

UTILIZAÇÃO DE CÉLULAS PROGENITORAS DO SANGUE PERIFÉRICO COMO SUPORTE HEMATOPOIÉTICO AUTÓLOGO DE QUIMIOTERAPIAS DE ALTA DOSE

II. Experiência da Unidade de Cuidados Hematológicos Intensivos do IPOFG

M.R.G. SILVA, J.L. PASSOS-COELHO, F. LEAL DA COSTA, M.A. MACHADO, N. MIRANDA, M.H. MIRANDA, A. PARREIRA
Unidade de Cuidados Hematológicos Intensivos (UCHI). Serviço de Hematologia.
Instituto Português de Oncologia. Lisboa.

RESUMO

Apresentamos os resultados de uma estratégia que permite aumentar a eficácia da colheita de progenitores hematopoiéticos a partir do sangue periférico, a citaférese de alto débito, e analisamos a recuperação hematológica após infusão de PBPC como suporte de quimioterapia de alta dose, numa série de doentes oncológicos tratados na UCHI (IPO, Lisboa) com transplantação autóloga. A utilização de citaféreses de alto débito para colheita de PBPC permitiu obter, numa única sessão de citaférese, um enxerto adequado para a transplantação em cerca de 2/3 dos doentes. Entre Abril de 1995 e Setembro de 1997, foram efectuadas 95 transplantações autólogas com suporte de PBPC, em doentes com tumores sólidos (45%) ou hematológicos (55%). A recuperação hematológica pós-transplantação observada foi sobreponível à reportada na literatura e dependente do número de progenitores CD34+ infundidos. Os doentes transplantados com medula óssea e PBPC tiveram recuperações tardias, provavelmente em consequência da colheita de medula óssea ter sido efectuada em doentes com produtos de PBPC considerados insuficientes para transplantação ($<2 \times 10^6$ células CD34+/Kg). A velocidade de recuperação hematopoiética variou ainda com o diagnóstico dos doentes, sendo mais rápida nos portadores de tumores sólidos e mieloma múltiplo e mais lenta nos casos de doença de Hodgkin.

SUMMARY

Use of Peripheral Blood Progenitor Cells as Hemopoietic Support for High-dose Chemotherapy - The experience of the Hematological Intensive Care Unit of the Francisco Gentil Portuguese Institute of Oncology

We report the results of PBPC collection by large volume leukaphereses and the hematologic recovery after high-dose chemotherapy supported by autologous PBPC reinfusion in a series of cancer patients treated at the Hematological Intensive Care Unit (UCHI) (Portuguese Institute of Oncology, Lisbon). Large volume leukaphereses were used to increase the efficacy of the PBPC collection. This modification of the standard apheresis technique allowed the harvesting, in only one session, of enough progenitors to proceed to transplantation in nearly 2/3 of patients and without significant toxicity. From December 1993 until September 1997, 95 autologous PBSC transplants were performed at the UCHI; 45% were performed in solid tumor patients and

55% in patients with hematologic malignancies. Hematologic recovery was similar to that published in the literature and related to the number of CD34+ cells infused. Patients supported with bone marrow in addition to PBPC showed delayed hematopoietic recovery, probably because the bone marrow harvest was only performed when an insufficient number of PBPC had been collected (2×10^6 CD34+ cells/Kg). The speed of hematological recovery differed per diagnosis, being higher in multiple myeloma and solid tumor patients and lower in Hodgkin's disease patients.

INTRODUÇÃO

A infusão de progenitores hematopoiéticos do sangue periférico *peripheral blood progenitor cells*, (PBPC) tem sido utilizada cada vez com maior frequência como suporte hematopoiético após a administração de altas doses de quimioterapia¹. Em relação à transplantação de medula óssea, esta modalidade de suporte apresenta algumas vantagens, nomeadamente a possibilidade de colheita quando há invasão medular pela doença neoplásica ou quando a fibrose ou hipocelularidade tornam difícil a obtenção de progenitores medulares², o facto de se realizar em regime ambulatorio e sem necessidade de anestesia geral³ e, principalmente, o conduzir a uma reconstituição mais rápida da hematopoiese, encurtando assim os períodos de neutropenia e trombocitopenia após o transplante e os riscos infecciosos e hemorrágicos a eles associados⁴⁻⁹. Assim, na última década a transplantação de PBPC tem conhecido um incremento constante e permitido o emprego de *quimioterapias intensivas* num número cada vez maior de doentes, portadores de doenças hematológicas ou de tumores sólidos. As toxicidades e custos desta modalidade terapêutica têm sido progressivamente reduzidos, não ultrapassando a sua taxa de mortalidade actualmente os 5% na maior parte dos centros de transplantação.

