

O transplante de células-tronco hematopoéticas como opção no tratamento de doenças não hematológicas

Hematopoietic stem cell transplant: a therapeutic option for non-hematologic diseases

Milton A. Ruiz¹

Lilian Piron- Ruiz²

Mario R. Lago³

Angelo Maset⁴

Adriana B. Santos⁵

Oswaldo T. Greco⁶

Nesta revisão são abordadas as doenças em que existem dados e perspectivas do uso de transplante de células-tronco hematopoéticas em suas diversas modalidades. São apresentados também os aspectos referentes aos regimes de condicionamento empregados, e sua relação com toxicidade e taxa de mortalidade ligadas ao transplante. São apresentadas as doenças autoimunes e particularizados dados específicos do lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e esclerose múltipla e diabetes mellitus tipo 1. A base do procedimento nas doenças autoimunes é a reprogramação imunológica. Aparentemente o procedimento tem sua indicação nas doenças em que os tratamentos convencionais de imunossupressão tenham falhado, e o dano orgânico não tenha sido definitivo, mas tenha chance de ocorrer caso não seja realizado o transplante. A modalidade aparentemente indicada no momento deve ser o transplante de células-tronco autogênico com regimes de condicionamento não mieloablativo para se obter sobrevivência estimada em mais de 50% em todas as doenças, com baixa toxicidade e com mortalidade nula ligada ao transplante. São apresentados também os resultados nos tumores sólidos, que são discutíveis, e particularidades no câncer de mama. A aparente indicação para os tumores sólidos é transplante de células-tronco alogênico e se baseia no tratamento intensivo com doses mieloablativas com a finalidade de se induzir o efeito enxerto contra o tumor. Os regimes não mieloablativos são preconizados com a finalidade de redução da toxicidade e indução de imunossupressão, sendo os dados insuficientes e discutíveis, o que obriga a introdução de novas estratégias terapêuticas baseadas na terapia imune e celular. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2009; **31**(Supl. 1):68-74.

Palavras-chave: Transplante de células-tronco hematopoéticas; autogênico; alogênico; regimes de condicionamento; doenças autoimunes; tumores sólidos.

Introdução

O transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) é uma estratégia terapêutica eficaz no tratamento da anemia aplásica e das doenças onco-hematológicas.¹ Ele é

discutível, controverso ou experimental, nas imunodeficiências,² doenças genéticas e metabólicas,³ doenças oncológicas⁴ e nas doenças autoimunes.⁵⁻⁷ Da mesma forma, as modalidades de transplantes autogênica ou alogênica aparentada e não aparentada, a fonte das células para o trans-

¹Professor colaborador da Disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMUSP-SP e coordenador do Grupo de Terapia Celular do IMC/HMC – São José do Rio Preto-SP

²Médica Assistente da Unidade de TCTH, APB-Hospital Infante D. Henrique – São José do Rio Preto-SP.

³Biomédico do IMC – São José do Rio Preto-SP.

⁴Médico da APB – Hospital Infante D. Henrique – São José do Rio Preto-SP.

⁵Matemática. Estaticista do Ibilce, São José do Rio Preto – Unesp, SP.

⁶Médico. Chefe do Departamento Científico do IMC, São José do Rio Preto-SP.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP-SP

Correspondência: Milton Artur Ruiz

Avenida Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 144 – Cerqueira César

05403-000 – São Paulo-SP – Brasil

E-mail: milruiz@yahoo.com.br

Doi: 10.1590/S1516-84842009005000028

plante e os regimes de condicionamento têm indicação precisa e determinada nas doenças hematológicas e onco-hematológicas, nas doenças citadas na sequência existe a necessidade de aferir com estudos controlados o papel do TCTH e todas as suas nuances.

Nesta revisão abordaremos as doenças não hematológicas que afetam pacientes em sua maioria na fase adulta, nas quais o TCTH pode ser cogitado como uma opção de tratamento. Os tumores de células germinativas, doenças metabólicas ou erros inatos do metabolismo não serão abordados, mas serão incluídas tabelas com aspectos indicativos da situação destas doenças em relação ao TCTH.

Fontes de informações

Este trabalho foi baseado em uma pesquisa por meios eletrônicos no Medline, Science Citation Index, Food and Drug Administration (www.fda.gov) e na web site do National Institute of Health (www.clinicaltrials.gov) e no mecanismo de busca do site da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (RBHH) e na coleção SciELO Brasil (www.scielo.br/rbhh). Foram incluídos no texto manuscritos que consideramos consagrados independentes do período de publicação.

