



Universidade Federal do Rio de Janeiro
Faculdade de Medicina
Departamento de Clínica Médica
Programa de Pós Graduação em Clínica Médica

**FATORES DE RISCO PARA FALHA DE COLETA DE
CÉLULAS TRONCO EM PACIENTES COM MIELOMA
MÚLTIPLO SUBMETIDOS À MOBILIZAÇÃO COM FATOR
ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS**

Caroline Pinto Rebello Lacativa

2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



**FATORES DE RISCO PARA FALHA DE COLETA DE
CÉLULAS TRONCO EM PACIENTES COM MIELOMA
MÚLTIPLO SUBMETIDOS À MOBILIZAÇÃO COM FATOR
ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS**

Caroline Pinto Rebello Lacativa

Tese de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Orientadores: Prof. Ângelo Maiolino

Prof. Marcio Moore Nucci

**RIO DE JANEIRO
ABRIL DE 2010**

**FATORES DE RISCO PARA FALHA DE COLETA DE CÉLULAS TRONCO EM
PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS À MOBILIZAÇÃO COM
FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS**

Caroline Pinto Rebello Lacativa

Orientadores: Prof. Ângelo Maiolino & Prof. Marcio Moore Nucci

Tese de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina

Aprovada por:

Presidente, Prof.

Prof.

Prof.

Prof.

Prof.

**RIO DE JANEIRO
ABRIL DE 2010**

FICHA CATALOGRÁFICA

Lacativa, Caroline Pinto Rebello

Fatores de risco para falha de coleta de células tronco em pacientes com mieloma múltiplo submetidos à mobilização com fator estimulador de colônias de granulócitos/ Caroline Pinto Rebello
Lacativa. – Rio de Janeiro: UFRJ/ Faculdade de Medicina, 2010.
xii, 58f. il.; 29,7cm

Orientadores: Ângelo Maiolino & Márcio Moore Nucci

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ Faculdade de Medicina/
Programa de Pós-Graduação em Hematologia, 2010.

Referências Bibliográficas: f. 40-51.

1. Mieloma múltiplo. 2. Mobilização de Células-Tronco Hematopoéticas. 3. Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos.
I. Maiolino, Ângelo & Nucci, Márcio Moore. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Programa de Pós-graduação em Hematologia. III. Título

RESUMO

FATORES DE RISCO PARA FALHA DE COLETA DE CÉLULAS TRONCO EM PACIENTES COM MIELOMA MÚLTIPLO SUBMETIDOS À MOBILIZAÇÃO COM FATOR ESTIMULADOR DE COLÔNIAS DE GRANULÓCITOS

Caroline Pinto Rebello Lacativa

Orientadores: Prof. Ângelo Maiolino & Prof. Márcio Moore Nucci

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Objetivo: Determinar fatores que influenciam a coleta de células precursoras hematopoiéticas (CTH) mobilizadas com G-CSF isolado em pacientes com mieloma múltiplo (MM).

Pacientes e Métodos: Foram retrospectivamente coletados dados de 245 pacientes com MM submetidos à mobilização de CTH de janeiro/2003 a dezembro/2009 no HUCFF/UFRJ. Pacientes mobilizados com G-CSF isolado foram estratificados em grupos de sucesso e falha de coleta de CTH, utilizando como ponto de corte 2 e 4×10^6 céls/kg, e comparados quanto às variáveis pré-mobilização.

Resultados: Em 186 pacientes submetidos à mobilização de CTH com G-CSF isolado, 29 excluídos, sucesso foi alcançado em 135 (85%) e falha em 22 (12%) (ponto de corte 2×10^6 céls/kg); e 92 (60%) versus 62 (40%) (ponto de corte 4×10^6 céls/kg). Considerando 2×10^6 céls/kg, contagem baixa de plaquetas foi o único fator associado à falha: plaquetas < 161000 céls/mm³ obteve OR 7,96 (IC95% 1,97-32,1). Todos pacientes com plaquetas > 300000 céls/mm³ obtiveram sucesso de coleta de CTH. Considerando 4×10^6 céls/kg, idade foi o único fator relacionado: dicotomizada em 58 anos, obteve-se OR de 2,58 (IC95% 1.28 - 5.2) para falha de coleta de CTH.

Conclusão: Contagem baixa de plaquetas e idade têm uma influência negativa na coleta final de CTH em pacientes com MM mobilizados com G-CSF isolado, para TMO simples e duplo, respectivamente. Sugere-se que novos estudos devem ser realizados em outras populações para avaliar o impacto destes fatores no sucesso de coleta de CTH em pacientes com MM mobilizados com G-CSF.

Palavras-chave: Mieloma múltiplo; Mobilização de Células-Tronco Hematopoéticas; Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos.

RIO DE JANEIRO
ABRIL DE 2010

ABSTRACT

RISK FACTORS FOR UNSUCCESSFUL PERIPHERAL BLOOD STEM CELL HARVESTING USING GRANULOCYTE-COLONY STIMULATING FACTOR MOBILIZATION IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA

Caroline Pinto Rebello Lacativa

Orientadores: Prof. Ângelo Maiolino & Prof. Márcio Moore Nucci

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Clínica Médica, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Medicina.

Objective: The study aim was to determine factors that influence the peripheral blood stem cell (PBSC) harvest using G-CSF alone in patients with Multiple Myeloma (MM).

Patients and Methods: 245 MM patients data who underwent PBSC mobilization from January/2003 to December/ 2009 at the University Hospital of Universidade Federal do Rio de Janeiro were retrospectively collected. Patients mobilized using G-CSF alone were stratified in successful and unsuccessful PBSC harvest group, considering cut-off of 2 and 4 x 10⁶ cells/Kg), and then compared regarding the pre-PBSC mobilization variables.

Results: In 186 patients submitted to PBSC mobilization with G-CSF alone, 29 were excluded, successful was achieved in 135 (85%) and failed in 22 (12%) (cut-off of 2 x 10⁶ cells/Kg); and 92 (60%) versus 62 (40%) (cut-off of 4 x 10⁶ cells/Kg). Low platelets count was the only factor associated to fail, considering cut-off of 2 x 10⁶ cells/Kg: platelets < 161000 cells/mm³ OR 7,96 (IC95% 1,97-32,1). All patients with platelets > 300000 cells/mm³ had PBSC harvesting success. Age was the only factor associated to fail, considering cut-off of 4 x 10⁶ cells/Kg: age above 58 years had OR 2,58 (IC95% 1.28 - 5.2) for PBSC harvest failure.

Conclusion: Low platelets count and age had negative influence for final PBSC harvest in MM patients mobilized with G-CSF alone, for single and tandem transplantation, respectively. These findings suggest that other studies must be perform in other population in order to evaluate these factors impact in succesfull PBSC harvesting in MM patients mobilized with G-CSF alone.

Key Words: Multiple Myeloma; Hematopoietic Stem Cell Mobilization; Granulocyte Colony-Stimulating Factor

**RIO DE JANEIRO
APRIL 2010**

AGRADECIMENTOS

Dedico minha tese em especial à JÚLIA, minha filha, que estava na minha barriga desde o projeto de tese, e é hoje a razão de tudo que faço. Dedico também ao PAULINHO, meu orientador, incentivador, marido, que tanto me ajudou e ensinou os segredos da pesquisa.

Meus pais, GASTÃO e GLÓRIA, por dedicarem suas vidas a me ver bem formada. Minha querida avó, ELISA, que é minha segunda mãe e hoje está transbordando de orgulho de sua neta. Minhas irmãs BEL e JU, que sempre estão ao meu lado. Não poderia deixar de agradecer também ao PEDRINHO, meu querido sobrinho, que a cada nova descoberta transforma nossa vida em festa e ao GUILHERMINHO que está chegando.

Mestres

Sou eternamente grata aos meus grandes professores da Hematologia da UFRJ. Todos, rigorosamente todos (WOLMAR, CARMEN, ANGELO, MARCINHA, MÁRCIO, NELSON, IRENE, RONY, RODRIGO, MONIQUE, GLÍCINIA e HÉLIO) foram fundamentais para a minha formação de Hematologista - Hemoterapeuta e da pessoa que me tornei.

Colegas

Agradeço imensamente a todos os residentes que cuidaram dos pacientes.

Pacientes

São a razão de todo este trabalho. Vários são os nomes e rostos que aparecem no momento que escrevo este agradecimento a eles. Olhando para trás, tenho orgulho de que fizemos o nosso melhor para aliviar o sofrimento deles.

Finalmente, o grande motivo de chegar ao final é torcer para que seus resultados ajudem os pacientes no futuro.

MUITO OBRIGADA A TODOS !!!

SUMÁRIO

	PAG.
LISTA DE ABREVIÇÕES	IX
LISTA DE TABELAS	X
LISTA DE FIGURAS	XI
LISTA DE ANEXOS	XII
1 – INTRODUÇÃO	01
2 – REVISÃO DA LITERATURA	03
2.1 Definição diagnóstica de MM	03
2.2 Tratamento do MM	05
2.3 - Transplante Autólogo (Auto TMO)	06
2.3.1 - <u>Mobilização de CTH</u>	10
2.3.2 - <u>Coleta de CTH</u>	13
2.3.3 - <u>Fatores associados à falha na mobilização de CTH</u>	14
3 – OBJETIVOS	18
3.1 Objetivos Gerais	18
3.2 Objetivos Específicos	18
4 - PACIENTES E MÉTODOS	19
4.1 Características gerais do estudo	19
4.2 Pacientes	19
4.2.1 – <u>Critérios de inclusão</u>	19
4.2.2 – <u>Critérios de exclusão</u>	19
4.2.3 – <u>Características da amostra</u>	19
4.3 Definição dos diagnósticos	21
4.4 Mobilização de CTH	22
4.5 Coleta de CTH	22
4.6 Contagem de CTH	23
4.7 Avaliação de Fatores Associados à Falha de Mobilização e Análise Estatística	23
4.8 Considerações Éticas	24
5 – RESULTADOS	25
6 – DISCUSSÃO	35
7 – CONCLUSÕES	39
8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
9 – ANEXOS	52

LISTA DE ABREVIações

- Auto TMO: Transplante Autólogo
- β_2 M: Beta 2 - microglobulina
- Ch-GCSF: Mobilização com Ciclofosfamida e G-CSF
- CTH: Células Tronco Hematopoiéticas
- DCEP: Dexametasona, Ciclofosfamida, Etoposide, Cisplatina
- EBMT: Grupo Europeu de Sangue e Transplante de Medula (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*)
- EDAP: Etoposide, Dexametasona, doxorrubicina (Adriamicina) e Cisplatina
- ESHAP: Etoposide, Metilprednisolona, Citarabina e Cisplatina
- G-CSF: Fator de Crescimento de Colônia – Granulócitos
- GM-CSF: Fator de Crescimento de Colônias de Macrófago
- HUCFF: Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
- IFM: Intergupo Francês de Mieloma (*Intergroupe Francophone du Myélome*)
- IFN: Interferon
- ISS: Sistema Internacional de Estadiamento (*International Staging System*)
- MEL: Melfalano
- MGUS: Gamopatia de Significado Indeterminado (*Monoclonal Gamopathy of Undertermined Significance*)
- MM: Mieloma Múltiplo
- OR: Razão de Chance
- p: Significância
- PBS: solução salina tamponada com fosfato (Phosphate Buffered Saline)
- QT: Quimioterapia
- ROC: Características Receiver Operating Characteristic
- RT: Radioterapia
- SDF-1: Fator Derivado do Estroma do tipo 1 (*Stromal cell-Derived Factor type 1*)
- SG: Sobrevida global
- SLE: Sobrevida livre de eventos
- SPSS: Serviço de Soluções e Produto Estatístico (*Statistical Product and Service Solutions*)
- TBV: Volume Total de Sangue (*Total Blood Volume*)
- TMO: Transplante
- UFRJ: Universidade Federal do Rio de Janeiro
- VAD: Vincristina, doxorrubicina (Adriamicina) e Dexametasona
- VLA: (*Very Late Antigen*)

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1. Critérios diagnósticos para MM Sintomático	04
Tabela 2. Comparação entre os principais estudos randomizados de QT convencional e em altas doses com Auto TMO no tratamento do MM	08
Tabela 3. Comparação entre os principais estudos randomizados de Auto TMO único <i>versus</i> duplo no tratamento do MM	10
Tabela 4. Estudos que identificaram fatores associados com falha de coleta de CTH em pacientes com MM	16
Tabela 5. Comparação entre os grupos de sucesso e falha na coleta de CTH de pacientes mobilizados com G-CSF, utilizando como ponto de corte 2×10^6 céls CD34/Kg	26
Tabela 6. Comparação entre os grupos de sucesso e falha na coleta de CTH de pacientes mobilizados com G-CSF, utilizando como ponto de corte 4×10^6 céls CD34/Kg	27
Tabela 7. Determinação do ponto de corte de contagem de plaquetas (céls/mm ³) em relação à falha de coleta de CTH em pacientes mobilizados com G-CSF	30
Tabela 8. Determinação do ponto de corte de idade (anos) em relação à falha de coleta de CTH em pacientes mobilizados com G-CSF	34