Na Unidade de Cuidados Hematológicos Intensivos (UCHI) do IPOFG-Lisboa, o programa de transplantação hematopoiética como suporte de quimioterapia de alta dose iniciou-se no final de 1993. A colheita de PBPC para transplantação foi inicialmente realizada através de citaféreses convencionais e, a partir de Julho de 1995, por citaféreses de alto débito, como forma de aumentar a eficácia da recolha de progenitores¹⁰. Apresentamos os resultados obtidos com a colheita de PBPC em 121 citaféreses de alto débito e discutimos a recuperação hematopoiética obtida nos primeiros 95 doentes que realizaram infusão de PBPC (com ou sem medula óssea associada) nesta Unidade, com ênfase na relação entre a velocidade de recuperação hematopoiética pós-transplantação e, quer o número de progenitores

infundidos (definidos pelas suas características imunofenotípicas), quer o diagnóstico da doença neoplásica subjacente.

COLHEITA DE PBPC POR CITAFÉRESES DE ALTO DÉBITO

O uso de citaféreses de alto débito¹¹⁻¹⁸, definidas como o processamento de mais de três volémias ou mais de 15 litros de sangue por sessão^{14,18}, resulta na mobilização de progenitores hematopoiéticos para o compartimento circulatório durante o procedimento, tanto em doadores normais como em doentes oncológicos^{11,13,15,19}. De facto, Hillyer et al observaram que o número de células CD34+ e de CFU-GM colhidas em cada hora de citaférese de alto débito duplicou entre o início e o fim da colheita¹⁵. Num outro estudo, não houve diferenças entre o número de células CD34+ e de CFU-GM colhidas em períodos sucessivos de duas horas, durante citaféreses de alto débito com a duração de seis horas, embora a concentração destas células no sangue periférico tivesse diminuído em cerca de 75% entre o início e o fim da citaférese¹⁹.

Durante um período de dois anos (de Julho de 1995 a Julho de 1997) foram efectuadas 121 citaféreses de alto débito no IPO (Centro de Lisboa), para colheita de PBPC destinados a transplantação autóloga. As citaféreses foram efectuadas no separador celular de fluxo contínuo COBE Spectra, consistindo a anticoagulação numa combinação de citrato com heparina¹⁰. Setenta e oito doentes efectuaram uma única sessão de citaférese para colheita de PBPC, enquanto vinte doentes efectuaram duas sessões e apenas um foi submetido a três sessões (duas na sequência da primeira mobilização e uma após a segunda), respectivamente. Foi processada uma mediana de 44,3 litros de sangue por sessão (variando entre 18,4 e 58,4), correspondendo a 10,5 (4,2 a 19,7) volémias, ao longo de 306 (126 a 398) minutos. A mediana (e variação) do número de células CD34+ e de CFU-GM obtidos no produto de citaférese foi de $3,1 \times 10^6/\text{kg}$ (0,05 a 44,1) e $3,0 \times 10^5/\text{kg}$ (0,04 a 37,9), respectivamente. Durante a colheita, a concentração de células CD34+ no sangue

periférico diminuiu uma mediana de 58% do início para o fim do procedimento (extremos: subida 36% a descida de 91%). De igual modo, embora não tivessem ocorrido complicações hemorrágicas, a contagem de plaquetas no sangue periférico diminuiu uma mediana de 65% do início para o fim da citáfese, de 147.000/ μ l (35.000 a 319.000) para 47.500/ μ l (14.000 a 149.000).

O emprego desta modalidade de colheita, após mobilização de PBPC com factores de crescimento hematopoético associados ou não a quimioterapia citotóxica, permitiu em 82 procedimentos (68%) colher pelo menos 2×10^6 células CD34+/ μ g numa única sessão de citáfese de alto débito. Este valor corresponde, no IPO, ao limite mínimo de progenitores capazes de assegurar a regeneração hematopoética e, portanto, aceitável para transplantação. As citáfeses de alto débito permitiram assim aumentar a eficácia da colheita de PBPC, sem que se registasse toxicidade significativa associada ao procedimento.

