


Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas em pacientes com tumor de células germinativas refratário: a experiência inicial do Hospital Universitário Walter Cantídio

Autologous haematological stem cell transplantation in relapse/refractory germ cell tumor patient: the first experiences of the Hospital Universitário Walter Cantídio

Daniel Facundo da Silva¹.

Fernando Barroso Duarte¹. 

Karine Sampaio Nunes Barroso¹.

João Paulo de Vasconcelos Leitão¹.

Beatriz Stela Gomes de Souza Pitombeira Araujo¹.

Natália Costa Bezerra Freire¹.

¹ Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC), Fortaleza, Ceará, Brasil.

RESUMO


Introdução: O uso do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (aTCTH) como tratamento para tumores de órgãos sólidos, ainda que restrito a um grupo pequeno de neoplasias, avançou nos últimos anos, principalmente nos tumores de células germinativas refratários/recidivados (TCG-RR). O serviço de Transplante de Medula Óssea (TMO) do Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) oferece essa terapia para pacientes do nordeste brasileiro, através do serviço público, embora enfrente desafios relacionados à aquisição de medicações e demografia local. **Objetivos:** Descrever as características e desfechos de uma série de casos de pacientes com TCG-RR tratados com aTCTH no HUWC. **Metodologia:** Foi realizada uma análise retrospectiva dos dados de prontuários de pacientes registrados como tratamento de tumores germinativos no serviço de TMO. **Resultados:** foram encontrados nove pacientes que realizaram aTCTH entre 2010 e 2020, entretanto apenas três destes realizaram o segundo transplante em tandem preconizado. O uso de vinorelbine na mobilização de células tronco foi verificado em cinco pacientes. **Discussão:** A realização de transplante autólogo em pacientes com TCG-RR demonstra seu potencial curativo, mas dificuldades possivelmente relacionadas à obtenção de medicações e comorbidades relacionadas a tratamentos prévios reduzem a sobrevida ao tratamento.

Palavras-chave: Neoplasias Embrionárias de Células Germinativas; Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas; Mobilização de Células-Tronco Hematopoiéticas.

ABSTRACT

Introduction: Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) has improved the treatment of some solid neoplasms in the last years, particularly for Relapse/Refractory Germ Cell Tumors (RR-GCT). The Stem Cell Transplantation Service of Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) perform this treatment for public health care patients of Brazilian Northeast region, despite restrictions in drug availability and hindrances related to low income of the population. **Objectives:** To describe a case series of RR-GCT patients undergone ASCT in HUWC from 2010 to 2020. **Methods:** We performed a retrospective analysis of medical records of RR-GCT patients registered in the Stem Cell Transplantation Service. **Results:** Although nine patients have undergone ASCT as treatment for RR-GCT, Only three have undergone the second ASCT proposed. The use of vinorelbine for stem cell mobilization was also restricted to five patients. **Discussion:** Although ASCT can provide long term survival for RR-GCT patients, new drug accessibility and toxicities related to previous treatments still pose as an obstacle in this Brazilian center

Keywords: Germ Cell Tumor; Hematopoietic Stem Cell Transplantation; Hematopoietic Stem Cell Mobilization.

 Este é um artigo de acesso aberto distribuído nos termos da licença Creative Commons CC BY.

Autor correspondente: Daniel Facundo da Silva, Rua Dr Alfredo Weyne, nº 100, Fátima, Fortaleza, Ceará, Brasil. CEP: 60415-065. E-mail: danielofacundo@gmail.com

Conflito de interesses: Não há qualquer conflito de interesses por parte de qualquer um dos autores.

Recebido em: 24 Mai 2023; Revisado em: 06 Jan 2024; Aceito em: 03 Mai 2024.

INTRODUÇÃO

O transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (aTCTH) seguindo a administração de quimioterapia de alta dose (QAD) permite a realização de tratamentos que seriam letais devido à toxicidade medular. Estudos sobre a aplicação de QAD em tumores sólidos avançaram nos últimos anos, em particular em pacientes com tumor de células germinativas refratário/recidivado (TCG-RR),^{1,2,3} nos quais o tratamento quimioterápico pode ser curativo mesmo em segunda ou terceira linha.^{1,4,5}

Os tumores de células germinativas (TCG) perfazem cerca de 90% dos cânceres de testículo, que, apesar de raros correspondem à neoplasia maligna mais comum entre homens dos 15 aos 35 anos de idade. Esses tumores são decorrentes da transformação maligna de células da linhagem germinativa, cuja tumorigênese pode se iniciar ainda durante o desenvolvimento intrauterino, com a possibilidade de formação de lesões pré-malignas em tecidos fora das gônadas durante a migração dessas células a partir do saco vitelínico. Essas neoplasias são subdivididas em seminomas/disgerminomas (em homens e mulheres respectivamente, com diferenciação em gonócitos) e não-seminomatosas, que por sua vez inclui o carcinoma embrionário (indiferenciada), coriocarcinoma e tumor de saco vitelino (com diferenciação extra-embrionária) e o teratoma (com diferenciação somática).⁶