LISTA DE FIGURAS

	PÁG.
Figura 1: Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos utilizando como ponto-de-corte 2×10^6 células CD34/Kg	20
Figura 2: Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos utilizando como ponto-de-corte 4×10^6 células CD34/Kg	21
Figura 3: Distribuição da contagem de plaquetas no grupo mobilizado com G-CSF, separado pelo resultado de coleta final de CTH	28
Figura 4: Curva ROC para determinar ponto de corte de contagem de plaquetas em relação à falha de coleta de CTH ($< 2 \times 10^6$ céls/Kg) em pacientes mobilizados com G-CSF	29
Figura 5: Distribuição da idade no grupo mobilizado com G-CSF, separado pelo resultado de coleta final de CTH	32
Figura 6: Curva ROC para determinar ponto de corte de idade em relação à falha de coleta de CTH ($< 4 \times 10^6$ céls/Kg) em pacientes mobilizados com G-CSF	33

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Anexo 2: Planilha de pacientes submetidos à mobilização com G-CSF com sucesso de coleta de CTH ($\geq 2 \times 10^6$ céls/Kg)

Anexo 3: Planilha de pacientes submetidos à mobilização com G-CSF com falha de coleta de CTH ($< 2 \times 10^6$ céls/Kg)

Anexo 4: Planilha de pacientes submetidos à mobilização com G-CSF com sucesso de coleta de CTH ($\geq 4 \times 10^6$ céls/Kg)

Anexo 5: Planilha de pacientes submetidos à mobilização com G-CSF com falha de coleta de CTH ($< 4 \times 10^6$ céls/Kg)

1 – INTRODUÇÃO

Mieloma múltiplo (MM) é a segunda neoplasia hematológica mais freqüente. Nos Estados Unidos, em 2005, havia aproximadamente 45.000 indivíduos vivos com esta doença, sendo diagnosticados 15.000 casos novos ao ano [1].

MM é também a mais freqüente indicação de transplante autólogo (Auto TMO) de medula óssea [1]. A viabilidade desta terapia está condicionada a uma coleta de células tronco hematopoiéticas (CTH) em quantidade adequada. As CTH serão reinfundidas nos pacientes após a quimioterapia (QT), e a infusão de um baixo número destas células em geral se associa a uma maior incidência de efeitos adversos graves, incluindo infecções e sangramento [2]. Normalmente as CTH não estão presentes no sangue em quantidade suficiente para serem coletadas, sendo necessário que elas sejam mobilizadas para a corrente sanguínea por agentes mobilizadores associados ou não à QT [3].

O melhor método de mobilização das CTH ainda não está estabelecido [2]. Ele deve ser capaz de mobilizar as CTH sem provocar efeitos colaterais. Em grande parte das vezes, conseguimos sucesso na mobilização com a utilização de fatores estimulantes de colônias de granulócitos (G-CSF) isoladamente. Entretanto, em uma porcentagem de pacientes, o sucesso na mobilização das CTH não é obtido, e nestes casos utilizamos QT associada a G-CSF (Ch-GCSF) [4]. A ciclofosfamida é um quimioterápico mais freqüentemente utilizado para a mobilização de CTH; entretanto, é associada a uma maior quantidade de efeitos colaterais, como necessidade maior de hemotransfusão, internação e maior ocorrência de infecções [4].

Alguns fatores estão diretamente relacionados à falha na mobilização de CTH, tais como idade avançada, radioterapia (RT) prévia ao Auto TMO e baixa contagem plaquetária [5]. O insucesso na mobilização de CTH em alguns pacientes com MM motivou a realização do presente estudo. Se definirmos que fatores influenciam a coleta das CTH mobilizadas exclusivamente com G-CSF, poderíamos prever quais pacientes se beneficiariam de utilizar outro tipo de mobilizador como primeira escolha, diminuindo a falha na mobilização e tornando o Auto TMO mais ágil.

2 – REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Definição Diagnóstica de MM

MM é uma doença maligna de células plasmáticas clonais que corresponde a 1% dos cânceres e 10% das neoplasias malignas [6]. A principal característica desta doença é a produção, na maioria dos casos, de imunoglobulina de cadeia leve e/ou pesada (proteína M) [7]. Essa doença ocorre na população mais idosa com maior incidência em torno de 65 anos [8], e menos de 2% dos pacientes com MM tem seu diagnóstico abaixo de 40 anos [9]. É mais freqüente em negros do que em brancos, e os homens são mais afetados do que as mulheres [10].

O quadro clínico e laboratorial resulta basicamente de proliferação celular tumoral (lesões osteolíticas, anemia, infiltração tecidual extraóssea), produção de proteína M (insuficiência renal, predisposição a infecções, síndrome de hiperviscosidade) e produção de citocinas pelas células do próprio tumor ou do estroma medular (lesões ósseas, hipercalemia). O diagnóstico do MM baseia-se na presença da proteína M sérica e/ou urinária e na infiltração medular por plasmócitos e/ou pelo aparecimento de plasmocitomas [2]. O diagnóstico diferencial pode ser necessário com a gamopatia monoclonal de significado indeterminado (MGUS, *Monoclonal Gamopathy of Undertermined Significance*), com as metástases ósseas de algumas neoplasias sólidas ou com a amiloidose sistêmica primária [2]. Os critérios diagnósticos de MM sintomático foram revistos pelo *International Myeloma Working Group* e estão descritos na **Tabela 1**.

Após a confirmação do diagnóstico de MM, o paciente deve ser avaliado quanto ao prognóstico [11]. O sistema de estadiamento clínico proposto por Durie & Salmon (1975), amplamente utilizado, baseia-se na combinação de fatores

(hemoglobina, cálcio sérico, componente monoclonal, acometimento ósseo e creatinina sérica) que se correlacionam à massa tumoral. Recentes avanços na biologia e tratamento da doença, porém, mostram que esse sistema não é capaz de relacionar adequadamente a sobrevida global (SG) ao tempo livre de doença [12].

Tabela 1. Critérios diagnósticos para MM Sintomático [2]

Todos os três critérios são necessários:

1. Proteína monoclonal presente, sérica e / ou urinária (*)
 2. Plasmócitos monoclonais presentes na MO $\geq 10\%$ e / ou plasmocitoma
 3. Dano orgânico relacionado ao MM (presença de 1 ou mais)
- [C] Cálcio sérico $0.25 \text{ mmol/L} > \text{Normal}$ ou $> 11 \text{ mg/dl}$
[R] Insuficiência renal: creatinina $\geq 2 \text{ mg/dL}$
[A] Anemia: hemoglobina $2 \text{ g/dL} < \text{Normal}$ ou $< 10 \text{ g/dL}$
[B] Lesões ósseas osteolíticas ou osteoporose com fraturas compressivas**
Outros: hiperviscosidade sintomática, amiloidose, infecções bacterianas recorrentes (>2 episódios/ano)

(*) Se a proteína monoclonal não é detectada (MM não secretor), a plasmocitose medular precisa ser $\geq 30\%$ ou plasmocitoma deve ser documentado por biópsia

(**) Se a lesão óssea decorre de plasmocitoma solitário ou somente osteoporose, sem fratura, a plasmocitose medular precisa ser $\geq 30\%$

Pela a organização da *International Myeloma Foundation* um novo estadiamento, conhecido como *International Staging System (ISS)*, baseado nos valores da β_2 -microglobulina ($\beta_2\text{M}$) e albumina sérica é realizado [11]. Este novo sistema é simples, podendo ser utilizado para comparar dados clínicos de diferentes instituições. Os pacientes são classificados em três grupos de risco:

- Estádio I: $\beta_2\text{M} < 3.5 \text{ mg/l}$ e Albumina $\geq 3.5 \text{ g/dl}$. Mediana de sobrevida de 62 meses.
- Estádio II: $\beta_2\text{M} < 3.5 \text{ mg/l}$ e Albumina $< 3.5 \text{ g/dl}$, ou $\beta_2\text{M} 3.5 - 5.5 \text{ mg/l}$. Mediana de sobrevida 49 meses.
- Estádio III: $\beta_2\text{M} \geq 5.5 \text{ mg/l}$. Mediana de sobrevida de 29 meses.

2.2 Tratamento do MM

Os estudos atuais sobre a biologia e o comportamento da célula do MM fazem com que os especialistas mudem de postura frente às possibilidades terapêuticas, fixando como alvos o prolongamento da remissão e sobrevida, passando a olhar essa doença maligna fatal como uma doença de curso crônico.

A utilização de QT de alta dose foi introduzida no início dos anos 80 pelo Grupo de *Royal Marsden* (Inglaterra). Um estudo fase II foi realizado em 63 pacientes com diagnóstico recente de MM entre novembro de 1981 e abril de 1986. Todos os pacientes receberam alta dose de melfalan (MEL) (140 mg/m²) e suporte de CTH. A taxa de resposta global foi de 82%, com 32% de remissão completa, muito maior do que os 5% conseguidos com QT convencional. Infelizmente, a mortalidade relacionada ao tratamento foi alta (16%). A SG em todo o grupo foi de 4 anos, e a sobrevida livre de eventos (SLE) foi em média de 16 meses [13].

A introdução da QT de altas doses seguida pelo Auto TMO iniciou uma nova era para o MM, ampliando a sobrevida para além dos 60 meses. Neste contexto, inicia-se a cruzada para manter em tempo máximo esta taxa de resposta obtida, bem como para controlar a doença residual mínima [14].

A remissão completa (comprovada por imunofixação negativa com medula óssea normal), ou no mínimo resposta parcial muito boa, são associados com maior SLE e, na maioria dos estudos, com maior SG [15]. Nos casos em que a remissão completa foi alcançada depois desta terapia, não há definição na literatura se seria necessário manter algum tratamento, conhecido como terapia de consolidação [16]. De qualquer forma, a introdução de terapia de alta dose de QT seguida de TMO de CTH foi fundamental para que a remissão completa pudesse ser alcançada. Esta

forma de tratamento está indicada a todos os pacientes que tiverem menos de 70 anos e condições clínicas (exames pré-transplantes mostrarão essa condição) [14].

2.3 Transplante Autólogo (Auto TMO)

Desde o início dos anos 80, após descrições de que CTH também se encontram na circulação, o sangue periférico tem sido utilizado como fonte de CTH para a realização de TMO autólogo e alogênico. Em 1981, Körbling [17] descreveu o que pode ter sido o primeiro caso de recuperação hematopoiética em um paciente com leucemia mielóide crônica submetido a Auto TMO, utilizando células mononucleares normais de sangue periférico. Estas células foram obtidas do sangue por leucaférese, e criopreservadas para serem infundidas posteriormente, após regime de condicionamento. Em 1986, Kessinger [18] relatou, pela primeira vez em humanos, reconstituição hematopoiética completa após Auto TMO, utilizando CTH mobilizadas de sangue periférico. No mesmo ano, Reiffers [19] reportou um caso de leucemia aguda não linfocítica em primeira recaída tratada com Auto TMO utilizando CTH de sangue periférico coletadas previamente por leucaférese, e Körbling [20] publicou um artigo relatando um caso de linfoma de Burkitt em remissão completa, também tratado com Auto TMO utilizando CTH coletadas. Nos dois relatos, os pacientes apresentaram rápida reconstituição hematopoiética. Em 1989, um caso de TMO alogênico foi realizado utilizando CTH de sangue periférico depletadas de linfócitos T. O enxerto das três linhagens hematopoiéticas foi observado 27 dias após o TMO. Estudos citogenéticos revelaram que a medula óssea e o sangue periférico do receptor foram repovoados exclusivamente por células do doador [21].

As células tronco do sangue periférico estão progressivamente substituindo a medula óssea como fonte de CTH, tanto em Auto TMO quanto em alogênicos,

devido a uma combinação de fatores: o sucesso desses relatos iniciais; a facilidade para obtenção de CTH de sangue periférico através de equipamentos automatizados de aférese utilizados na coleta; menor tempo para reconstituição hematopoiética observada com CTH circulantes do que com células coletadas diretamente da medula óssea [22-24]; e as publicações demonstrando que as CTH do sangue periférico são capazes de reconstituir a hematopoiese em curto e em longo prazo [25,26]. Em 1994, 65% dos Auto TMO e 5% dos TMO alogênicos registrados pelo *European Group for Blood and Marrow Transplantation* (EBMT) foram realizados com CTH de sangue periférico [28]. Em 2005, 98% dos Auto TMO e 74% dos TMO alogênicos realizados na Europa utilizaram o sangue periférico como fonte de CTH [23,28,29].