RECUPERAÇÃO HEMATOLÓGICA APÓS REINFUSÃO DE PBPC

Entre Dezembro de 1993 e Setembro de 1997, 95 doentes foram submetidos a quimioterapia intensiva com suporte autólogo de PBPC na Unidade de Cuidados Hematológicos Intensivos (UCHI) do IPOFG-Lisboa. Destes, 81 receberam apenas PBPC, enquanto 14 foram transplantados com PBPC e medula óssea, geralmente por o enxerto de PBPC ter sido considerado insuficiente para transplantação.

Quarenta doentes eram do sexo masculino e cinquenta e cinco do sexo feminino, com uma mediana de idades de 40 anos (variando entre 13 e 59). Cerca de metade dos doentes tinham tumores hematológicos (mieloma múltiplo em 20, doença de Hodgkin em 19 e linfoma não Hodgkin em 13) e os restantes de tumores sólidos (carcinoma da mama em 33, tumores de células germinais em 4, sarcoma de Ewing em 4, pineoblastoma em 1 e meduloblastoma em 1).

Recuperação hematológica global

A mediana do número de células CD34+ reinfundidas no produto de transplante foi de $3,63 \times 10^6$ /Kg, variando entre $0,03 \times 10^6$ /Kg e $29,16 \times 10^6$ /Kg. Este número inclui apenas os progenitores presentes no enxerto de PBPC, mesmo quando se infundiu também medula óssea. A mediana do número de dias pós-transplantação em que foi atingida a contagem de 1000 leucócitos/ μ l e 500 neutrófilos/ μ l em circulação foi 13 (de 8 a 154) e 13 (de 9 a

156), respectivamente (Figura 1). A mediana do número de dias pós-transplantação em que foi atingida a contagem de 20.000, de 50.000 e de 100.000 plaquetas/ μ l foi 16 (de 9 a 472), 26 (de 11 a 595) e 40 (de 13 a +918), respectivamente (Figura 1).

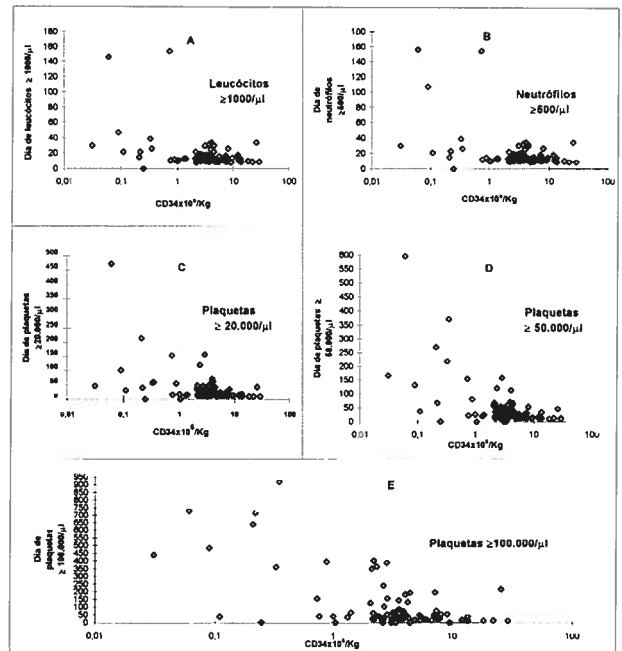


Fig.1 - Recuperação hematológica dos doentes transplantados com produtos de PBPC, em função do número de células CD34+ contidas no enxerto hematopoético. A recuperação hematológica dos doentes foi avaliada pela mediana do número de dias pós-transplantação necessários para atingir 1000 leucócitos/ μ l (A), 500 neutrófilos/ μ l (B), 20.000 plaquetas/ μ l (C), 50.000 plaquetas/ μ l (D) e 100.000 plaquetas/ μ l (E) em circulação no sangue periférico.