Os TCGs possuem bom prognóstico, sendo esperada a cura em 95% de todos os casos devido a sua excelente reposta a regimes quimioterápicos contendo platina. Casos de doença metastática são classificados pelo *International Germ Cell Cancer Collaborative Group (IGCCCG)* em baixo, intermediário e alto risco (Quadro 1) e ainda apresentam uma chance de cura respectivamente de 90%, 84% e 51%.¹

Mesmo após recidiva ou refratariedade o tratamento quimioterápico ainda pode ser curativo, embora não haja consenso sobre a melhor terapia de segunda linha, podendo ser feita quimioterapia em doses convencionais ou QAD com Carboplatina e Etoposídeo seguido de transplante em tandem e manutenção com etoposídeo. Entretanto, fatores como a realização de quimioterapia prévia, condição clínica e comorbidades contribuem para complicações como dificuldade na mobilização de células tronco hematopoiéticas (CTH) para coleta por aférese, bem como infecções e toxicidades extramedulares associadas ao regime de condicionamento.^{4,5}

O presente trabalho tem por objetivo descrever a experiência com o aTCTH em pacientes com TCG-RR no Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) em Fortaleza - Ceará. Espera-se que a comparação das experiências desses casos com os dados da literatura permita um aprimoramento dessa modalidade terapêutica em nosso meio.

Quadro 1. Classificação de risco para tumores de células germinativas metastáticos do IGCCCG.⁷

Não-Seminomatoso	Seminoma
Baixo Risco	
Sítio primário retroperitoneal ou testículos e ausência de metástases viscerais não-pulmonares e todos a seguir: AFP < 1000 ng/ml, HCG < 5000 ui/L (1000 ng/ml), LDH < 1,5 x LSN	Qualquer sítio primário e ausência de metástases viscerais não-pulmonares e AFP, HCG e LDH normais
Risco Intermediário	
Sítio primário retroperitoneal ou testículos e ausência de metástases viscerais não-pulmonares e qualquer um a seguir:	Qualquer sítio primário e presença de metástases viscerais não-pulmonares e AFP normal, HCG e LDH quaisquer
AFP ≥ 1000 ng/ml e <10.000 ng/ml	
HCG ≥ 5000 ui/L e <50.000 ui/L	
LDH ≥ 1,5 x LSN e < 10 x LSN	
Alto Risco	
Primário do mediastino ou presença de metástases viscerais não-pulmonares ou qualquer a seguir:	Pacientes não são classificados como alto risco
AFP ≥ 10.000 ng/ml	
HCG ≥ 50.000 ui/L	
LDH ≥ 10 x LSN	

Nota: **AFP:** α-fetoproteína; **HCG:** fração β da Gonadotrofina Coriônica Humana; **LDH:** Desidrogenase Láctica; **LSN:** limite superior da normalidade.

METODOLOGIA

Após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa (CAAE: 66141822.3.0000.5045) foram revisados os prontuários de nove pacientes internados para aTCTH como tratamento para tumor de células germinativas refratário ou recidivado no HUWC entre 2010 e 2020. Buscou-se registrar o tipo histológico do tumor, dosagem de α -fetoproteína (AFP), fração β da gonadotrofina coriônica humana (β -HCG) e desidrogenase láctea (LDH) no diagnóstico e na recidiva, sítios do tumor inicial e metástases para avaliação da classificação de risco para tumores de células germinativas metastáticos do IGCCCG, além da sensibilidade à platina e presença de comorbidades. Por fim, buscou-se determinar o desfecho dos pacientes após o transplante, avaliando-se o seguimento realizado antes do retorno ao serviço de oncologia ou a ocorrência de óbito.

RESULTADOS

Dos nove pacientes em estudo, oito eram do sexo masculino e uma do sexo feminino. Todos apresentavam doença primária gonadal, com metástases não-pulmonares em apenas um dos casos. A idade ao diagnóstico variou de 17 à 43 anos, média de 25 anos. Foi observada uma falta de padronização no registro dos dados, com o tipo histológico sendo resgatado em apenas seis (um caso de tumor seminomatoso e demais não-seminomatosos) e destes apenas um possuía registro dos valores de β -HCG, LDH e AFP de ambos o diagnóstico e recidiva (Tabela 1).

