveis com os desfechos de interesse. Avaliou-se inicialmente a incidência de recaída, a ocorrência de DECH aguda e a DECH crônica. A incidência de recaída (IR) e a ocorrência de DECH aguda e crônica foram avaliadas, exaustivamente, buscando-se associação com as variáveis pré e pós-transplante. Essa avaliação foi feita também através de tabelas de contingência, às quais foram aplicados testes de Fisher, e através de modelos univariados de regressão logística. A única variável que mostrou uma associação estatisticamente significativa com a ocorrência de recaída foi a fase da doença ao transplante. Tendo como referência o > table(statrel,facfase)

```
        FC    FA    CB
0       66    15     4
1        4     5     2

        Fisher's exact test

data:  table(statrel, facfase)
p-value = 0.0111
alternative hypothesis: two.sided
```

grupo transplantado em fase crônica (FC), aqueles tranplantados em fase acelerada (FA) mostraram uma razão de *hazard* de 2,74 (IC95% = 1,40-5,39; p= 0,003) e os transplantados em crise blástica (CB) de 2,43 (IC95%=1,29-4,58; p=0,006).

Em seguida avaliou-se o comportamento da sobrevida global (SG) e da sobrevida livre de doença (SLD) através do modelo de Kaplan-Meier em função das mesmas variáveis exploradas anteriormente. Às curvas obtidas com o modelo de Kaplan-Meier aplicou-se o teste log-rank para avaliar a significância estatística das diferenças encontradas. Assim, as curvas que mostraram uma diferença estatisticamente significativa, com um grau de 90% de confiança, foram as que incluiram como covariáveis a presença de blastos na 1ª. consulta ao CEMO, a fase da doença ao transplante, a profilaxia para a DECH, o tempo para recuperação de plaquetas no período pós-transplante, a ocorrência e o grau de DECH Aguda e a ocorrência de DECH Crônica.

Variável	**Categorias**	**SG $_{Med}$ (em dias)**	**Log-rank (p-valor)**
Blastos na 1a.consulta	s/blastos	1183	0,061
	c/blastos	244	-
Fase da doença ao TMO	CP1		< 0,001
	Outras fases	162	-
Profilaxia de DECH	CSA/Pred	440	< 0,001
	MTX/CSA	434	-
	MTX/CSA/Pred	> 522	-
	Outras	100	-
Recuperação de plaquetas	< 35 dias	1183	0,057
	>= 35 dias	263	-
DECH Aguda	s/ doença	> 1183	< 0,001
	c/ doença	149	
Grau da DECH Aguda	I	> 313	< 0,001
	II	162	-
	III	84	-
	IV	78	-
DECH Crônica	s/ doença	149	< 0,001
	c/ doença	> 672	-

Realizou-se o mesmo procedimento utilizando o modelo de Cox univariado para verificar a razão de *hazards* das covariáveis analisadas. As variáveis que alcançaram um grau de significâcia estatística a um nível de 90% de confiança foram selecionadas para serem avaliadas no modelo de Cox multivariado. Foi necessária a utilização do modelo de Cox estendido para que se pudessem incluir as variáveis tempo-dependentes, quais sejam, o tempo para a recuperação de plaquetas e a DECH Crônica.

Para a inclusão das variáveis tempo-dependentes no modelo de Cox foi necessária a reestruturação do banco de dados que passou a ter múltiplas linhas por indivíduo, de acordo com a ocorrência dos eventos. Pode-se observar a seguir uma parte desse banco, apenas a título de ilustração.

	id	inicio	fim	deag	decr	recplaq	status	os	idadegr	regcond
1	1	0	9	0	0	0	0	3527	> 20y	2
2	1	9	3527	0	0	1	0	3527	> 20y	2
3	2	0	28	0	0	0	0	39	> 20y	2
4	2	28	39	1	0	0	1	39	> 20y	2
5	3	0	27	0	0	0	0	434	> 20y	2
6	3	27	36	0	0	1	0	434	> 20y	2
7	3	36	268	1	0	1	0	434	> 20y	2
8	3	268	434	1	1	1	1	434	> 20y	2
9	4	0	24	0	0	0	0	69	<= 20y	2
10	4	24	69	1	0	0	1	69	<= 20y	2
11	5	0	22	0	0	0	0	672	<= 20y	2
12	5	22	83	1	0	0	0	672	<= 20y	2
13	5	83	446	1	0	1	0	672	<= 20y	2
14	5	446	672	1	1	1	1	672	<= 20y	2

Observa-se que, no exemplo acima, o que eram cinco (5) pacientes no banco original passaram a ser 14 registros nesse novo banco. O paciente número 1, que recuperou as plaquetas a um nível acima de 20 x 10^3 /mm^3 mas que não apresentou DECH Aguda ou Crônica passou a ser representado por duas linhas. Já o paciente número 5, que desenvolveu DECH Aguda, recuperou as plaquetas e desenvolveu DECH crônica, passou a ser representado por quatro linhas.