O grupo da Universidade de Arkansas (EUA) explorou uma abordagem alternativa para pacientes com MM recém-diagnosticado. O protocolo *Total Therapy I* foi realizado de acordo com as seguintes etapas consecutivas:

- Indução inicial com QT (vincristina, doxorubicina (adriamicina) e dexametasona (VAD), 3 ou 4 ciclos);
- Mobilização de CTH com ciclofosfamida (4 g/m^2) e G-CSF;
- Coleta de CTH;
- QT sem resistência cruzada (etoposide, dexametasona, doxorubicina (adriamicina) e cisplatina (EDAP)) - para aumentar a citorredução antes do Auto TMO;
- TMO de CTH após condicionamento com MEL 200 mg/m^2
- Segundo transplante 3 a 6 meses depois;
- Uso de interferon (IFN) 2α até que ocorresse a progressão da doença.

Foram avaliados 231 pacientes com idade mediana de 51 anos, sendo 50 pacientes com idade \geq 60 anos. Completou a fase de indução 90% dos pacientes, 84% receberam um Auto TMO, e 71% receberam dois Auto TMO. O aumento progressivo das taxas de resposta após cada fase do protocolo foi evidente. A taxa de remissão completa foi de 5% após o VAD, 30% após o primeiro Auto TMO e 41% após o segundo Auto TMO. A mortalidade relacionada ao Auto TMO foi de 1% após o primeiro e 4% após o segundo [30].

Pelo menos mais cinco estudos randomizados foram publicados na seqüência, a maioria deles mostrando vantagem para o Auto TMO em relação à QT convencional [14]. A **tabela 2** resume os principais estudos randomizados comparando QT convencional com QT em altas doses com Auto TMO.

Tabela 2. Comparação entre os principais estudos randomizados de QT convencional e em altas doses com Auto TMO no tratamento do MM

Estudos	Tipo de QT	Nº de pacientes	Idade (anos)	Remissão completa	SLE (meses)	SG (meses)
Attal et cols [15]	QT convencional	100	< 65	5%	18	44
	QT + Auto TMO	100		22%	27	57
Barlogie et cols [31]	QT convencional	255	< 70	-	16	42
	QT + Auto TMO	261		-	17	37
Blade et cols [32]	QT convencional	83	< 65	11%	34	56
	QT + Auto TMO	81		30%	42	61
Child et cols [33]	QT convencional	200	< 64	9%	20	42,3
	QT + Auto TMO	201		44%	32	54,8
Fernand et cols [34]	QT convencional	96	55 - 65	-	19	50,4
	QT + Auto TMO	94		-	24	55,3
Palumbo et cols [35]	QT convencional	98	50 - 70	7%	16	43
	QT + Auto TMO	97		26%	28	58

QT: Quimioterapia; Auto TMO: Transplante autólogo; SLE: Sobrevida livre de eventos. SG: sobrevida global. *Adaptado da referência 14.*

O fator fundamental para a realização do Auto TMO e, portanto, essencial para possibilitar a remissão da doença, é a obtenção de quantidade suficiente de CTH para serem transplantadas [14,36]. Este alvo e o número de sessões de aférese realizadas podem variar, mas o mínimo de 2 milhões de células CD34/Kg

tem sido usado tradicionalmente para um Auto TMO [37]. As CTH têm sido caracterizadas através da sua expressão do antígeno CD34. Em Auto TMO, o tempo para enxerto hematopoiético após condicionamento está diretamente relacionado com o número de células CD34+ infundidas [22]. Na maioria desses TMO, a infusão de um número igual ou superior a 2×10^6 céls CD34+/kg é suficiente para que o enxerto hematológico ocorra em 10-12 dias [38]. A administração de doses superiores a 5×10^6 céls CD34+/kg proporciona um incremento ainda maior na velocidade de recuperação hematológica, especialmente de plaquetas [39]. Inversamente, doses inferiores a 1×10^6 céls CD34+/kg geralmente levam a um retardo na recuperação de neutrófilos, sendo que, em alguns pacientes, a recuperação hematopoiética completa poderá nunca ocorrer [40]. Por esta razão, o número de CTHs coletadas tem importância fundamental no resultado do Auto TMO.

A chave para a cura do MM pode estar na máxima intensificação possível do tratamento para a obtenção de uma remissão completa. A remissão completa afeta de forma positiva as taxas de SLE e SG. O grupo da Universidade de Arkansas considera o duplo TMO como a melhor forma de intensificação do tratamento e utilizou esta estratégia como parte do protocolo *Total Therapy I* [30]. O grupo francês (*Intergroupe Francophone du Myélome*, IFM) explorou esta estratégia em um estudo randomizado. No estudo *IFM 94*, 399 pacientes com MM recém-diagnosticado e idade inferior a 60 anos foram randomizados para receber um Auto TMO único, após MEL 140 e irradiação corporal total (8 Gy), ou um Auto TMO duplo, utilizando MEL 140 no primeiro e MEL 140 com irradiação corporal total (8 Gy) no segundo. Os pacientes foram inicialmente tratados com 3 a 4 ciclos de VAD. As características e fatores de risco dos pacientes eram semelhantes entre os quatro grupos. As taxas de resposta (remissão completa e muito boa remissão parcial) não foram

significativamente diferentes entre os dois grupos (42% no TMO único e 50% no duplo). No entanto, os pacientes submetidos ao duplo TMO apresentaram maior SLE em sete anos (20% contra 10%; $p < 0,03$) e SG em sete anos (42% contra 21%; $p < 0,01$). Este benefício, no entanto, ficou mais evidente apenas para os subgrupos de pacientes que foram maus respondedores ao VAD (< de 50% de redução da proteína M) ou ao primeiro TMO (< de 90% de redução da proteína M) [41]. Mais quatro grupos compararam a estratégia único *versus* duplo TMO (**Tabela 3**).

Tabela 3. Comparação entre os principais estudos randomizados de Auto TMO único *versus* duplo no tratamento do MM

Estudos	Tipo de Auto TMO	Nº de Pacientes	Idade (anos)	Remissão completa	SLE (meses)	SG (meses)
Attal et al [15]	Único Duplo	200	< 61	42%	25	44
		202		50%	30	57
Cavo et al [42]	Único Duplo	110	< 61	31%	21	53
		110		43%	31	58
Fernand et al [33]	Único Duplo	113	< 56	39%	31	50,4
		114		37%	33	55,3
Segeren et al [43]	Único Duplo	129	<66	13%	21	50
		132		29%	22	47

Auto TMO: Transplante autólogo; SLE: Sobrevida livre de eventos. SG: sobrevida global
Adaptado de referência 14.

2.3.1 - Mobilização de CTH

Em condições basais, a quase totalidade das CTH se encontra na medula óssea. Apenas duas em cada 100 mil células mononucleares do sangue periférico são CTH [3].

A mobilização de CTH pode ser induzida em humanos através da administração de agentes quimioterápicos mielossupressores (ciclofosfamida (Ch-G-CSF) e o etoposide) associados a fatores de crescimento hematopoiéticos, como o G-CSF ou GM-CSF (fator de crescimento de colônias de macrófago) ou aos fatores de forma isolada [3, 44].

A mobilização das CTH por fatores de crescimento ocorre principalmente através de dois mecanismos. Reações proteolíticas rompem interações entre as moléculas de adesão expressas na superfície das CTH e seus ligantes no estroma medular. As interações moleculares também são enfraquecidas com a *down regulation* de moléculas de adesão (como as integrinas *very late antigen* (VLA)-4, VLA-5, CD44 e L-selectina). Outro mecanismo, não proteolítico, é a regulação de expressão molecular do fator derivado do estroma tipo 1 (*stromal cell-derived factor type 1*, SDF-1) no RNA-mensageiro [4,45-49].

O SDF-1 provoca retenção de CTH dentro da medula óssea; portanto, sua redução está relacionada à maior mobilização de CTH no sangue periférico, e ocorre tanto por redução de sua expressão, como por aumento da sua degradação por proteínas como a elastase e catepsina G. Por outro lado, o aumento na expressão do receptor do SDF-1, conhecido como CXCR4 ou fusina, está relacionado à maior mobilização de CTH, e seu bloqueio à redução na mobilização. Um pré-requisito para sucesso na mobilização é a inativação da via SDF-1/CXCR4 [50,51].

Os fatores de crescimento são excelentes mobilizadores, devido à sua eficácia e poucos efeitos colaterais (febre ou necessidade transfusional), portanto são largamente utilizados. O dia do pico na contagem de CTH é mais previsível quando estimulado pelo G-CSF do que quando realizado por estimulação com QT; entretanto, nem sempre ocorre a mobilização [52]. Em alguns pacientes as células mobilizadas somente com G-CSF não conseguem atingir um número mínimo durante coleta para realizar Auto TMO [3].

Para esses pacientes as CTH deverão ser mobilizadas por QT associada a fatores de crescimento. Foi documentado que a quantidade de CTH circulante aumenta durante o período da rápida recuperação leucocitária de pacientes que

utilizaram QT [53,54]. Quando o paciente realiza QT combinada a fatores de crescimento de colônias, as citocinas terão efeito sinérgico aumentando ainda mais as CTH [54]. Estudos comparando os dois principais métodos de mobilização apontam que Ch-GCSF é mais efetivo que G-CSF isolado, embora associado à maior toxicidade, risco aumentado de neoplasia secundária, diminuição na fertilidade, cardiotoxicidade, risco de citopenias e infecção [51,55]. A melhor dose para mobilização com ciclofosfamida não foi estabelecida e pode variar entre 2 e 7 g/m². Quanto maior a dose, maior é a quantidade de células mobilizadas, mas também aumenta o risco de toxicidade e morbidade [44]. Alguns autores relatam a ocorrência de lesão no microambiente medular causada pela ciclofosfamida, porém este achado não é uniforme em todos os estudos [51]. A associação de etoposide a ciclofosfamida não resultou em aumento na eficiência de mobilização em um estudo, mas foi observado um aumento na toxicidade [55].

Vários protocolos de QT utilizados nos tratamentos de doenças hematológicas também têm sido utilizados na mobilização das CTH. O esquema DCEP (dexametasona, ciclofosfamida, etoposide, cisplatina) é utilizado normalmente como terceira linha no tratamento do MM recaído ou refratário. É um tratamento eficaz e seguro, com toxicidade moderada, e pode ser utilizado para a mobilização de CTH [56]. O ESHAP (etoposide, metilprednisolona, citarabina e cisplatina) é um regime bastante eficaz como terapia de resgate e mobilização em pacientes com linfoma [57].

O G-CSF peguulado é de longa duração, e tem sido utilizado com a finalidade de diminuir o tempo de neutropenia induzida por QT e mobilizar CTH em diferentes condições hematológicas, porém os dados em MM ainda são limitados [58].

Algumas alternativas para mobilização têm sido estudadas para pacientes com MM e linfoma não-Hodgkin que falharam as alternativas convencionais. O AMD-3100 associado ao G-CSF possui um efeito sinérgico e tem se mostrado um eficaz mobilizador de CTH para Auto TMO em pacientes que não conseguiram coletar o número suficiente de células com outros regimes de mobilização. Essa nova medicação tem poucos efeitos colaterais, mas há relatos de parestesias, reações no local da injeção e efeitos gastrintestinais. O seu mecanismo de ação se dá pela ligação ao receptor CXCR4 e bloqueio do sinal para SDF-1 [59,60]. Este medicamento oferece uma nova forma de coleta de CTH para Auto TMO, especialmente para pacientes que falham a mobilização, com alta taxa de sucesso, sem efeitos relacionados com o tempo da pega no TMO [60].

2.3.2 - Coleta de CTH

A coleta de CTH é realizada por leucaférese. Este procedimento consiste em submeter o paciente a um processamento do seu sangue através de máquina de aférese (processadora celular) utilizando o protocolo da máquina "coleta de células mononucleares", e realizado por veia periférica ou cateter de duplo lúmen. É utilizada solução anticoagulante durante o procedimento de forma contínua. Este mecanismo é capaz de retirar lentamente as células desejáveis e depositá-las em bolsa própria. Normalmente, o procedimento é bem tolerado e sem complicações. O volume do produto final é fruto do parâmetro da máquina "*collect replace*". Este é inserido no início da coleta, pelo operador, e indica a velocidade de aspiração de CTH a cada minuto, em geral variando entre 1 e 1,5 ml por minuto [61].

A coleta de CTH é realizada através do processamento de 2 a 3 volumes total de sangue (TBV, *total blood volume*), mas a maioria dos pacientes hematológicos

previamente tratados requer mais de uma sessão de leucaférese. Esforços para melhorar a coleta de CTH têm sido desenvolvidos. Um deles é o processamento de grandes volumes (definido como > 3 TBV processadas em um único procedimento de leucaférese) [62].