Realça-se que só foram incluídos na análise da recuperação de 1.000 leucócitos/ μ l, de 500 neutrófilos/ μ l e de 20.000 plaquetas/ μ l os doentes com um *follow-up* mínimo de 30 dias após transplantação, enquanto que para a análise da recuperação de 50.000 e de 100.000 plaquetas/ml se incluíram apenas os doentes com um *follow-up* mínimo de 60 dias. Assim, foram excluídos todos os doentes com um *follow-up* inferior, ou que tenham falecido durante os períodos referidos sem ter obtido recuperação hematológica. A recuperação hematológica desta população de doentes é sobreponível a dados publicados na literatura²⁰⁻³³.

Comparação da recuperação hematológica entre doentes transplantados apenas com PBPC e com PBPC e medula óssea

Embora durante este período a maioria dos doentes submetidos a quimioterapia de alta dose tenha efectuado apenas colheita de PBPC, houve por vezes necessidade de colher também medula óssea. Assim, num total de 95 transplantações efectuadas, foi necessário recorrer à co-

lheita de medula óssea em 19, por impossibilidade de obter um número adequado de PBPC. Em 13 dos 19 doentes procedeu-se à reinfusão simultânea de ambos os produtos, enquanto que nos restantes 6 (com contagens de progenitores no enxerto de PBPC próximas do valor mínimo considerado aceitável para transplantação) infundiu-se inicialmente apenas o produto de PBPC, reservando a medula óssea para administração em caso de falência de recuperação hematológica. Apenas dois destes doentes, ambos com doença de Hodgkin multi-tratada, necessitaram da reinfusão medular - um adulto com pneumonia grave e em aplasia em dia +10 pós-transplante, e uma criança de 12 anos, por ausência de recuperação da série plaquetária 47 dias depois da infusão de PBPC. Um outro dos seis doentes faleceu subitamente nove dias após transplantação, provavelmente por hemorragia associada a sépsis e ainda sem sinais de regeneração hematopoiética.

A reconstituição da hematopoiese dos doentes transplantados apenas com PBPC, em comparação com a dos doentes transplantados com PBPC e medula óssea, encontra-se representada no Quadro I. Notoriamente, a regeneração hematológica foi mais lenta no segundo grupo. A diferença foi sobretudo evidente na recuperação plaquetária, com uma mediana de recuperação de 20.000, 50.000 e 100.000 plaquetas/ μl em dias +54 (+13 a +472), +131 (+19 a +595) e +395 (33 a +918), respectivamente, em doentes transplantados com PBPC e medula óssea; os valores correspondentes para os doentes que receberam apenas PBPC foram +15 (+9 a +157), +22 (+11 a +157) e +37 (+13 a +403), respectivamente. Como seria de esperar, o número de progenitores presentes no enxerto de PBPC foi inferior entre os doentes transplantados com PBPC e medula óssea, em comparação com os doentes transplantados só com PBPC (mediana de 0,34 e de 3,93 células $\text{CD}34 \times 10^6/\text{kg}$, respectivamente). No entanto, a infusão associada de medula

óssea não foi suficiente para evitar a diferença observada na recuperação hematológica do período pós-transplantação entre os dois grupos.

Relação entre a recuperação hematológica pós-transplantação e o número de células $\text{CD}34+$ reinfundidas no produto de PBPC

O número ideal de células $\text{CD}34+$ nos enxertos de PBPC, ou seja, aquele que assegura uma recuperação rápida, completa e duradoura das séries linfopoiéticas, não se encontra ainda completamente definido. Embora a análise da recuperação hematopoiética pós-transplantação publicada por vários centros aponte para um valor mínimo de 2 a $2,5 \times 10^6$ células $\text{CD}34+/\text{Kg}$ do receptor²⁷, outros centros têm referido uma recuperação ainda mais acelerada quando o produto de PBPC contém valores superiores a 5×10^6 células $\text{CD}34+/\text{Kg}$ ²⁸. É muito claro que acima destes valores se atinge um *plateau* no efeito dose-resposta para o tempo de recuperação hematopoiética pós-transplantação, não sendo vantajosa a adição de maior número de progenitores hematopoiéticos ao enxerto. As diferenças observadas entre diversas instituições poderão ser parcialmente explicáveis por variações na metodologia de enumeração dos progenitores presentes nos enxertos¹.

Na UCHI do IPOFG-Lisboa, o número mínimo de progenitores requerido para transplantação isolada com PBPC tem sido de 2×10^6 células $\text{CD}34+/\text{Kg}$. Os doentes cujo enxerto contenha menos de 2×10^6 células $\text{CD}34+/\text{Kg}$ são assim submetidos a colheita de medula óssea, procedendo-se à infusão associada de ambos os produtos.