Método

Foram pesquisados, no período de janeiro de 2000 a 2009, as imunodeficiências, doenças neoplásicas, tumores sólidos, doenças metabólicas e doenças autoimunes e, em todos estes grupos de moléstias, as doenças específicas mais frequentes sob os termos que se seguem: *Stem cell transplantation, Hematopoietic stem cell transplantation, e Peripheral blood stem cell transplantation*.

Doenças autoimunes

As doenças autoimunes são um grupo de moléstias heterogêneas. Em modelos animais de doenças autoimunes (DAI), induzidas por autopeptídeos ou vacinação, o tratamento com o TCTH alogênico ou autogênico teve sucesso em moléstias como lúpus eritematoso sistêmico (LES), artrite reumatóide (AR), *diabetes mellitus* insulino dependente, glomerulonefrite crônica e determinados tipos de *diabetes mellitus* não insulino dependente.⁸

O tratamento das DAI com o TCTH está descrito desde a década de 90.⁹⁻¹² Até o momento, o registro do Grupo Europeu de Transplante de Medula Óssea (EBMT) relata que mais de 1.300 pacientes com DAI isolada já foram submetidos a transplantes.⁵ O procedimento está ancorado na reprogramação imunológica.^{8,13-15} Esta é obtida após uma quimioterapia mielossupressiva e/ou mieloablativa, seguida da reinfusão de CTH de doadores ou próprias com a finalidade de restaurar a função medular e imunológica. A escolha da modalidade de transplante para as DAI, aparentemente, é o TCTH autogênico.^{5,16} Isto se deve a menor toxicidade imedi-

ata e tardia e a uma mortalidade relacionada ao transplante reduzida. O regime de condicionamento sugerido é o não mieloablativo e esta escolha recai no fato de se tratarem de doenças não malignas, sendo, portanto, imprescindível à baixa toxicidade e mortalidade relacionadas ao transplante.^{16,17} Outro dado adicional é que não existem diferenças significativas em relação à sobrevida livre de sintomas de doenças após cinco anos quando os regimes de condicionamento são comparados.¹⁷⁻²⁰ Outro aspecto a ser ressaltado é que os pacientes submetidos ao TCTH alogênico apresentam risco de desenvolverem tardiamente síndromes mielodisplásicas/leucemias,¹⁹ ou de segunda neoplasia em pacientes submetidos ao TCTH.^{21,22} Sempre é bom lembrar que o objetivo principal do tratamento das DAI é o de modificar a história natural da doença muito mais que a obtenção da cura, não devendo também ser esquecido que existem relatos de melhoras espontâneas ou de estabilidade destas doenças em diversos pacientes.⁸

A indicação do TCTH segundo o EBMT deve seguir os critérios abaixo:⁵

1. A doença deve ser grave, ter risco elevado, estar em fase avançada ou em progressão, com possibilidade de evoluir para comprometimento orgânico irreversível.

2. A doença deve ser refratária aos tratamentos convencionais.

3. O TCTH deve ser realizado antes do estabelecimento de um comprometimento orgânico irreversível, para que o possível benefício clínico do transplante possa ser aferido.

Dentre as doenças tratadas com o TCTH podemos citar: lúpus eritematoso sistêmico (LES),⁸⁻¹⁰ esclerose sistêmica (ES),²³⁻²⁵ artrite reumatóide (AR),²⁶ esclerose múltipla (EM)²⁷⁻²⁹ e *diabetes mellitus* do tipo 1 (DM1),³⁰ dentre outras.

No LES refratário, sintomático e com comprometimento orgânico, os resultados com o TCTH autogênico com regime não mieloablativo é semelhante ao de estudo com regime mieloablativo. Em ambos foi observado que a sobrevida livre de doença após cinco anos foi de 50%. No entanto, a taxa de mortalidade ligada ao procedimento entre o TCTH autogênico e o alogênico foi de 2% para 13%.^{31,32}

Nos estudos da esclerose sistêmica, doença que apresenta o maior número de transplantes no EBMT após a esclerose múltipla (MS), o TCTH autogênico não mieloablativo mostrou também ter uma menor taxa de mortalidade, inferior a 4%, enquanto no regime mieloablativo ela foi de 23%. Em ambos os estudos, após cinco anos foi descrita uma taxa de 64% de sobrevida livre de eventos.^{23,24}