2.3.3 - Fatores associados à falha na mobilização de CTH

Algumas variáveis estão relacionadas à falha na mobilização de CTH. Tais fatores podem estar ligados a características do indivíduo, ao procedimento, ou à forma de mobilização.

Algumas variáveis ligadas ao indivíduo têm sido associadas à falha de coleta de um número mínimo necessário para a realização do Auto TMO. O número de terapias quimioterápicas anteriores e sua duração, incluindo regimes com agentes alquilantes, podem influenciar na coleta da CTH e na recuperação pós-TMO. Os agentes deletérios à medula óssea, como o MEL e nitrosuréis, devem ser evitados em pacientes potencialmente candidatos a Auto TMO, ou suas células devem ser coletadas antes o paciente receber esses medicamentos [63-65].

O uso da talidomida também influenciará negativamente a mobilização da CTH, diminuindo a quantidade de células do produto final, provavelmente por efeitos imunomoduladores [66]. Esta influência não foi observada por Weber et al [67], uma vez que os pacientes do seu estudo obtiveram uma mobilização eficaz após o uso de dexametasona associada à talidomida, talvez por este ter utilizado uma quantidade alvo de células menor. Portanto, é recomendado que a talidomida seja suspensa antes da mobilização das CTH para prevenir uma influência negativa na quantidade de células [68].

O uso de lenalidomida como terapia de indução também está associado à baixa quantidade de CTH mobilizadas [22,69]. A lenalidomida é um agente eficaz no tratamento do MM, mas alguns estudos sugeriram que seu uso afeta negativamente a subsequente mobilização das CTH. O uso prévio desta droga está associado à falha na mobilização com G-CSF, e remobilização com QT é frequentemente recomendado nestes pacientes [70], mas o mecanismo pelo qual esta associação ocorre ainda não foi esclarecido [65].

No estudo IFM 2005/1 a utilização do bortesomib no tratamento do MM teve impacto negativo quando comparado à utilização do VAD em relação à quantidade de CTH coletadas [71]. Porém, em um estudo randomizado fase III HOVON-65/GMMG-HD-4, quando o bortesomib foi comparado à terapia VAD para indução, não houve impacto na quantidade de CTH coletadas [72]. O estudo Total Therapy 3 inclusive utiliza bortesomib associado à DT-PACE como terapia de indução de primeira linha envolvendo Auto TMO duplo e conseguem um número de células considerado muito bom ($> 20 \times 10^6$ cels/Kg em 87% dos pacientes) [72].

É recomendado que pacientes com MM realizem a coleta das CTH o mais precoce possível para evitar que o uso de drogas ainda não muito estudadas cause um efeito negativo na mobilização [65].

O uso de RT, local ou extensa, tem sido relacionado a pobres mobilizações, principalmente quando a RT é realizada na região pélvica [22,69,73,74]. A RT afeta diretamente as células da medula óssea, diminuindo a capacidade de produção das CTH em resposta às terapias de mobilização [5].

Morris et cols relacionaram a baixa contagem de plaquetas previamente à coleta de CTH como um fator de risco para falha na coleta de CTH [75]. A baixa

contagem de plaquetas provavelmente reflete uma baixa reserva medular, influenciando a capacidade de mobilização de CTH [75].

Em alguns pacientes com MM, uma infiltração plasmocítica residual permanece após o tratamento de indução antes da coleta, prejudicando a mobilização [69]. Pacientes que não obtêm remissão completa podem apresentar baixo rendimento na coleta de CTH [73].

Outro fator ligado ao hospedeiro é a idade; pacientes idosos têm maior dificuldade de mobilizar CTH. A razão não está bem esclarecida, e pode estar relacionada a uma menor reserva de células tronco na medula óssea [75].

A **tabela 4** resume os fatores relacionados à falha de coleta em pacientes com MM.

Tabela 4: Estudos que identificaram fatores associados com falha de coleta de CTH em pacientes com MM

Estudo	Nº de pacientes	Fator relacionado à falha de coleta de CTH	Tipo de mobilização
Callera F et cols [76]	22	RT, QT	Ch-GCSF
De La Rubia et cols [77]	789	Idade avançada, intervalo longo entre diagnóstico e mobilização	70% G-CSF 26% Ch-GCSF
Demirer T et cols [69]	57	RT, QT, Atividade de doença	19 G-CSF 7 Ch-GCSF
Fietz T et cols [78]	21	Idade avançada	G-CSF
Goldschmidt H et cols [79]	103	RT, QT	Ch-GCSF
Guba SG et cols [80]	225	Nenhum	Ch-GCSF
Kobbe G et cols [81]	17	RT, QT	G-CSF
Marit SG et cols [82]	116	Intervalo longo entre diagnóstico e mobilização, QT	Ch-GCSF
Morris CL et cols [75]	984	Idade avançada, baixa contagem de plaquetas, QT	G-CSF Ch-GCSF

QT: quimioterapia; G-CSF: fatores estimulantes de colônias de granulócitos isoladamente; Ch-GSF: QT associada a G-CSF; RT: radioterapia.

A falha na mobilização das CTH gera desperdício financeiro, de tempo da equipe de saúde e do paciente, além de aumentar o período sem tratamento da doença e causar enorme frustração no paciente. Se pudermos identificar quais indivíduos irão ter falha de mobilização com G-CSF antes da coleta, através da

análise destes fatores supracitados, poderíamos utilizar novas estratégias de mobilização como primeira escolha, e assim possivelmente impedir estes prejuízos físicos e psicológicos causados pela falha de coleta.

3 - OBJETIVOS

3.1 Objetivos Gerais

O objetivo deste estudo foi determinar quais fatores influenciam a coleta de CTH nos pacientes com MM mobilizados com G-CSF isoladamente.

3.2 Objetivos Específicos

- Determinar a eficácia da mobilização com G-CSF em pacientes portadores de MM.
- Correlacionar fatores clínicos pré-coleta e fatores do procedimento de coleta com falha de coleta de CTH nos pacientes com MM mobilizados com G-CSF isoladamente, utilizando como ponto de corte 2 e 4 x 10⁶ céls CD34/Kg.

4 - PACIENTES E MÉTODOS

4.1 Características Gerais do Estudo

Este é um estudo de coorte, retrospectivo, de população fixa, em centro único, realizado no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho (HUCFF), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Pacientes com MM que foram submetidos à mobilização de CTH para TMO no período de janeiro de 2003 a dezembro de 2009 foram selecionados. Os pacientes foram avaliados em relação a potenciais fatores de risco para falha da mobilização das CTH.

4.2 Pacientes

4.2.1 – Critérios de inclusão:

- Pacientes com diagnóstico de MM que foram submetidos à mobilização com G-CSF no HUCFF da UFRJ.

4.2.2 – Critérios de exclusão:

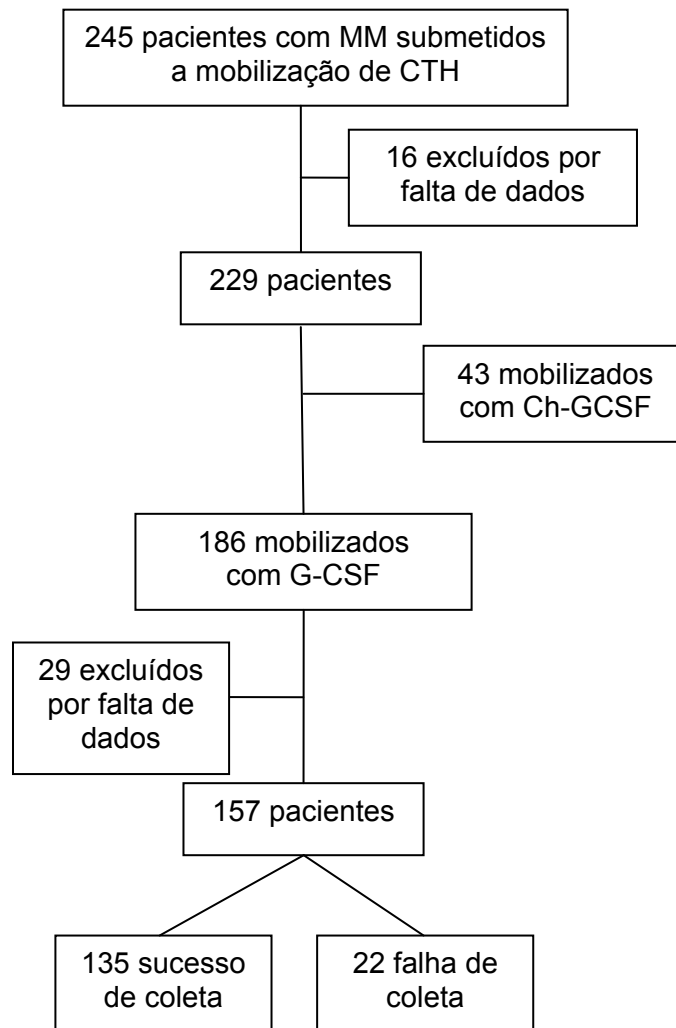
- Ausência de dados em relação ao tipo de mobilização realizada.

4.2.3 – Características da amostra

245 pacientes consecutivos com MM foram submetidos à mobilização de CTH. Dezesesseis pacientes não tinham nenhuma informação a respeito de mobilização, e foram excluídos da análise. Os restantes 229 pacientes foram separados de acordo com o tipo de mobilização: mobilizados com G-CSF isoladamente ou com Ch-G-CSF. Pacientes mobilizados com G-CSF foram divididos grupo de sucesso (grupo

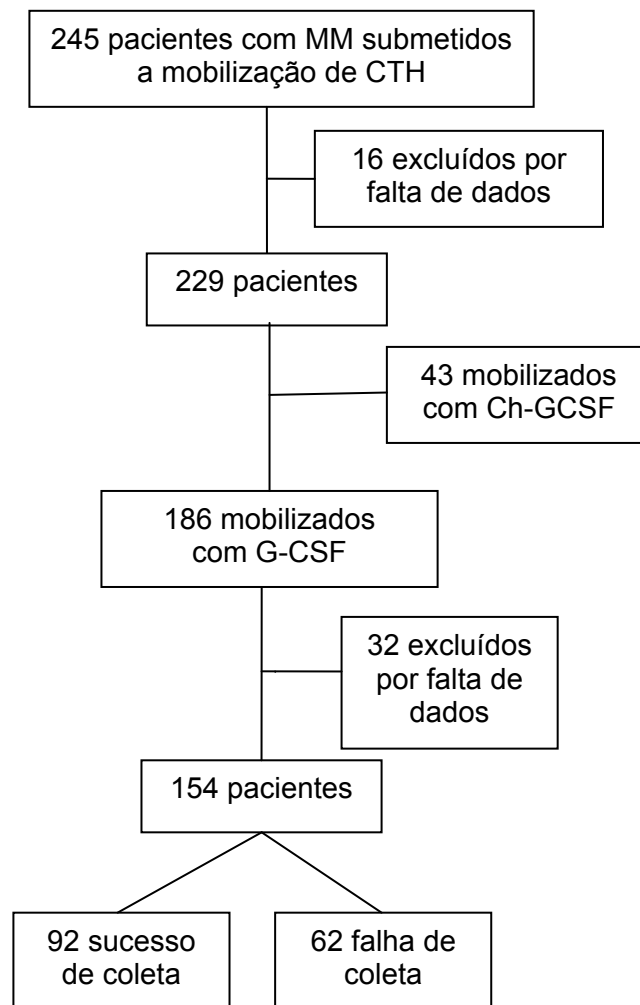
sucesso) da coleta de CTH e grupo de falha da mobilização (grupo falha) (**Figura 1 e 2**).

Figura 1: Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos utilizando como ponto-de-corte 2×10^6 células CD34/Kg



MM: Mieloma Múltiplo; CTH: Células precursoras hematopoiéticas; G-CSF: Fator de crescimento de colônia – granulócitos; Ch-GCSF: Mobilização com ciclofosfamida e G-CSF.

Figura 2: Fluxograma do número de pacientes incluídos e excluídos utilizando como ponto-de-corte 4×10^6 células CD34/Kg



MM: Mieloma Múltiplo; CTH: Células precursoras hematopoiéticas; G-CSF: Fator de crescimento de colônia – granulócitos; Ch-G-CSF: Mobilização com ciclofosfamida e G-CSF.

4.3 Definição dos Diagnósticos

- MM: foi definido de acordo com critérios de diagnóstico internacionais [83].
- Sucesso de coleta de CTH: foi definido como um número de CTH colhidas $\geq 2 \times 10^6$ céls CD34/kg, e falha como $< 2 \times 10^6$ céls CD34/kg. Com o objetivo de avaliar se os fatores de risco analisados também se correlacionavam com sucesso para TMO duplo, o ponto de corte de 4×10^6 céls CD34/kg, também foi analisado.