Os valores observados na recuperação hematológica após quimioterapia mieloablativa, em função do número de células $\text{CD}34+$ presentes no enxerto, estão documentados no Quadro II. A recuperação de 1.000 leucócitos/ μl

Quadro I - Recuperação hematológica dos doentes transplantados com PBPC¹

	Células $\text{CD}34 \times 10^6/\text{Kg}$	1000 leucócitos/ μl ⁴	500 neutrófilos/ μl ⁴	20.000 plaquetas/ μl ⁴	50.000 plaquetas/ μl ⁴	100.000 plaquetas/ μl ⁴
Todos os doentes (n=94)	3,63 (0,03-29,16)	13 (8-154)	13 (9-156)	16 (9-472)	26 (11-595)	40 (13-918)
PBPC ² (n=80)	3,93 (1-29,16)	13 (8-34)	13 (9-34)	15 (9-157)	22 (11-1579)	37 (13-403)
PBPC+MO ³ (n=14)	0,34 (0,03-1,41)	22 (11-154)	22 (10-156)	54 (13-472)	131 (19-595)	395 (833-918)

¹ Todos os resultados são expressos como mediana e variação

² Doentes transplantados com PBPC

³ Doentes transplantados com PBPC e medula óssea

⁴ Mediana do número de dias pós-transplantação necessários para atingir a contagem de células no sangue periférico

Quadro II - Recuperação hematológica em função do número de células CD34+ infundidas no produto de PBPC¹

Células CD34+ x10 ⁶ /kg	<2	2-5	>5	p ²
1000 leucócitos/ μ l ³	22 (10-154)	13 (8-34)	12 (8-34)	0.002
500 neutrófilos/ μ l ³	21 (10-156)	13 (9-34)	12 (8-34)	0.002
20.000 plaquetas/ μ l ³	50 (13-472)	17 (9-120)	13 (9-41)	0.0001
50.000 plaquetas/ μ l ³	106 (19-595)	30 (13-157)	15 (11-53)	0.0001
100.000 plaquetas/ μ l ³	378,5 (33-918)	42 (14-403)	21 (13-217)	0.003

¹ Todos os resultados são expressos como mediana e variação

² Teste de logrank

³ Mediana do número de dias pós-transplantação necessários para atingir a contagem de células no sangue periférico

e de 500 neutrófilos/ μ l é mais rápida em doentes transplantados com pelo menos 2x10⁶ células CD34+/Kg nos produtos de PBPC, apesar de ter sido realizada infusão associada de medula óssea nos restantes doentes e da administração de G-CSF desde o dia +6 até à recuperação hematopoiética a todos os casos, excepto quando o diagnóstico era de mieloma múltiplo. Contudo, a recuperação plaquetária foi mais rápida em doentes que receberam pelo menos 5x10⁶ células CD34+/Kg no produto de PBPC. De facto, as diferenças entre as medianas do dia de recuperação de 20.000, 50.000 e 100.000 plaquetas/ μ l, nos doentes infundidos com, pelo menos, 5x10⁶

células CD34+/Kg e os que receberam PBPC com 2 a 5x10⁶ células CD34+/Kg, são estatisticamente significativas (p=0,0005, p=0,0001 e p=0,01, respectivamente; teste de logrank).

Recuperação hematológica em função do diagnóstico

Dos 95 doentes transplantados com PBPC, 55% tinham neoplasias hematológicas e 45% tumores sólidos. Estes doentes foram transplantados em diferentes fases da sua evolução clínica e após a administração de terapêuticas mielotóxicas diversas. Ambos os factores podem interferir na recuperação hematológica pós-transplantação, causando diferenças por grupo de patologia. Por outro lado, a própria doença poderá ter repercussões sobre os progenitores hematopoiéticos medulares e, assim, condicionar a qualidade do enxerto hematopoiético obtido. De facto, mesmo com números semelhantes de células CD34+ infundidas no enxerto de PBPC, a recuperação hematopoiética em doentes com tumores hematológicos foi mais lenta do que em doentes com tumores sólidos (Quadro III). Estas diferenças são sobretudo evidentes quando se avalia a recuperação de plaquetas para valores de 50.000 e de 100.000/ml.