Quanto aos protocolos quimioterápicos utilizados em primeira linha, quatro pacientes foram submetidos ao regime com etoposídeo e cisplatina (EP) e cinco ao regime com bleomicina, etoposídeo e cisplatina (BEP), havendo registro de dois casos de remissão completa após o tratamento de primeira linha. Como segunda linha terapêutica, o protocolo contendo etoposídeo, ifosfamida e cisplatina (VIP) foi utilizado em apenas um paciente, sendo os demais tratados com paclitaxel, ifosfamida e cisplatina (TIP). Em um dos pacientes um terceiro esquema contendo gencitabina e oxaliplatina (GEMOX) também foi utilizado.

A refratariedade à platina, definida como progressão tumoral ainda nas primeiras quatro semanas após o término de um esquema quimioterápico contendo cisplatina também pode ser avaliada apenas em seis pacientes, os quais foram considerados sensíveis por possuírem tomografias demonstrando surgimento de novos tumores ou crescimento de tumores prévios, ou exames laboratoriais sugerindo progressão de doença apenas após esse período (Tabela 1).

O vinorelbine foi utilizado em conjunto com o fator estimulador de colônias granulocíticas (GCSF) na mobilização de células tronco de cinco pacientes, sendo que nos quatro demais foi utilizado apenas GCSF. Em um dos pacientes que não fez uso de vinorelbine, foi necessário repetir a mobilização antes de uma coleta satisfatória (Tabela 2).

Tabela 1. Características da doença pacientes antes do transplante de células tronco hematopoiéticas.

	ECS*	ASA*	FBSM*	MRB*	VES*	GSN*
ID	21	19	22	33	17	22
TH	S	NS	NS	NS	NS	NS
MVNP	Não	Não	Não	Não	Sim	Não
MVNP	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
AFP	115	209	3229	6315	2967,2	21145
β -HCG	567	S/R	1785	<1,2	0,28	<1,2
LDH	S/R	S/R	2293	271,4	605	501
C. IGCCCG	I	A	A	A	A	A
SP	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim

Nota: *Iniciais dos pacientes do estudo; **ID:** idade ao diagnóstico inicial; **TH:** tipo histológico registrado ao diagnóstico inicial; **S:** seminomatoso; **NS:** não-seminomatoso; **MVNP:** presença de metástases viscerais não-pulmonares ao diagnóstico; **MVNP:** presença de metástases viscerais não-pulmonares em qualquer momento antes do transplante; **AFP, β -HCG e LDH:** α -fetoproteína em ng/ml; fração β da Gonadotrofina Coriônica Humana em mUI/ml e Desidrogenase Láctea em U/l – os valores apresentados correspondem ao maior valor registrado antes do transplante; **S/R:** sem registro no prontuário. **C. IGCCCG:** Classificação de prognóstico para tumores germinativos metastáticos do *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* realizada considerando os piores parâmetros prévios ao transplante sendo classificados em: **B:** baixo risco, **I:** risco intermediário e **A:** Alto risco; **SP:** sensibilidade à platina.

Tabela 2. Contagem de células CD 34+ obtidas por aférese de acordo com o protocolo de mobilização utilizado ($\times 10^6$ células/kg).

Paciente	Apenas GCSF	Vinorelbine + GCSF
ECS	3,84	-
ASA	-	6,9
FBSM	-	9,9
MRB	3,39	-
VES	3,24	-
GSN	-	9,3
Média	3,49	8,7

Nota: CD: *Cluster of designation*; GCSF: Fator estimulador de colônias granulocíticas.

Quanto à presença de comorbidades prévias ao TCTH, um paciente apresentou insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICC) secundária às quimioterapias prévias e também tromboembolismo pulmonar (TEP), necessitando manter o uso de varfarina até a realização do TCTH. O diagnóstico de ICC causou atraso na realização do transplante desse paciente que apresentava valores normais de AFP, β -HCG e LDH após o término do protocolo de resgate, mas que ao ser considerado apto ao transplante apresentava sinais de progressão de doença. Ademais, também se verificou trombose venosa profunda sem TEP em outros dois pacientes e infecção por vírus da Hepatite B crônica sem sinais de hepatopatia em outro.

Os pacientes foram submetidos ao aTCTH com uma média de 25,56 meses após o diagnóstico da doença, entretanto, apenas três foram submetidos ao segundo aTCTH programado, sendo que destes apenas um recebeu alta após dois anos de seguimento sem sinais de progressão de doença. Os outros dois evoluíram com óbito ainda no ano do transplante. Embora não haja detalhes sobre as circunstâncias dos óbitos, um destes apresentava LDH elevado em consulta de seguimento pós TCTH, sendo provável que tenha ocorrido complicações relacionadas à progressão de doença.