- Ciclos de QT: foram definidos de acordo com o tipo de QT e o número de ciclos, ficando divididos em 3 grupos: ≤ 4 ciclos de VAD, > 4 ciclos de VAD ou outro tipo de QT diferente de VAD (como uso de talidomida e dexametasona).

4.4 Mobilização de CTH

O protocolo de mobilização de G-CSF isolado consistiu de G-CSF, administrado por via subcutânea na dose de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dia}$ por 4 a 6 dias. A coleta de CTH era iniciada quando ≥ 7 céls/ μL estavam presentes no sangue periférico (pré-coleta). A coleta era realizada diariamente, até a concentração mínima de 2×10^6 céls CD34/kg ser obtida.

4.5 Coleta de CTH

CTH foram coletados com um separador de fluxo contínuo de células (COBE-Spectra; COBE, Denver, CO, E.U.A.). O programa automatizado de leucaférese foi modificado para uma taxa de coleta de 1,0 a 1,5 ml/min. Cada procedimento subsequente ocorreu 2 horas após a última dose de G-CSF. Para cada leucaférese, 4 TBV foram processadas com um fluxo de 70 a 110 ml/min. Reposição intravenosa de eletrólitos (cloreto de potássio, sulfato de magnésio e gluconato de cálcio) foi realizada para permitir a tolerabilidade do paciente a este grande volume processado (maior quantidade de solução anticoagulante). Dados de *collect replace* e volume processado foram registrados para analisar se o procedimento era padronizado. Um cateter duplo lúmen de poliuretano foi utilizado para acesso venoso central na maioria dos pacientes.

4.6 Contagem de CTH

A contagem de CTH foi realizada com contador celular automático ou manualmente com um hemocitômetro. Os anticorpos monoclonais conjugados com substâncias fluorocromos tais como CD34-PE (8G12, BD, Biosciences, e San Jose, CA), CD45-FITC (2D1, BD, Biosciences, San Jose, CA), e controle PE do isotipo IgG (Ig G1, BD Biosciences, San Jose, CA) foram utilizados para identificação das células. Após a incubação por 30 minutos a 4°C com os anticorpos, as células foram lavadas e incubadas por 6 minutos em temperatura ambiente no escuro com solução de lise para as hemácias (FACS Solução de Lise da D & B). As células suspensas foram lavadas com solução salina tamponada com fosfato (solução PBS) e ressuspendidas em solução fixadora. A proporção de células CD34 foi identificada pela análise de citometria de fluxo FACS Calibur (Becton Dickinson) em amostras frescas. As reações foram realizadas para identificar a população de CTH com base nas orientações da *International Society for Cellular Therapy* [84-86].

4.7 Avaliação de Fatores Associados à Falha de Mobilização e Análise Estatística

Os grupos de sucesso e falha de coleta com G-CSF foram comparados quanto às características demográficas (idade, sexo, peso), contagem de plaquetas antes da mobilização, RT prévia, TBV, número de CTH pré-coleta, tipo de QT prévia, e fatores relacionados ao procedimento de coleta de CTH (volume processado e coletado, *collect replace*, número de sessões e número final de CTH coletadas).

Para analisar as diferenças entre os grupos, variáveis categóricas foram analisadas através do teste Chi-quadrado ou teste exato de Fisher, conforme apropriado, e variáveis numéricas foram comparadas através do teste de Mann-

Whitney. Variáveis com significância (p) < 0,1 na análise univariada foram incluídas em um modelo de regressão logística com método *Backward LR*. Uma curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) foi utilizada para determinar o ponto de corte de variáveis contínuas que se correlacionaram com falha na coleta de CTH.

As análises foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS (*Statistical Product and Service Solutions*) versão students 13.0 para Windows. Valor de p < 0,05 foi considerado estatisticamente significativo.

4.8 Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUCFF/UFRJ. A pesquisa envolveu seres humanos, abrangendo a área de ciências da saúde (medicina). A pesquisa não envolveu genética humana, reprodução humana, população humana, novos fármacos ou testes diagnósticos, nem populações <18 anos, gestantes, portadores de deficiência mental ou embrião/feto.

Este estudo foi conduzido de acordo com termos estabelecidos na resolução de número 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e todas as subseqüentes.

5 - RESULTADOS

De janeiro de 2003 a dezembro de 2009, 186 pacientes foram mobilizados com G-CSF. Dados sobre coleta final de CTH não estavam disponíveis em 29 casos (16%). Dentre os 157 remanescentes, a coleta de CTH foi bem sucedida (ponto de corte de 2×10^6 céls CD34/kg) em 135 (85%), e uma ou duas sessões foram necessárias para alcançar o sucesso em 123 indivíduos (91%). A comparação entre os grupos de sucesso e falha na coleta está demonstrada na **Tabela 5**.

Pacientes com coleta de CTH $< 2 \times 10^6$ céls CD34/kg apresentaram menor número de CTH pré-coletadas e coletadas, mas maior volume processado, volume coletado e número de sessões. Em relação às variáveis clínicas, os pacientes que obtiveram falha na coleta tinham maior mediana de idade e menor mediana de contagem plaquetária.

Usando como ponto de corte 4×10^6 céls CD34/kg, sexo e idade foram os únicos parâmetros clínicos estatisticamente significantes entre os grupos (**Tabela 6**).

Tabela 5 – Comparação entre os grupos de sucesso e falha na coleta de CTH de pacientes mobilizados com G-CSF, utilizando como ponto de corte 2×10^6 céls CD34/Kg

Variável	Coleta final de CTH		p
	Grupo Falha < 2×10^6 céls CD34/Kg (n = 22)	Grupo Sucesso $\geq 2 \times 10^6$ céls CD34/Kg (n = 135)	
Sexo masculino	13 (59%)	75 (56%)	0,76
Idade (anos)	60 [29-70]	55 [33-70]	0,006
Peso (kg)	77 [49-126]	72 [45-145]	0,11
Contagem de plaquetas (céls/mm ³)	154500 [6000-300000]	220000 [77000-571000]	0,05
RT prévia*	3 / 16 (19%)	20 / 118 (17%)	0,85
QT prévia**			0,48
< 4 VAD	3 (16%)	17 (14%)	
≥ 4 VAD	5 (26%)	51 (41%)	
Outra	11 (58%)	57 (46%)	
TBV (ml)	5010 [3159-7012]	4345 [2969-7510]	0,10
Pré-coleta de CTH (céls/ μ L)	5,0 [0-43,0]	22,5 [5,0-209,0]	<0,001
Pré-coleta de CTH > 7 céls/ μ L	7 (32%)	133 (99%)	<0,001
Volume processado (ml)	42760 [26960-52480]	26600 [12000-96120]	0,002
Volume coletado (ml)	545 [397-604]	461 [195-891]	0,03
<i>Collect replace</i> (ml/min)	1,4 [1,0-1,7]	1,3 [1,0-2,0]	0,74
Número de sessões***			<0,001
0	6 (38%)	0	
1	0	56 (41%)	
2	10 (63%)	67 (50%)	
3	0	12 (9%)	
Coleta final de CTH	1,20 [0,53-1,82]	4,99 [2,09-19,9]	<0,001

Dados apresentados como número (porcentagem) ou mediana [mínimo-máximo]

*Dados não disponíveis em 6 pacientes do grupo falha e 16 no grupo sucesso.

**Dados não disponíveis em 3 pacientes no grupo falha e 10 no grupo sucesso.

***Dados não disponíveis em 6 pacientes do grupo falha.

RT: radioterapia; VAD: Vincristina, doxorrubicina (Adriamicina) e Dexametasona; TBV: volume sanguíneo total; CTH: células precursoras hematopoiéticas.

Tabela 6 – Comparação entre os grupos de sucesso e falha na coleta de CTH de pacientes mobilizados com G-CSF, utilizando como ponto de corte 4×10^6 céls CD34/Kg.

Variável	Coleta final de CTH		p
	Grupo Falha < 4×10^6 céls CD34/Kg (n = 62)	Grupo Sucesso $\geq 4 \times 10^6$ céls CD34/Kg (n = 92)	
Sexo masculino	29 (47%)	58 (63%)	0,046
Idade (anos)	60 [29-70]	54 [33-67]	<0,001
Peso (kg)	70,5 [48-126]	73 [45-145]	0,10
Plaquetas (céls/mm ³)	223000 [6000-571000]	217500 [77000-432000]	0,84
RT prévia*	9/50 (18%)	12/82 (15%)	0,61
Quimioterapia prévia**			0,09
< 4 VAD	9 (16%)	11 (13%)	
≥ 4 VAD	16 (28%)	39 (46%)	
Outra	32 (56%)	34 (41%)	
TBV (ml)	4139 [2969-7012]	4484 [3046-7510]	0,06
Pré-coleta de CTH (céls/ μ L)	11,5 [0-43,0]	27,0 [6,9-209,0]	< 0,001
Pré-coleta de CTH > 7 céls/ μ L	47 (75%)	91 (99%)	<0,001
Volume processado (ml)	33001 [12970-53620]	25270 [12000-96120]	0,24
Volume coletado (ml)	498 [224-889]	295 [195-891]	0,27
Collect replace (ml/min)	1,3 [1,0-2,0]	1,5 [1,0-2,0]	0,01
Número de sessões***			<0,001
0	6 (11%)	0	
1	10 (18%)	46 (50%)	
2	37 (66%)	37 (40%)	
3	3 (5%)	9 (10%)	
Coleta final de CTH	2,68 [0,53-3,85]	5,8 [4,0-19,9]	<0,001

Dados apresentados como número (porcentagem) ou mediana [mínimo-máxima].

*Dados não disponíveis para 12 pacientes no grupo falha e 10 no grupo sucesso.

**Dados não disponíveis para 5 pacientes no grupo falha e 8 no grupo sucesso.

***Dados não disponíveis para 6 pacientes no grupo falha.

RT: radioterapia; VAD: Vincristina, doxorubicina (Adriamicina) e Dexametasona; TBV: volume sanguíneo total; CTH: células precursoras hematopoiéticas.

A análise de regressão logística, considerando o ponto de corte como 2×10^6 céls CD34/Kg, apontou baixa contagem de plaquetas como o único fator associado à falha de coleta final de CTH ($p=0,03$) (**Figura 3**). Nesta análise, idade também foi influída no modelo final, mas essa variável não foi estatisticamente significativa ($p=0,08$). A curva ROC revelou como melhor ponto de corte para determinar falha de coleta 161.000 plaquetas/mm³, com sensibilidade de 60% e especificidade de 83%

(Figura 4) (Tabela 7). Usando no modelo logístico, contagem < 161.000 plaquetas/mm³ obteve uma razão de chance (OR) de 7,96, com intervalo de confiança a 95% (IC 95%) de 1,97 a 32,1 para falha de coleta. Todos os pacientes com contagem de plaquetas >300000 céls/mm³ tiveram sucesso na coleta de CTH.

Figura 3: Distribuição da contagem de plaquetas no grupo mobilizado com G-CSF, separado pelo resultado de coleta final de CTH.