Os tempos até a ocorrência dos eventos passam a ser assim representados:

1 (0, 9+] (9,3527+]

2 (0, 28+] (28, 39]

3 (0, 27+] (27, 36+] (36, 268+] (268, 434]

4 (0, 24+] (24, 69]

5 (0, 22+] (22, 83+] (83, 446+] (446, 672]

No caso do paciente número 1 essa representação significa que no dia 9 pós-TMO ele recuperou as plaquetas e no dia 3527 foi censurado pois permanecia vivo ao fim do estudo. O paciente número 5 desenvolveu DECH Aguda no 22o.dia, recuperou as plaquetas no 83o. dia, desenvolveu DECH Crônica no 445o. dia e morreu no 672o. dia pós-TMO.

Uma vez construido o banco de dados de modo a possibilitar a inclusão das variáveis tempo-dependentes no modelo de Cox, procedeu-se à modelagem. Ao modelo univariado que incluia apenas a fase da doença ao tmo (fasegr) adicionou-se a profilaxia para DECH (profilax). Utilizando o teste da razão de verossimilhanças para avaliar o modelo com essa nova variável, observou-se que a modificação por ela introduzida não foi estatisticamente significativa (p=0,284). Testou-se, então, a introdução da contagem de blastos na 1a. consulta (blastos) e o mesmo teste mostrou-se estatisticamente significativo (p < 0,001). Tendo este modelo como base, iniciou-se a testagem da inclusão das variáveis tempo-dependentes.

Variáveis no modelo	Log da Verossimilhança	Razão de Verossimilhanças ($\square^2$)	GL do ($\square^2$)	p-valor
fasegr	-218,652	10,7	1	0,001
fasegr, profilax	-216,753	3,8	3	0,284
fasegr,blastos	-196,886	43,5	1	< 0,001

Iniciou-se pelo tempo para recuperação de plaquetas (recplaq). O teste de razão de verossimilhanças deste novo modelo incluindo as tres variáveis - fasegr, blastos, recplaq - comparado ao modelo anterior resultou num p valor menor que 0,001. Prosseguiu-se a análise com a inclusão das variáveis tempo-dependentes, uma a uma, não cumulativamente, e os testes de razão de verossimilhanças foram estatisticamente significativos para a DECH Aguda e o grau da DECH ($p < 0,001$). O modelo que incluiu, além de fasegr e blastos, a ocorrência de DECH Crônica resultou num valor de p de 0,185 para aquele teste. Optou-se por incluir no modelo multivariado o grau da DECH Aguda (fgrdeag) e não apenas sua ocorrência pois considerou-se interessante observar as diferentes razões de *hazard* atribuíveis a cada um dos graus da doença.

Variáveis no modelo	Log da Verossimilhança	Razão de Verossimilhanças ($\square^2$)	GL do ($\square^2$)	p-valor
fasegr, blastos	-209,362	11,6	2	0,003
fasegr, blastos, recplaq	-196,885	34,8	1	< 0,001
fasegr, blastos, fgrdeag	-196,418	25,9	4	< 0,001
fasegr, blastos, decr	-208,485	1,75	1	0,185

Em seguida-se testou-se a interação entre as variáveis que permaneceriam no modelo, quais sejam: fasegr, blastos, recplaq e fgrdeag. Não foi possível investigar a interação entre a recuperação de plaquetas e o grau de DECH Aguda pois houve apenas um paciente que recuperou as plaquetas e apresentou grau IV de DECH o que impede o ajuste do modelo com esta interação.

Variáveis no modelo	Log da Verossimilhança	Razão de Verossimi-lhanças ($\square^2$)	GL do ($\square^2$)	p-valor
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag	-189,174	-	-	-
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag, fasegr x blastos	-188,331	1,7	1	0,194
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag, fasegr x recplaq	-187,426	3,5	1	0,062
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag, fasegr x fgrdeag	-187,253	3,8	4	0,428
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag, blastos x recplaq	-186,931	4,5	1	0,050
fasegr, blastos, recplaq, fgrdeag, blastos x recplaq, fasegr x recplaq	-185,628	7,1	2	0,146

Na tabela acima observa-se que os termos de interação que introduziram uma modificação estatisticamente significativa nos coeficientes do modelo, num grau de 90% de confiança, foram as interações da fase da doença ao TMO e o número de blastos na 1a. consulta no CEMO com o tempo para recuperação de plaquetas. Entretanto, como essas interações são de significado biológico de difícil interpretação, além do fato de se buscar um modelo parcimonioso, optou-se por estabelecer como modelo final dessa análise aquele que inclui apenas a fase da doença ao TMO, o número de blastos na 1a. consulta ao CEMO, o tempo decorrido para recuperação das plaquetas pós-TMO e o grau da DECH Aguda.