No Quadro III está representada a recuperação hematopoiética após a transplantação segundo os quatro principais grupos de diagnóstico.

Os doentes com mieloma múltiplo (n=19), embora transplantados com um maior número de células CD34+/Kg, tiveram uma recuperação leucocitária mais

Tabela III - Recuperação hematológica de acordo com o diagnóstico¹

	Células CD34x10 ⁶ /Kg	1000 leucócitos/ μ l ²	500 neutrófilos/ μ l ²	20.000 plaquetas/ μ l ²	50.000 plaquetas/ μ l ²	100.000 plaquetas/ μ l ²
T. Sólidos						
Carcinoma da mama	3,75 (1-29,16)	12 (9-34)	12 (9-34)	13,5 (9-62)	22 (12-112)	37 (13-217)
Outros	3,185 (2,06-18,3)	11 (10-19)	11 (10-19)	13,5 (9-120)	18,5 (11-157)	40 (14-365)
Total	3,63 (1-29,16)	11 (9-34)	12 (9-34)	13,5 (9-157)	20 (11-157)	37 (13-365)
T. Hematológicos						
Doença de Hodgkin	2,17 (0,031-9,14)	13 (8-154)	14 (9-154)	30 (10-215)	49 (13-270)	64,5 (14-640)
Linfoma não Hodgkin	3,53 (0,22-12,28)	13 (10-26)	13 (10-26)	21 (11-59)	28 (15-371)	42 (17-918)
Mieloma Múltiplo	4,45 (0,061-13,49)	16 (12-146)	17 (12-156)	16 (10-472)	22 (13-595)	31 (15-730)
Total	3,36 (0,031-13,49)	15 (8-154)	15 (9-156)	17 (10-472)	29 (13-595)	43 (14-918)

¹ Todos os resultados são expressos como mediana e variação

² Mediana do número de dias pós-transplantação necessários para atingir a contagem de células no sangue periférico

lenta do que os outros grupos. Tal facto deve-se, provavelmente, à ausência de administração de factores de crescimento hematopoiético no período pós-transplantação, justificada não só pela demonstração *in vitro* da estimulação das células do mieloma após exposição a estes factores, como também pela publicação prévia de casos de progressão da doença após administração de G-CSF³⁴. No entanto, a recuperação plaquetária dos doentes com mieloma foi rápida, aproximando-se da observada nas doentes com carcinoma da mama. É importante notar que dos 19 doentes com mieloma múltiplo, apenas três necessitaram de colheita adicional de medula óssea e um de duas mobilizações de PBPC, com o objectivo de obter progenitores suficientes para duas transplantações³⁵, uma explicação possível é a de que só 21% (4 dos 19) destes doentes tenham sido previamente tratados com melfalan durante 12 ou mais meses; é conhecida a potencial lesão irreversível das células estaminais responsáveis pela regeneração hematopoiética condicionada por este agente alquilante.

Os doentes com doença de Hodgkin apresentam algumas características particulares. Por factores relacionados com a própria doença ou com a mielotoxicidade dos regimes de quimioterapia empregues no seu tratamento, é mais difícil proceder à mobilização e colheita de PBPC em doentes com esta patologia. Assim, o número de células CD34+ infundidas nestes doentes foi inferior ao dos restantes grupos diagnósticos, podendo justificar o atraso observado na recuperação plaquetária.

Nas doentes com carcinoma da mama, por outro lado, registou-se em qualquer das três séries a recuperação mais rápida de todas as observadas.

Estes resultados realçam a importância em estabelecer precocemente a indicação para quimioterapia de alta dose, tentando minimizar a exposição medular a medicamentos tóxicos para as células estaminais hematopoiéticas, sem comprometer a eficácia do tratamento oncológico.