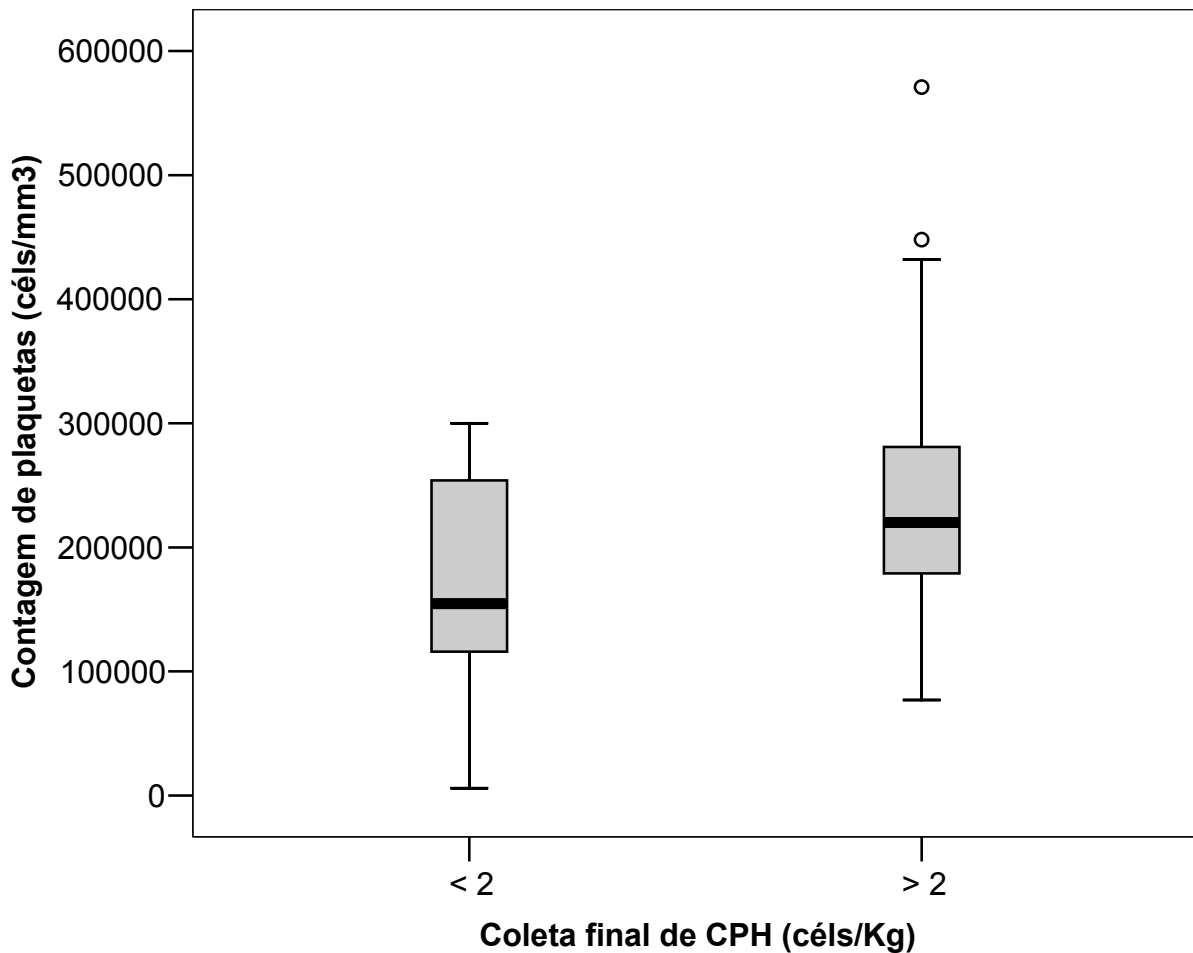
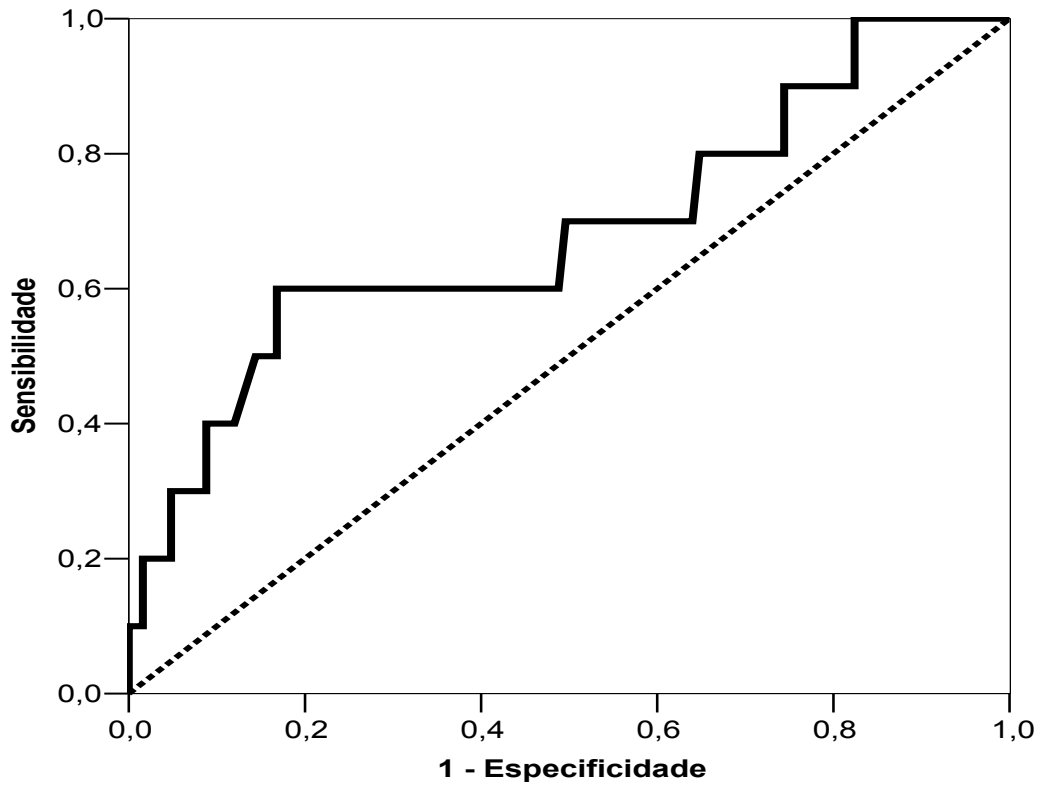


Figura 4: Curva ROC para determinar ponto de corte de contagem de plaquetas em relação à falha de coleta de CTH ($<2 \times 10^6$ céls/Kg) em pacientes mobilizados com G-CSF.



Área sob a curva: 0,684, $p=0,05$, intervalo de confiança a 95% 0,489-0,880

Tabela 7 - Determinação do ponto de corte de contagem de plaquetas (cél/mm³) em relação à falha de coleta de CTH em pacientes mobilizados com G-CSF

Teste positivo se < que:	Sensibilidade	1-Especificidade	Teste positivo se < que:	Sensibilidade	1-Especificidade
5999	0,000	0,000	217500	0,600	0,480
41500	0,100	0,000	218500	0,600	0,488
78500	0,100	0,008	219500	0,700	0,496
81000	0,100	0,016	223000	0,700	0,512
89500	0,200	0,016	226500	0,700	0,536
98000	0,200	0,024	229500	0,700	0,544
102000	0,200	0,032	234000	0,700	0,552
110000	0,200	0,040	236500	0,700	0,560
115500	0,200	0,048	239500	0,700	0,568
117000	0,300	0,048	242500	0,700	0,576
121500	0,300	0,056	244000	0,700	0,584
125500	0,300	0,064	245500	0,700	0,600
127500	0,300	0,072	247000	0,700	0,608
134000	0,300	0,080	249000	0,700	0,616
140000	0,300	0,088	251000	0,700	0,624
143500	0,400	0,088	252500	0,700	0,632
146500	0,400	0,096	253500	0,700	0,640
148000	0,400	0,120	254500	0,800	0,648
150500	0,500	0,144	256000	0,800	0,656
153500	0,500	0,152	258500	0,800	0,664
156500	0,500	0,160	262000	0,800	0,672
159000	0,500	0,168	264500	0,800	0,680
161000 (*)	0,600	0,168	265500	0,800	0,688
163000	0,600	0,176	268000	0,800	0,696
165000	0,600	0,184	271000	0,800	0,704
167000	0,600	0,192	274500	0,800	0,728
170500	0,600	0,216	277500	0,800	0,736
175500	0,600	0,232	279000	0,800	0,744
178500	0,600	0,240	280500	0,900	0,744
181000	0,600	0,264	283000	0,900	0,768
183500	0,600	0,280	287000	0,900	0,776
184500	0,600	0,288	290500	0,900	0,784
185500	0,600	0,296	293500	0,900	0,800
186500	0,600	0,304	296000	0,900	0,808
188500	0,600	0,312	297500	0,900	0,816
191000	0,600	0,320	299000	0,900	0,824
192500	0,600	0,328	304500	1,000	0,824
193500	0,600	0,344	309500	1,000	0,832
195500	0,600	0,360	310500	1,000	0,840
199500	0,600	0,376	312000	1,000	0,848
203000	0,600	0,408	313500	1,000	0,856
204500	0,600	0,416	317000	1,000	0,864
205500	0,600	0,432	323000	1,000	0,872
207000	0,600	0,440	332500	1,000	0,880
208500	0,600	0,448	342000	1,000	0,888
210500	0,600	0,456	346500	1,000	0,904
212500	0,600	0,464	356000	1,000	0,912
215000	0,600	0,472	365500	1,000	0,920

(*) Definido como ponto de corte de melhor relação sensibilidade e 1-especificidade.

No grupo com menos de 4×10^6 céls CD34/Kg mobilizadas, a mediana da idade foi maior que no grupo com sucesso de mobilização para transplante duplo (60 [29 e 70 anos] versus 54 [33-67], $p < 0,001$). Na análise de regressão logística, idade foi o único fator associado à falha de coleta de CTH ($p = 0,008$) (**Figura 5**). Este modelo também incluiu sexo e quimioterapia prévia, mas ambos não tiveram significância estatística ($p = 0,15$ e $p = 0,49$, respectivamente). O ponto de corte da idade com melhor sensibilidade e especificidade para determinar falha em coleta de CTH foi 58 anos: especificidade e sensibilidade de 63% (**Figura 6**) (**Tabela 8**). No modelo utilizando a idade dicotomizada em 58 anos, foi encontrado um OR 2,58 (IC95% 1,28 – 5,2) para falha.

Figura 5: Distribuição da idade no grupo mobilizado com G-CSF, separado pelo resultado de coleta final de CTH.

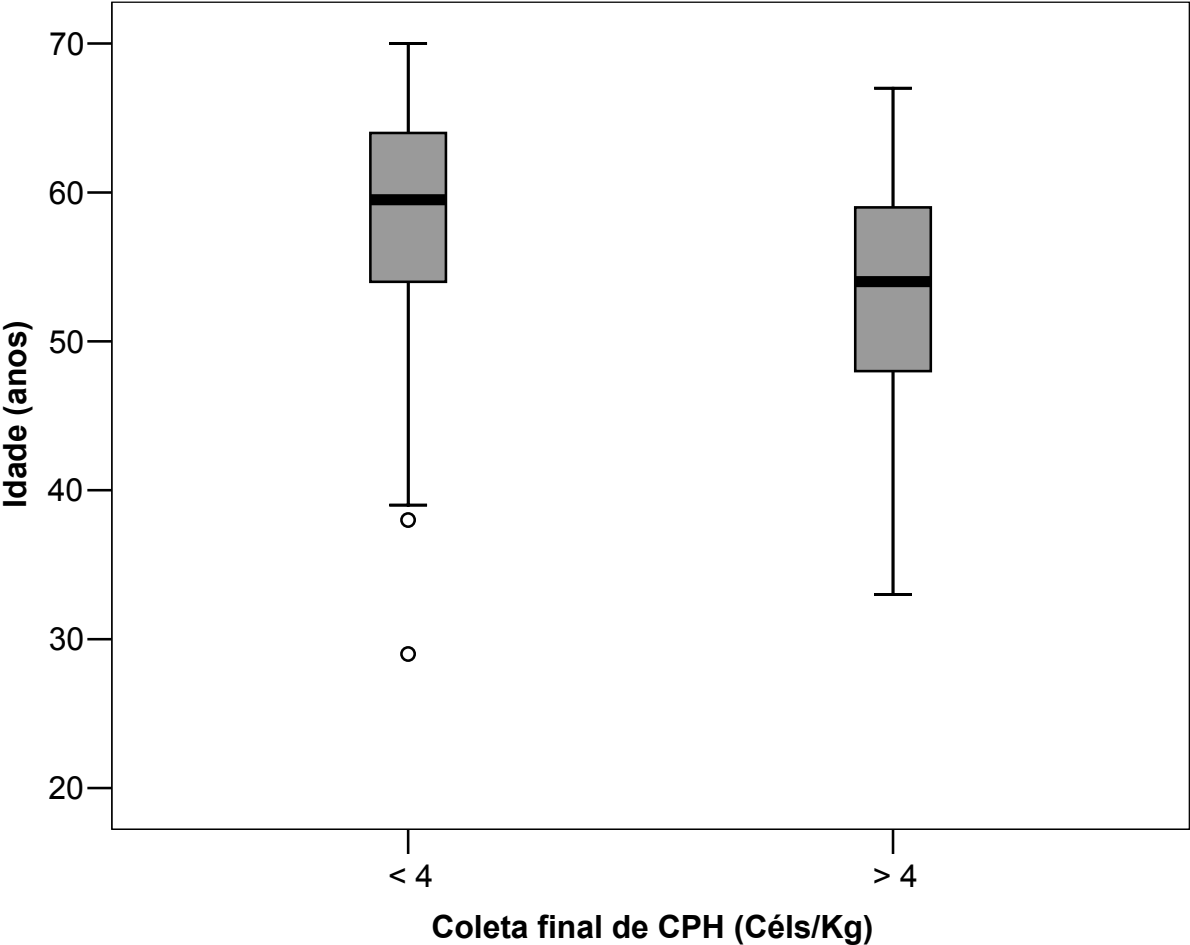
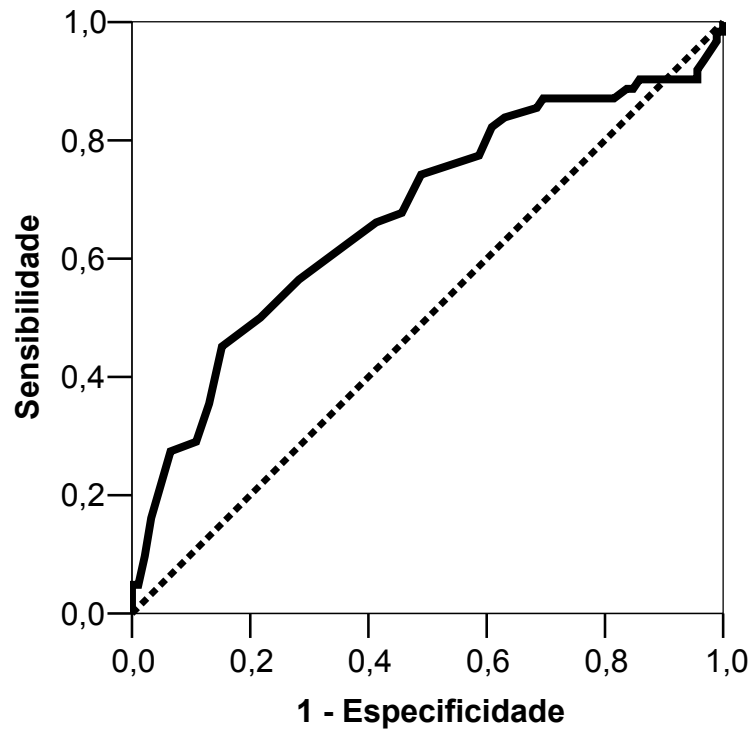