ANEXO C – Instrumento de coleta de dados

REFERENCIAS

Ahuja, H., Bar-Eli, M., Advani, S.H., Benchimol, S., Cline, M.J., Alterations in the p53 gene and the clonal evolution of the blast crisis of chronic myelocytic leukemia, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1989 ;86: 6783-6787.

Armitage, J. O. Bone Marrow Transplantation The N.Engl.J.Med 1994; 330(12):827-838.

Canellos, G.P., Clinical Characteristics of the Blast Phase of Chronic Granulocytic Leukemia. Hematol. Oncol. Clin. North Am., 1990; 4: 359-368.

Cervantes, F., Rozman,C., A Multivariate Analysys of Prognostic Factors in Chronic Myeloid Leukemia, Blood 1982;60(6):1298-1304.

Champlin, R., McGlave, P., Allogeneic Marrow Transplantation for Chronic Myelogenous Leukemia in Bone Marrow Transplantation .Edited by Stephen J. Forman, Karl G. Blume, E. Donnal Thomas, 1994.

Champlin, R.E., Golde, D.W., Chronic Myelogemous Leukemia: Recent Advances. Blood, 1985; 65(5): 1039-1947.

Clift, R.A., Appelbaum, F.R., Thomas, E.D., Treatment of Chronic Myeloid Leukemia by Marrow Transplantation. Blood,1993;82(7):1954-1956.

Clift, R.A., Storb, R., Marrow Transplantation for CML: the Seattle Experience. Bone Marrow Transplantation,1996;17(Suppl.3):S1-S3.

Cox, D.R., Regression Models and Life-Tables (with discussion), Journal of the Royal Statistical Society 1972;34:187-220.

Ezdinli, Sokal et al. Philadelphia-chromossome-positive and negative chronic myelocytic leukemia. Ann Intern Med, 1970; 72:175.

Fefer, A., Cheever, M. A., Thomas, E.D., Boyd, C., Ramberg, R., Glucksberg, H., Buckner, D., Storb, R., Disappearance of Ph^1- positive Cells in Four Patients with Chronic Granulocytic Leukemia after Chemotherapy, Irradiation and Marrow Transplantation from na Identeical Twin, N.Engl.J.Med, 1979; 300(7): 333-337.

Fialkow, P.J., Jacobson, R.J., Papayannopoulou, T., Chronic Myelocytic Leukemia: Clonal Origin in a Stem Cell Common to the Granulocyte, Erythrocyte, Platelet and Monocyte/Macrophage,The American Journal of Medicine 1977; 63: 125-130.

Gratwohl, A., Hermans, J. for the Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT), Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia. Bone Marrow Transplantation,1996;17(Suppl.3):S7-S9.

Gratwohl, A., Hermans, J., Apperley, J., Arcese, W., et al. For the Working Party Chronic Leukemia of the European Gourp for Blood and Marrow Transplantation, Acute Graft-Versus-Host Disease: Grade and Outcome in Patients with Chronic Myelogenous Leukemia, Blood,1995;86(2):813-818.

Greenland, S., Modeling and Variable Selection in Epidemiologic Analysis. Am.J.Pub.Health,1989;79(3):340-349.

Harrel, F.E., Predicting Outcomes: Applied Survival Analysis and Logistic Regression, Division of Biostatistics and Epidemiology, Department of Health Sciences, School of Medicine, University of Virginia,1996.

Hasford, J., Ansari, H., Pfirrmann, M., Hehlmann, R., and The German CML Study Group. Analysis and Validation of Prognostic Factors for CML. Bone Marrow Transplantation ,1996; 17 (Suppl.3): S49-S54.

Horowitz,M.M., Rowlings, P.A., Passweg, J.R., Allogeneic Bone Marrow Transplantation for CML: a Report from the Interational Bone Marrow Transplant Registry. Bone Marrow Transplantation, 1996;17(Suppl.3):S5-S6.

Kantarjian, H.M., Smith, T.L., McCredie, K.B., et al., Chronic Myelogenous Leukemia: a multivariate analysis of the associations of patients characteristics and therapy with survival. Blood, 1985;66:1352-1357.

Kantarjian, H.M., Smith, T.L., McCredie, K.B., Keating, M.J., Walters, R.S., Talpaz, M., Hester, J.P., Bligham, G., Gehan, E., Freireich, E.J.. Chronic Myelogenous Leukemia: A Multivariate Analysis of the Associations of Patients Characteristics and Therapy with Survival . Blood 1985; 66(6):1326-1335.