A MS é uma doença inflamatória imune mediada. Após diversos estudos com regimes mieloablativos seguidos de alta toxicidade e de mortalidade relacionada ao transplante, existe hoje o consenso de que o TCTH autogênico com regimes não mieloablativos deve ser a praxe, pois o mesmo reverte a incapacidade enquanto a mortalidade relacionada ao transplante está ao redor de zero.^{29,33} Nesta última década

da, o TCTH autogênico tem sido explorado na MS em seus vários aspectos, quais sejam factibilidade, toxicidade, impacto na progressão da doença, achados de Ressonância Magnética e a utilização de mobilizações e associações medicamentosas. Iremos nos ater a dados sólidos, publicados pelo Grupo de Trabalho de Doenças AutoImunes da Sociedade Européia de Transplantes de Medula Óssea que iniciou a coleta de informações através de um banco de dados organizado em 1997. Já houve 2 comunicações.^{28,33} Na segunda comunicação, ocorrida em 2006, Saccardi e col³³ relataram a experiência acumulada em 183 pacientes que se submeteram ao TCTH autogênico. As taxas de mortalidade foram de 5,3 %, e se restringiram ao período anterior ao ano de 2000, relacionadas a regimes terapêuticos distintos. Também existiu correlação entre toxicidade, técnicas de transplante, e condições clínicas no momento do transplante. A melhora ou estabilização do quadro neurológico ocorreu em 63% dos pacientes, com um seguimento médio de 41,7 meses. Assim, aquele grupo de trabalho concluiu que o TCTH autogênico em esclerose múltipla era um procedimento promissor e que diminuía a progressão da doença em pacientes acometidos de MS severa e progressiva, e um estudo fase III foi iniciado. Obviamente, a segurança e aplicabilidade do TCTH autogênico dependem da correta seleção de pacientes e associações medicamentosas. Outras moléstias que apresentam resultados alvissareiros são as doenças de Chrön, polineuropatia inflamatória desmielinizante crônica, dermatomiosite/poliomiosite, poliarterite nodosa, doença de Behcet, arterite de Takayasu e *diabetes mellitus* tipo 1.^{8,30,34,35} Em relação a esta doença, recentes relatos demonstram que a precocidade do TCTH com regime não mieloablativo propicia remissão do quadro desta doença com suspensão do uso de insulina na maioria dos pacientes (14/15) com baixa toxicidade e ausência de mortalidade relacionada ao transplante.³⁵

Apesar dos resultados serem promissores, existem dúvidas que ainda persistem em relação ao TCTH. Isto pode ser observado na plataforma de registro de estudos clínicos americana. Um grande número de DAI encontra-se sob estudo (46 registros), sendo que mais da metade destes abordam especificamente o lúpus e a esclerose múltipla.

Observa-se também uma grande preocupação em relação à segurança do procedimento, e em vários deles a abordagem é do TCTH *versus* altas doses de imunossupressão, com o emprego de anticorpos monoclonais com a finalidade de se obter a depleção de células T.^{36,37,38}

A impressão final é que, apesar dos resultados promissores em diversas doenças, o papel definitivo do TCTH e de suas várias nuances, como já dito anteriormente, ainda está por ser definido.

Na sequência, como exposto, apresentamos várias tabelas. Na Tabela 1 estão as imunodeficiências mais comumente tratadas com TCTH; na Tabela 2 apresentamos a situação atual frente ao TCTH nas doenças metabólicas; e nas Tabelas 3 e 4 algumas doenças hematológicas menos frequentemente transplantadas e a sua situação atual.³

Tabela 1. Imunodeficiências tratadas com TCTH³

<i>Imunodeficiências combinadas graves (SCID)</i>	
•	SCID sem células B ou T
•	SCID com Células B
•	ADA com deficiência de SCID
<i>Imunodeficiências não SCID</i>	
•	Imunodeficiências de Células T
	Síndrome de Omenn's
	Deficiência de Purina nucleosídeo fosforilase
	Deficiência do complexo de histocompatibilidade maior classe II
•	Síndrome de Wiskott-Aldrich
•	Deficiência de CD40 ligand (Síndrome de Hiper IgM ligada ao Cr. X).
•	Doenças dos fagócitos
	Agranulocitose
	Deficiência de adesão leucocitária
	Doença granulomatosa crônica
•	Doença linfoproliferativa ligada ao Cromossomo X