Figura 6: Curva ROC para determinar ponto de corte de idade em relação à falha de coleta de CTH ($< 4 \times 10^6$ céls/Kg) em pacientes mobilizados com G-CSF



Área sob a curva: 0,673, $p < 0,001$, IC95% 0,583-0,763

Tabela 8 - Determinação do ponto de corte de idade (anos) em relação à falha de coleta de CTH em pacientes mobilizados com G-CSF

Teste considerado positivo se maior que:	Sensibilidade	1-Especificidade
28,0	1,000	1,000
31,0	0,984	1,000
35,5	0,984	0,989
38,5	0,968	0,989
39,5	0,935	0,967
40,5	0,919	0,957
41,5	0,903	0,957
42,5	0,903	0,946
43,5	0,903	0,891
44,5	0,903	0,859
45,5	0,887	0,848
46,5	0,887	0,837
47,5	0,871	0,815
48,5	0,871	0,739
49,5	0,871	0,696
50,5	0,855	0,685
51,5	0,839	0,630
52,5	0,823	0,609
53,5	0,774	0,587
54,5	0,742	0,489
55,5	0,677	0,457
56,5	0,661	0,413
57,5 (*)	0,629	0,370
58,5	0,565	0,283
59,5	0,500	0,217
60,5	0,452	0,152
61,5	0,355	0,130
62,5	0,290	0,109
63,5	0,274	0,065
64,5	0,161	0,033
65,5	0,097	0,022
66,5	0,048	0,011
67,5	0,048	0,000
69,0	0,032	0,000
71,0	0,000	0,000

(*) Definido como ponto de corte de melhor relação sensibilidade e 1-especificidade.

6 – DISCUSSÃO

Este estudo mostrou que contagem de plaquetas e idade têm influência na coleta final de CTH em pacientes com MM mobilizados com G-CSF, para Auto TMO simples e duplo, respectivamente. Para estes dois fatores pré-coleta, foram definidos pontos de corte para melhor identificação de pacientes com maior risco de falha. Identificamos que pacientes com < 161.000 plaquetas/mm³ apresentam maior dificuldade de mobilização, com taxa de falha de 22% para coleta visando pelo menos 2×10^6 céls CD34/Kg. Para coleta visando duplo TMO (corte de CTH em 4×10^6 céls CD34/kg), o principal fator associado à falha de mobilização foi idade > 58 anos.

A melhor estratégia de mobilização em pacientes com MM permanece controversa. A mobilização com Ch-GCSF tem sido relacionada com melhor eficácia mas, resulta em mais toxicidade do que o G-CSF isoladamente. Portanto, como G-CSF por si só é eficaz na maioria das pacientes, com menor toxicidade e maior facilidade de administração do que Ch-GCSF, é o método de mobilização preferido pela maioria dos centros hematológicos hoje em dia [51]. Resultados similares foram observados neste estudo.

Uma dose adequada de CTH por quilo de peso corporal é um dos principais fatores para obter uma adequada recuperação hematológica após Auto TMO. Embora a quantidade mínima para conseguir essa recuperação foi estimada em 2×10^6 céls CD34/kg de peso corporal [87] o impacto da reinfusão de doses mais elevadas de CTH não foi estabelecido. Um número maior de CTH coletadas tem sido proposto com o objetivo de realizar Auto TMO duplo no tratamento de pacientes com diagnóstico de MM, principalmente para aqueles que não conseguem atingir

uma resposta completa ou pelo menos muito boa (“very good partial response”) após o primeiro Auto TMO [88,89]. Dados de dois ensaios clínicos mostraram uma vantagem significativa em termos de SG e SLE em pacientes que receberam duplo TMO comparado com um único TMO nesta situação específica [42,77]. Nas situações em que um segundo Auto TMO é planejado, 4×10^6 céls CD34/kg é o mínimo de células aceito para uma única mobilização para ambos os procedimentos. Neste estudo, foram realizadas análises considerando ambos os pontos de corte (2 e 4×10^6 céls CD34/kg).

Para Auto TMO único, todos os pacientes com mais de 300.000 plaquetas/mm³ tiveram sucesso na coleta de CTH. Moris et cols [75] também encontraram baixa contagem de plaquetas como um fator que influenciou negativamente o sucesso da coleta de CTH. Plaquetopenia pode ser diretamente relacionada à reserva da medula óssea, que influencia a capacidade de mobilização de CTH. Neste estudo o número de plaquetas foi uma variável independente relacionada à falha de coleta visando o corte de 2×10^6 céls CD34/kg, e o melhor ponto de corte para prever falha foi de 161.000 plaquetas/mm³. A chance de falha foi oito vezes maior em pacientes com contagem de plaquetas abaixo desse valor.

Idade é outro fator importante no contexto da escolha do tratamento e do protocolo de mobilização para o paciente com MM. Protocolos de mobilização em pacientes idosos apresentam piores resultados quando comparados com pacientes mais jovens. A razão não está bem esclarecida, e pode estar relacionada a uma menor reserva de células tronco na medula óssea dos pacientes idosos [75]. Este achado é particularmente interessante uma vez que o MM afeta principalmente pacientes idosos.

O *Spanish Myeloma Study Group* analisou 789 pacientes com MM não-tratados de 66 centros. Uma análise multivariada, considerando-se um ponto de corte de 4×10^6 céls CD34/kg, mostrou que a idade foi o fator mais importante relacionado com sucesso da coleta de CTH, dentre todas as variáveis estudadas [78]. Morris et cols e Fietz et cols também avaliaram idade neste cenário, e encontraram resultados semelhantes [75,78]. Outros grupos não observaram um efeito independente da idade sobre a mobilização de CTH, mas nesses estudos foram analisados apenas pacientes submetidos à mobilização com Ch-GCSF [80,81,83] ou o número de pacientes analisados era pequeno [75]. No presente estudo, foi encontrada associação entre idade e falha; pacientes com idade superior a 58 anos apresentaram pelo menos duas vezes mais chance de falha de mobilização de 4×10^6 céls CD34/kg, em coleta visando duplo Auto TMO.

História prévia de RT também tem sido relacionada à falha de mobilização de CTH. RT pode afetar diretamente as células da medula óssea, diminuindo a capacidade de produção das CTH em resposta às terapias de mobilização. Embora alguns autores encontraram correlação negativa de RT prévia com o número de CTH coletadas [69,76], Rinn et cols procuraram especificamente esta influência em 114 pacientes e não encontraram nenhuma associação [90]. No nosso estudo, não foi notada relação da RT com falha de coleta na análise univariada. Este resultado pode ser afetado pela dose de RT, local irradiado ou tempo entre a realização da RT e mobilização, fatores não avaliados neste estudo.

Uso prévio de QT tóxica para CTH também foi relacionado com falha de coleta em estudos com pacientes com linfoma [78] e com MM [69,71]. Nosso estudo não mostrou nenhuma correlação entre QT prévia, bem como o estudo coordenado pelo *Spanish Myeloma Study Group* [77]. Recentemente, tem-se investigado a

associação entre utilização de terapias prévias com talidomida, lenalidomida e bortezomibe e falha de mobilização, porém até o momento a associação encontrada foi apenas com o uso prévio da lenalidomida [70]. No presente estudo, nenhum paciente recebeu lenalidomida ou bortezomibe previamente a mobilização, portanto não é possível avaliar esta possível interação. Eles receberam VAD isoladamente ou talidomida associada à dexametasona ou doses baixas de alkeran.

Este estudo tem algumas limitações. Como se trata de estudo retrospectivo, não pudemos avaliar variáveis que não tinham sido incluídas no banco de dados, como tempo entre o diagnóstico e coleta ou entre a RT e mobilização e doença em atividade. A coleta de CTH pode ter sido interrompida em alguns pacientes que atingiram o alvo de 2×10^6 céls CD34/kg, o que pode prejudicar os resultados dos dados relacionados ao ponto de corte de 4×10^6 céls CD34/kg.

7 – CONCLUSÕES

- Mobilização com G-CSF isolado é um protocolo de mobilização eficaz para pacientes portadores de MM.
- Para Auto TMO único, baixa contagem de plaquetas esteve associada à falha de mobilização. Para Auto TMO duplo, idade > 58 anos afetou negativamente a coleta de CTH.

Estes achados sugerem que novos estudos devem ser realizados em outras populações amostrais para avaliar o impacto destes fatores no sucesso de coleta de CTH em pacientes com MM mobilizados com G-CSF. Se houver concordância com estes achados, deve-se avaliar a utilização de outros mobilizadores em pacientes com essas características para ganhar tempo e prevenir efeitos adversos desnecessários.

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vela-Ojeda J, Ruiz-Esparza MA. Hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma. *Rev Invest Clin.* 2005; 57:305-13.
2. International Myeloma Working Group. Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders. *Br J Haematol.* 2003; 121:749-57.
3. Moog R. Management strategies for poor peripheral blood stem cell mobilization. *Transfus Apher Sci.* 2008; 38:229–36.
4. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Mobilization by either cyclophosphamide or granulocyte colony-stimulating factor transforms the bone marrow into a highly proteolytic environment. *Exp Hematol.* 2002; 30:440-9.
5. Cottler-Fox MH, Lapidot T, Petit I, et al. Stem cell mobilization. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2003:419-37.
6. Alexanian R, Haut A, Khan AU, et al. Treatment for multiple myeloma. Combination chemotherapy with different melphalan dose regimens. *JAMA.* 1969; 208:1680-5.
7. Alexanian R, Barlogie B, Tucker S. VAD-based regimens as primary treatment for multiple myeloma. *Am J Hematol.* 1990; 33:86-9.
8. Pasqualetti P, Collacciani A, Colantonio D, Casale R. Multiple myeloma: epidemiologic and clinical considerations. *G Ital Oncol.* 1990; 10:71-6.
9. Smith A, Wisloff F, Samson D. Guidelines on the diagnosis and management of multiple myeloma 2005. *Br J Haematol.* 2006; 132:410-51.
10. Sirohi B, Powles R. Multiple Myeloma. *Lancet.* 2004; 363:875–7.

11. Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, et al. International staging system for multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2005; 23:3412-20.
12. Zaidi AA, Vesole DH. Multiple myeloma: an old disease with new hope for the future. *CA Cancer J Clin*. 2001; 51:273-85.
13. Barlogie B, Jagganath S, Vesole DH, et al: Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. *Blood*. 1997; 89:789-93.
14. Maiolino A, Magalhães RJP. O transplante autólogo de células-tronco hematopóéticas no tratamento do Mieloma Múltiplo. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2007; 29:36-41.
15. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Français du Myelome. *N Engl J Med*. 1996; 335:91-7.
16. Jean-Luc Harousseau, Michel Attal, and Herve Avet-Loiseau. The role of complete response in multiple myeloma. *Blood*. 2009; 114:3139-46.
17. Körbling M, Burke P, Braine H, Elfenbein G, Santos G, Kaizer H. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1981; 9:684-90.
18. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*. 1986; 14:192-6.
19. Reiffers J, Bernard P, David B, et al. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Exp Hematol*. 1986; 14:312-5.