Dentre os que não realizaram o segundo procedimento, em dois casos ocorreu óbito por neutropenia febril e sepse durante a primeira internação. Em outro caso há registro de metástase para sistema nervoso central com sintomas neurológicos progressivos no seguimento após o primeiro TCTH, sem, entretanto, confirmação do óbito registrada. Um quarto paciente evoluiu com citopenias que impossibilitaram a manutenção com etoposídeo oral realizada após o primeiro transplante e perdeu seguimento. Outros dois pacientes não possuem registro do motivo da não realização do segundo transplante, havendo também perda de seguimento.

A ocorrência de neutropenia febril e a necessidade de transfusão de plaquetas foram universais durante as internações. Quatro pacientes apresentaram insuficiência

renal aguda poliúrica e um quinto apresentou hipocalemia sem elevação de escórias nitrogenadas. Um dos pacientes apresentou hepatotoxicidade grave durante o segundo transplante.

DISCUSSÃO

O fato de os pacientes em estudo serem provenientes de outras instituições resultou em uma dificuldade na coleta de informações relacionadas ao diagnóstico inicial da doença e escolha do tratamento quimioterápico prévio. Além disso, o acompanhamento no serviço de transplante de medula óssea do HUWC é realizado apenas por dois anos após a realização do procedimento nesses pacientes, de forma que não foi possível verificar desfechos de longo prazo, como surgimento de neoplasias secundárias ou recidiva tardia. Entretanto, em alguns casos, a limitação das informações se deveu à problemas no registro do prontuário da própria instituição. Não foi possível desenhar uma curva de sobrevida devido a ausência de registros sobre a data do óbito em cinco pacientes.

A utilização de vinorelbine, um fármaco antineoplásico da classe alcaloide da vinca em associação com GCSF se associou à obtenção de contagens de células CD 34 + cerca de 2,5 vezes maior que nos pacientes tratados apenas com GCSF nesse estudo. A realização de múltiplos esquemas quimioterápicos prévios é um fator de risco potencial para falha na mobilização nesses pacientes, de forma que outros estudos sugerem a utilização de plerixafor ou vinorelbine em primeira linha ou como forma de resgate para pacientes que falharam à mobilização apenas com GCSF.^{2,4} Presumivelmente, a não utilização de vinorelbine em quatro dos pacientes se deveu a indisponibilidade no serviço público.

O protocolo Indiana que consiste em dois aTCTH em tandem utilizando-se carboplatina e etoposídeo em altas doses foi proposto como regime de condicionamento para os pacientes dessa amostra. Tal protocolo se mostrou associado à uma menor toxicidade em comparação com

regimes de três drogas.^{1,4} Ainda assim, apenas três pacientes foram submetidos ao segundo aTCTH sendo a causa dessa incompletude do tratamento nem sempre explicitada nos prontuários.

CONCLUSÕES

Tumores de células germinativas são um dos poucos casos de doença neoplásica considerada curável mesmo após

metástases, recidiva ou refratariedade terapêutica, entretanto os resultados de sobrevida observados em nosso meio permanecem inferiores aos grandes centros. A acessibilidade a medicações de alto custo permanece sendo um empecilho no tratamento de pacientes oncológicos em serviços públicos brasileiros. Ademais uma melhor comunicação entre os centros responsáveis pelo tratamento desses pacientes e um número amostral maior serão necessários para a elaboração de uma análise estatística apropriada.

REFERÊNCIAS

1. Adra N, Abonour R, Althouse SK, Albany C, Hanna NH, Einhorn LH. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood Stem-Cell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience. *J Clin Oncol*. 2017;35(10):1096-102.
2. Kilari D, D'Souza A, Fraser R, Qayed M, Davila O, Agrawal V, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Male Germ Cell Tumors: Improved Outcomes Over 3 Decades. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(6):1099-106.
3. Lerner D, Arcuri LJ, Colares M. Transplante de células-tronco hematopoéticas para tumores sólidos: recomendações do Consenso Brasileiro de Transplante de Medula Óssea. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2010;32(suppl 1):136-9.
4. Hamid AA, Markt SC, Vicier C, McDermott K, Richardson P, Ho VT, et al. Autologous Stem-Cell Transplantation Outcomes for Relapsed Metastatic Germ-Cell Tumors in the Modern Era. *Clin Genitourin Cancer*. 2019;17(1):58-64.e1.
5. Arcuri LJ, Ribeiro AA, Lerner D. HSCT for solid tumors. *JBMTCT*. 2021;2(1):131-7.
6. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. *N Engl J Med*. 2014;371(21):2005-16.
7. Benedetto P. Chemotherapy of Testis Cancer. *Cancer Control*. 1999;6(6):549-59.

Como citar:

Silva DF, Duarte FB, Barroso KS, Leitão JP, Araújo BS, Freire NC. Transplante autólogo de células tronco hematopoéticas em pacientes com tumor de células germinativas refratário: a experiência inicial do Hospital Universitário Walter Cantídio. *Rev Med UFC*. 2024;64(1):e89265.