Kantarjian,H.M.,Talpaz,M.,J.Clin., Definition of Accelerated Phase of Chronic Myelogenous Leukemia , J. Clin. Oncol.,1988;6:180-181.

Kaplan, E.L., Meier, P., Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. Journal of the American Statistical Association 1958; 53:457-481.

Kohno, Abe, Sandberg, Cytogenetic experience in PH-negative chronic myelocytic leukemia. Am J Hematol,1979; 7:821.

Kurzrock, R., Gutterman, J.U., Talpaz, M., The Molecular Genetics of Philadelphia Chromosome-Positive Leukemias, The New England Journal of Medicine,1988;319(15): 990-998.

McGlave, P., Arthur, D., Haake, R. et al., Therapy of Chronic Lyelogenous Leukemia with Allogeneic Bone Marrow Transplantation. J Clin Oncol 5: 1033-1040, 1987.

Offner, F., Schoch, G., Fisher, L.D., Torok-Storb, B., Martin, P.J. Mortality Hazard Function as Related to Neutropenia at Different Times after Marrow Transplantation. Blood 88(10)1996; 4058-4062.

Ozer, H., George, S., Pettenati, M., et al. Subcutaneous □-interferon in Untreated Chronic Phase Philadelphia Chromossme Positive Chronic Myelogenous Luekemia: no Evidence for Significant Improvement in Response Duration or Survival. Blood, 1992;80(suppl 1):358a.

Rowley, J.D., The Philadelphia Chromosome Translocation - A Paradigm for Understanding Leukemia. Cancer 1990; 65: 2178-2184.

Silberman, G., Grosse, M.G., Peterson, E.A., Weston, R.C., Horowitz, M.M., Appelbaum, F.R., Cheson, B.D., Availability and Appropriateness of Allogeneic Bone Marrow Transplantation for Chronic Myeloid Leukemia in 10 Countries, The N. Engl. J. Med., 1994;331(16):1063-1067.

Simon, R., Altman, D.G., Statistical aspects of Prognostic Factors Studies in Oncology . Br.J.Cancer 1994; 979-985.

Sokal, J.E., Baccarani, M., Tura, S., Fiacchini, M., Cervantes, F., Rozman, C., Gomez, G. A., Galton, D.A.G., Canellos, G.P., Braun, T.J., Clarkson, B.D., Carbonell, F., Heimpel, H., Extra, J.M., Fiere, D., Nissen, N.I., Robertson, J.E.,

Cox, E.B. Prognostic Discrimination Among Younger Patients with Chronic Granulocytic Leukemia: Relevance to Bone Marrow Transplantation, Blood,1985;66(6):1352-1357.

Sokal, J.E., Cox, E.B., Baccarani, M., Tura, S., Gomez, G.A., Robertson, J.E., Tso, C.Y., Braun, T.J., Clarkson, B.D., Cervantes, F., Rozman, C., and the Italian Cooperative Study Group, Prognostic Discrimination in “Good-Risk” Chronic Granulocytic Leukemia. Blood, 1984;63(4):789-799.

Sokal, J.E., Evaluation of Survival Data for Chronic Granulocytic Leukemia. Am.J.Hematol.,1976;1:493-500.

Spiers,A.S., Baikie,A.G., Cytogenetic Evolution and Clonal Proliferation in Acute Transformation of Chronic Granulocytic Leukemia. Br.J.Cancer, 1968; 22: 192-204).

Talpaz,M., Kantarjian, H., Kurzrock, R., Trujillo, J.M., Gutterman, J.U., Interferon-Alpha Produces Sustained Cytogenetic Responses in Chronic Myelogenous Leukemia. Ann. Int. Medicine, 1991; 114:532-538.

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Bone Marrow Transplantation (first of two parts) New England Journal of Medicine, 1975; 292: 832-843.

Thomas, E.D., Storb, R., Clift, R.A., Bone Marrow Transplantation (first of two parts) New England Journal of Medicine, 1975; 292: 832-843.

Theologides, A., Unfavorable signs in patients with chronic myelocytic leukemia. Ann Intern Med , 1972;76:95.

Thomas, E.D., Clift, R.A. Indications for Marrow Transplantation in Chronic Myelogenous Leukemia. Blood,1989;73(4):861-864.

Zapatero, A., Martín de Vidales, C., Pinar, B., Rodriguez, F., Marín, A., Cerezo, L., Domínguez, P., Prognostic Factors Affecting Leukemia Relapse after Allogeneic BMT Conditioned with Cyclophosfamide and Fractionated TBI, Bone Marrow Transplantation,1996;18:591-596.