20. Körbling M, Dörken B, Ho AD, Pezzutto A, Hunstein W, Fliedner TM. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1986; 67:529-32.
21. Kessinger A, Smith DM, Strandjord SE, et al. Allogeneic transplantation of blood-derived, T cell-depleted hemopoietic stem cells after myeloablative treatment in a patient with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 1989; 4:643-6.
22. To LB, Haylock DN, Simmons PJ, Juttner CA. The biology and clinical uses of blood stem cells. *Blood*. 1997; 89:2233-58.
23. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood*. 2002; 100:2374-86.
24. Arai S, Klingemann HG. Hematopoietic stem cell transplantation: bone marrow vs. mobilized peripheral blood. *Arch Med Res*. 2003; 34:545-53.
25. Haas R, Witt B, Möhle R, et al. Sustained long-term hematopoiesis after myeloablative therapy with peripheral blood progenitor cell support. *Blood*. 1995; 85:3754-61.
26. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2006; 108:4288-90.
27. Gratwohl A, Hermans J, Baldomero H. Hematopoietic precursor cell transplants in Europe: activity in 1994. Report from the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17:137-48.

28. Gratwohl A; EBMT JACIE Accreditation Office. Overview of transplant activity in Europe. *Hematol J*. 2004; 5:29-33.
29. Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K, et al. Results of the EBMT activity survey 2005 on haematopoietic stem cell transplantation: focus on increasing use of unrelated donors. *Bone Marrow Transplant*. 2007; 39:71-87.
30. Barlogie B, Jagannath S, Desikan KR, et al. Total therapy with tandem transplants for newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 1999; 93:55-65.
31. Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006; 24:929-36.
32. Blade J, Rosinol L, Sureda A, et al. High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005; 106:3755-9.
33. Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 348:1875-83.
34. Fermand JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood*. 1998; 2:3131-6.
35. Palumbo A, Bringhen S, Petrucci MT, et al. Intermediate-dose melphalan improves survival of myeloma patients aged 50 to 70: results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2004; 104:3052-7.

36. Colleoni GWB. Tratamento de primeira linha no Mieloma Múltiplo. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2007; 29:31-5.
37. International myeloma working group (IMWG) consensus statement and guidelines regarding the current status of stem cell collection and high-dose therapy for multiple myeloma and the role of plerixafor (AMD 3100). Leukemia. 2009; 23:1904-12.
38. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. J Clin Oncol. 2000; 18:1360-77.
39. Solá C, Maroto P, Salazar R, et al. Bone marrow transplantation: Prognostic factors of peripheral blood stem cell mobilization with cyclophosphamide and filgrastim (r-metHuG-CSF): The CD34⁺ cell dose positively affects the time to hematopoietic recovery and supportive requirements after high-dose chemotherapy. Hematology. 1999; 4:195-209.
40. Weaver CH, Potz J, Redmond, et al. Engraftment and outcomes of patients receiving myeloablative therapy followed by autologous peripheral blood stem cells with a low CD34⁺ cell content. Bone Marrow Transplant. 1997; 19:1103-10.
41. Attal M, Harousseau JL, Facon T, et al. Single vs double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. N Engl J Méd. 2003; 349:2495–502.
42. Cavo M, Tosi P, Zagnagni E, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. J Clin Oncol. 2007; 25:2434-41.
43. Segeren CM, Sonneveld P, van der HB, et al. Overall and event-free survival are not improved by the use of myeloablative therapy following intensified

- chemotherapy in previously untreated patients with multiple myeloma: a prospective randomized phase 3 study. *Blood*. 2003; 101:2144-51.
44. Alegre A, Tomás JF, Martínez-Chamorro C, et al. Comparison of peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with multiple myeloma: high-dose cyclophosphamide plus GM-CSF vs G-CSF alone. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 20:211–7.
45. Levesque JP, Hendy J, Takamatsu Y, et al. Disruption of the CXCR4/CXCL12 chemotactic interaction during hematopoietic stem cell mobilization induced by G-CSF or cyclophosphamide. *J Clin Invest*. 2003; 111:187-96.
46. Levesque JP, Liu F, Simmons PJ, et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood*. 2004; 104:65-72.
47. Petit I, Szyper-Kravitz M, Nagler A, et al. G-CSF induces stem cell mobilization by decreasing bone marrow SDF-1 and upregulating CXCR4. *Nat Immunol*. 2002; 3:687-94.
48. Semerad CL, Christopher MJ, Liu F, et al. G-CSF potently inhibits osteoblast activity and CXCL12 mRNA expression in the bone marrow. *Blood*. 2005; 106:3020-7.
49. Winkler IG, Hendy J, Coughlin P, et al. Serine protease inhibitors serpin1 and serpin3 are down-regulated in bone marrow during hematopoietic progenitor mobilization. *J Exp Med*. 2005; 201:1077-88.
50. Gazitt Y, Freytes CO, Akay C, Badel K, Calandra G. Improved mobilization of peripheral blood CD34+ cells and dendritic cells by AMD3100 plus granulocyte-colony-stimulating factor in non-Hodgkin's lymphoma patients. *Stem Cells Dev*. 2007; 16:57-66.

51. Pusic I, Jiang SY, Landua S, et al. Impact of Mobilization and Remobilization Strategies on Achieving Sufficient Stem Cell Yields for Autologous Transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 14:1045-56.
52. Watanabe H, Watanabe T, Suzuya H, et al. Peripheral blood stem cell mobilization by granulocyte colony-stimulating factor alone and engraftment kinetics following autologous transplantation in children and adolescents with solid tumor. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37:661-8.
53. Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bonadonna G, Gianni AM. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood.* 1989 1;74(6):1905-14.
54. Richman CM, Weiner RS, Yankee RA. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man. *Blood.* 1976; 47:1031-9.
55. Gojo I, Guo C, Sarkodee-Adoo C, et al. High-dose cyclophosphamide with or without etoposide for mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with multiple myeloma: efficiency and toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34:69-76.
56. Dadacaridou M, Papanicolaou X, Maltesas D, et al. Dexamethasone, cyclophosphamide, etoposide and cisplatin (DCEP) for relapsed or refractory multiple myeloma patients. *J BUON.* 2007; 12:41-4.
57. J-L Lee, S Kim, SW Kim, et al. ESHAP plus G-CSF as an effective peripheral blood progenitor cell mobilization regimen in pretreated non-Hodgkin's lymphoma: comparison with high-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35:449-54.

58. Zappasodi P, Nosari AM, Astori C, et al. DCEP chemotherapy followed by a single, fixed dose of pegylated filgrastim allows adequate stem cell mobilization in multiple myeloma patients. *Transfusion*. 2008; 48:857-60.
59. Calandra G, McCarty J, McGuirk J, et al. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34⁺ cells from non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41:331-8.
60. Dugan MJ, Maziarz RT, Bensinger WI. Safety and preliminary efficacy of plerixafor (Mozobil) in combination with chemotherapy and G-CSF: an open-label, multicenter, exploratory trial in patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma undergoing stem cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45:39-47.
61. Mehta J, Singhal S, Gordon L, et al. Cobe Spectra is superior to Fenwal CS 3000 Plus for collection of hematopoietic stem cells. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29:563-7.
62. Malachowski ME, Comenzo RL, Hillyer CD, et al. Large volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in patients with hematologic malignancies. *Transfusion* 1992; 32:732-5
63. Prince HM, Imrie K, Sutherland DR, et al. Peripheral blood progenitor cell collections in multiple myeloma: predictors and management of inadequate collections. *Br J Haematol*. 1996; 93:142-5.
64. Benson DM Jr, Panzner K, Hamadani M, et al. Effects of induction with novel agents versus conventional chemotherapy on mobilization and autologous

- stem cell transplant outcomes in multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51:243-51.
65. Kumar S, Giralt S, Stadtmauer EA, et al. Mobilization in myeloma revisited: IMWG consensus perspectives on stem cell collection following initial therapy with thalidomide-, lenalidomide, or bortezomib-containing regimens. *Blood*. 2009; 114:1729-35.
66. Oakervee H, Popat R, Cavenagh JD. Use of bortezomib as induction therapy prior to stem cell transplantation in frontline treatment of multiple myeloma: impact on stem cell harvesting and engraftment. *Leuk Lymphoma*. 2007; 48:1910-21.
67. Weber D, Rankin K, Gavino M, Delasalle K, Alexanian R. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2003; 21:16-9.
68. Breitkreutz I, Lokhorst HM, Raab MS, et al. Thalidomide in newly diagnosed multiple myeloma: influence of thalidomide treatment on peripheral blood stem cell collection yield. *Leukemia*. 2007; 21:1294-9.
69. Demirer T, Buckner CD, Gooley T, et al. Factors influencing collection of peripheral blood stem cells in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 1996; 17:937-41.
70. Popat U, Saliba R, Thandi R, et al. Impairment of Filgrastim-Induced Stem Cell Mobilization after Prior Lenalidomide in Patients with Multiple Myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:718-23.
71. Harousseau JL, Mathiot C, Attal M, et al. Bortezomib/ dexamethasone versus VAD as induction prior to autologous stem cell transplantation (ASCT) in

previously untreated multiple myeloma (MM): update data from IFM 2005/01 trial. *J Clin Oncol.* 2008; 26:8505.

72. Successful harvesting of peripheral hematopoietic stem cells after induction treatment with bortezomib, adriamycin, dexamethasone (PAD) in patients with newly diagnosed multiple myeloma (MM). *Blood.* 2008; 112:3470.
73. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol.* 1995; 13:2547-55.
74. Bensinger WI, Longin K, Appelbaum F, et al. Peripheral blood stem cells (PBSCs) collected after recombinant granulocyte colony stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol.* 1994; 87:825-31.
75. Morris CL, Siegel E, Barlogie B, et al. Mobilization of CD34+ cells in elderly patients (≥ 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br J Haematol.* 2003; 120:413-23.
76. de la Rubia J, Bladé J, Lahuerta JJ, et al. Effect of chemotherapy with alkylating agents on the yield of CD34+ cells in patients with multiple myeloma. Results of the Spanish Myeloma Group (GEM) Study. *Haematologica.* 2006; 91:621-7.
77. Fietz T, Rieger K, Dimeo F, et al. Stem cell mobilization in multiple myeloma patients: do we need an age-adjusted regimen for the elderly? *J Clin Apher.* 2004; 19:202-7.
78. Goldschmidt H, Hegenbart U, Wallmeier M, Horaus S, Haas R. Factors influencing collection of peripheral blood progenitor cells following high dose

- cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Br J Haematol.* 1997; 98:736-44.
79. Marit G, Thiessard F, Faberes C, et al. Factors affecting peripheral blood progenitor cell mobilization and hematopoietic recovery following autologous blood progenitor cell transplantation in multiple myeloma: a monocentric study. *Leukemia.* 1998; 12:1447-56.
80. Guba SG, Vesole DH, Jagannath S, Bracy D, Barlogie B, Tricot G. Peripheral stem cell mobilization and engraftment in patients over age 60. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 20:1-3.
81. Callera F, Cavenaghi L, de Melo CM. Peripheral blood progenitor cell collection without close monitoring of peripheral blood CD34⁺ cells: A feasible strategy for multiple myeloma or pre-treated Non-Hodgkin's Lymphoma patients mobilized with low-dose cyclophosphamide plus G-CSF. *Transfus Apher Sci.* 2009; 40:91-5.
82. Kobbe G, Söhngen D, Bauser U, et al. Factors influencing G-CSF-mediated mobilization of hematopoietic progenitor cells during steady-state hematopoiesis in patients with malignant lymphoma and multiple myeloma. *Ann Hematol.* 1999; 78:456-62.
83. Fonseca R, Bergsagel PL, Drach J, et al. International Myeloma Working Group molecular classification of multiple myeloma: spotlight review. *Leukemia.* 2009; 23:2210-21.
84. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, Nayar R, Chin-Yee I. The ISHAGE guidelines for CD34⁺ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother.* 1996; 5:213-26.

85. Gratama JW, Chin-Yee IH, Sutherland DR. Isotype controls in the analysis of lymphocytes and CD34⁺ stem and progenitor cells by flow cytometry - time to let go! *Cytometry*. 1998; 34:280-3.
86. Gratama JW, Orfao A, Barnett D, et al. Flow cytometric enumeration of CD34⁺ haematopoietic stem and progenitor cells. European Working Group on Clinical Cell Analysis. *Cytometry*. 1998; 34:128-42.
87. Gianni AM. Where do we stand with respect to the use of peripheral blood progenitor cells? *Ann Oncol*. 1994; 5:781-4.
88. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple Myeloma. *Blood*. 2008; 111:2962-72.
89. Harousseau JL. Autologous transplantation for multiple myeloma. *Ann Oncol*. 2008; 19:128-33.
90. Rinn JP, Schwella N, Wollmer E, et al. Local irradiation prior to stem cell harvest has no influence on CD34⁺ yield: a quantitative analysis. *Ann Hematol*. 2006; 85:38-44.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)