CONCLUSÕES

A utilização de PBPC no suporte de quimioterapias intensivas tem reduzido significativamente a toxicidade e os custos desta modalidade de tratamento anti-neoplásico, principalmente devido à maior velocidade de recuperação hematopoiética que acarreta, em comparação com a infusão de medula óssea. A mobilização de progenitores para o sangue periférico, por forma a aumentar a sua concentração no compartimento circulante e a diminuir o número de citaféreses necessário à colheita de um enxerto eficaz, pode fazer-se através da

administração de factores de crescimento isoladamente ou após a administração de agentes citostáticos. A utilização de citaféreses de alto débito, como forma de aumentar a eficácia da colheita de progenitores, permitiu-nos obter um enxerto suficiente para transplantação, com um único procedimento, em cerca de 2/3 dos candidatos a quimioterapia intensiva, sem que se verificassem toxicidades importantes. A análise da recuperação hematológica dos primeiros 95 doentes transplantados com enxertos de PBPC na UCHI do IPOFG-Lisboa revelou resultados sobreponíveis aos reportados na literatura. Nomeadamente, verificou-se uma relação estreita entre o número de células progenitoras CD34-positivas infundidas e a regeneração das séries mielóide e plaquetária. Embora tenha sido exigido um número mínimo de 2×10^6 células CD34+/Kg para suporte de quimioterapia intensiva com PBPC, doentes que receberam produtos contendo mais de 5×10^6 células CD34+/Kg revelaram uma recuperação plaquetária mais rápida. A recuperação da hematopoiese variou também com o diagnóstico dos doentes, sendo particularmente rápida em mieloma múltiplo (provavelmente devido à riqueza dos enxertos destes doentes em progenitores CD34+) e tumores sólidos (doentes talvez submetidos a menos quimioterapia mielotóxica pré-transplantação) e mais lenta em portadores de doença de Hodgkin, os quais são geralmente tratados por períodos prolongados com fármacos lesivos das células progenitoras pluripotentes.

BIBLIOGRAFIA

1. SILVA MRG, PASSOS-COELHO JL, LEAL DA COSTA, F, PAREIRA A: Utilização de células progenitoras do sangue periférico como suporte hematopoiético autólogo de quimioterapias de alta dose - I. Racional e Resultados. *Acta Méd Port* 1999; 12: 265-273
2. KESSINGER A, ARMITAGE JO, SMITH DM et al: High dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with lymphoma. *Blood* 1989; 74:1260-1265
3. LEE J-H, KLEIN HG: Collection and use of circulating hematopoietic progenitor cells. *Hematol Oncol Clin North America*, 1995; 9:1-22
4. REIFFERS J, CASTAIGNE S, TILLY H et al: Hematopoietic reconstitution after autologous blood stem cell transplantation: a report of 46 cases. *Plasma Ther Transf Technol* 1987; 8:360-366
5. TO LB, ROBERTS MM, HAYLOCK DN et al: Comparison of haematological recovery times and supportive care requirements of autologous peripheral blood stem cell transplants, autologous bone marrow transplants and allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9:277-284
6. HENON PR, LIANG H, BECK-WIRTH G et al: Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9:285-291
7. ZIMMERMAN TM, MICK R, MEYERS S et al: Source of stem cells impacts on hematopoietic recovery after high dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:923-927
8. CHAO NJ, SCHRIBER JR, GRIMES K et al: Granulocyte colony-stimulating factor mobilized peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81: 2031-2035

9. SHERIDAN WP, BEGLEY CG, JUTTNER CA et al: Effects of peripheral blood progenitors mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high dose therapy. *Lancet* 1993; 339:640-44
10. PASSOS-COELHO JL, MACHADO A, LUCIO P et al: Large volume leucaphereses are more efficient than standart volume leucaphereses for collection of peripheral blood progenitor cells. *J Hematother* 1997; 6:465-474
11. HILLYER CD, TIEGERMAN KO, BERKMAN EM: Increase in circulating colony-forming units-granulocyte-macrophage during large volume leukapheresis: evaluation of a new cell separator. *Transfusion* 1991; 31:327-32
12. COMENZO RL, MALACHOVSKI ME, MILLER KB et al: Engraftment with peripheral blood stem cells collected by large volume leukapheresis for patients with lymphoma. *Transfusion* 1991; 32:729-31
13. MALACHOWSKI ME, COMENZO RL, HILLYER CD et al: Large volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collections in patients with hematological malignancies. *Transfusion* 1992; 32:732-35
14. HILLYER CD: Large volume leucapheresis to maximize peripheral blood stem cell collection. *J Hematother* 1993; 2:529-32
15. HILLYER CD, LACKEY DA, HART KK et al: CD34+ progenitors and colony-forming units granulocyte-macrophage are recruited during large-volume leukapheresis and concentrated by counterflow centrifugal elutriation. *Transfusion* 1993; 33: 316-21
16. COMENZO RL, MALACHOVSKI ME, MILLER KB et al: Large volume leukapheresis for collection of mononuclear cells for hematopoietic rescue in Hodgkin's disease. *Transfusion* 1995; 35:42-5
17. COMENZO RL, VOSBURGH E, WEINTRAUB LR et al: Collection of mobilized blood progenitor cells for hematopoietic rescue by large volume leukapheresis. *Transfusion* 1995; 35:493-97
18. ALEGRE A, DIAZ MA, MADERO L et al. Large volume leukapheresis for peripheral blood stem cell collection in children: a simplified single-apheresis approach. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17:923-27
19. PASSOS-COELHO JL, BRAINE HG, WRIGHT SK et al: Large-volume leukapheresis using regional citrate anticoagulation to collect peripheral blood progenitor cells. *J Hematother* 1995; 4:11-19
20. HENON PR, LIANG H, BECK-WIRTH G et al: Comparison of hematopoietic and immune recovery after autologous bone marrow or blood stem cell transplants. *Bone Marrow Transplant* 1992; 9:285-291
21. LANGENMAYER I, WEAVER C, BÜCKNER CD et al: Engraftment of patients with lymphoid malignancies transplanted with autologous marrow, peripheral blood stem cells or both. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:241-246
22. ZIMMERMAN TM, MICK R, MEYERS S et al: Source of stem cells impacts on hematopoietic recovery after high dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplantation* 1995; 15:923-927
23. GIANNI AM, SIENA M, BREGNI M et al: Granulocyte-macrophage colony stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989; 2:580-85
24. BENSINGER W, SINGER J, APPLEBAUM F et al: Autologous transplantation with peripheral blood stem cells collected after administration of recombinant granulocyte-colony stimulating factor. *Blood* 1993; 81:3158-3163
25. CHAO NJ, SCHRIBER JR, GRIMES K et al: Granulocyte colony-stimulating factor "mobilized" peripheral blood progenitor cells accelerate granulocyte and platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Blood* 1993; 81: 2031-2035
26. SHERIDAN WP, BEGLEY CG, JUTTNER CA et al: Effects of peripheral blood progenitors mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high dose therapy. *Lancet* 1993; 339:640-44
27. SCHWARTZBERG LS, BIRCH R, BLANCO R et al: Rapid and sustained hematopoietic reconstitution by peripheral blood stem cell infusion alone following high-dose chemotherapy. *Bone Marrow Transplant* 1993; 11:369-374
28. WEAVER CH, HAZELTON B, BIRCH R et al: An analysis of engraftment kinetics as a function of the CD34 content of peripheral blood progenitor collections in 692 patients after the administration of myeloablative therapy. *Blood* 1995; 86: 3961-3969
29. BOIRON J-M, MARIT G, FABERES C et al: Collection of peripheral blood stem cells in multiple myeloma following single high-dose cyclophosphamide with and without recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rhGM-CSF). *Bone Marrow Transplant* 1993; 12:49-55
30. FUKUDA M, KIJIMA S, MATSUMOTO K, MATSUMAYA T: Autotransplantation of peripheral blood stem cells mobilized by chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in childhood neuroblastoma and non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1992; 80:327-331
31. PIERELLI L, IACONE A, QUAGLIETTA AM et al: Haemopoietic reconstitution after autologous blood stem cell transplantation in patients with malignancies: a multicenter retrospective study. *Br J Haematol* 1994; 86:70-75
32. SILVA MRG, PASSOS-COELHO JL, MIRANDA H et al: Kinetics of immune recovery after bone marrow (BMT) and peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Haematologica* 1998 (submetido para publicação)
33. BENSINGER WI, LONGIN K, APPLEBAUM F et al: Peripheral blood stem cells (PBSC's) collected after recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): an analysis of factors correlating with the tempo of engraftment after transplantation. *Br J Haematol* 1994; 87:825-831
34. DE LA RUBIA J, BONANAD S, PAHU J et al: Rapid progression of multiple myeloma following G-CSF mobilization. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 475-476
35. TRICOT G, JAGANNATH S, VESOLE D et al: Peripheral blood stem cell transplants for multiple myeloma: identification of favorable variables for rapid engraftment in 225 patients. *Blood* 1995; 85:588-596