Tabela 2. Doenças metabólicas e situação atual frente ao TCTH³

Doenças	Indicações
Adrenoleucodistrofia	Indicado em pacientes selecionados
Aspartylglicosaminuria	Estudos pilotos
Doença de Batten	Estudos pilotos
Fucosidosis	Estudos pilotos
Doença de Gaucher tipo I e III	Estudos pilotos
Leucodistrofia de Células globoides (GLD)	
Doença de Krabbe	Estudos pilotos
GLD de início tardio	Protocolos clínicos sujeitos a aprovação
Alfa Mannosidosis	Protocolos clínicos sujeitos a aprovação
Leucodistrofia metacromática (MLD)	
MLD tardia da infância	Estudos pilotos
MLD juvenil ou do adulto	Protocolos clínicos sujeitos a aprovação
Mucopolidosis tipo II	Estudos pilotos
Mucopolisacaridoses (MPS)	
Síndrome de Hurler	Indicado em pacientes selecionados
MPS tipo IV	Protocolos clínicos sujeitos a aprovação
MPS tipo VII	Protocolos clínicos sujeitos a aprovação
MPS tipo II, II e IV	Contraindicado
GM1 e GM2 gangliosidosis	Contraindicado
Doença de Newmann-Pick tipo A e C	Contraindicado

Tabela 3. Doenças hematológicas raras tratadas com o TCTH³

Insuficiência medular e citopenias	
• Pancitopenia	Anemia de Fanconi Síndrome de Schwachman-Diamond Disqueratose congênita
• Aplasia de série vermelha	Síndrome de Blackfan-Diamond
• Neutropenia	Neutropenia congênita grave
• Trombocitopenia	
• Trombocitopenia amegacariocítica congênita	
Doenças fagocíticas com comprometimento orgânico	
• Síndromes Hemofagocíticas T	Linfohistiocitose hemofagocítica Síndrome de Chediak-Higashie Síndrome de Griscelli tipo 2 (Mutação RAB27A)
• Osteopetrose maligna da infância	

Tabela 4. Doenças genéticas hematológicas e indicações do TCTH³

Doenças	Indicações
Talassemia maior	Indicado se doador compatível aparentado Estudos pilotos SCU DC não aparentado
Anemia falciforme	Indicado se doador compatível aparentado, indicação decorrente da gravidade da moléstia
Porfiriadiseritropoética congênita	Indicado se doador compatível aparentado Estudos pilotos SCU DC não aparentado
Anemia congênita diseritropoética	Indicado se doador compatível aparentado, indicação decorrente da gravidade da moléstia
Anemia sideroblástica hereditária	Indicado se doador compatível aparentado, indicação decorrente da gravidade da moléstia
Deficiência de piruvatokinase	Indicado se doador compatível aparentado, indicação decorrente da gravidade da moléstia
Tromboastenia de Glanzmann	Indicado se doador compatível aparentado, indicação decorrente da gravidade da moléstia

Tumores sólidos

O TCTH nos tumores sólidos permanece controverso e discutível. Desde o início da década de 90, inúmeros ensaios clínicos foram propostos, principalmente os dirigidos para o tratamento do carcinoma metastático ou inflamatório de mama.^{39,40,41} Em 1995, um artigo sul-africano apresentou resultados impressionantes com altas doses de quimioterápicos seguido do TCTH em relação à sobrevida global e livre de doença.⁴² Estes resultados inibiram outros estudos randomizados que estavam em evolução, e os resultados de outros estudos não confirmaram o estudo sul-africano. Em 1999, o mesmo autor confirmou os resultados em nova publicação.⁴³ Após uma auditoria, os estudos foram considerados fraudulentos.⁴⁴ O comunicado logo se fez sentir com denúncias frente a novos estudos como censura à imprensa leiga e a órgãos

governamentais que haviam desestimulado novos estudos em decorrência dos resultados sul-africanos e propunham restrito seguimento em relação ao código de ética para condução de novos estudos para o câncer de mama.⁴⁵

Os tumores sólidos em geral continuam a utilizar o TCTH como uma forma de tratamento.⁴⁶ Isto pode ser aferido na Tabela 5, onde podemos observar que, no ano de 2006, na Europa foram realizados 1.564 transplantes (85 Alo e 1.479 Auto). A doença que mais se transplantou foi o neuroblastoma seguida do câncer de mama.⁴⁷

Em 66 pacientes de alto risco com câncer de mama metastático de 15 centros, foi avaliada a eficácia do TCTH alogênico. Trinta e nove pacientes (59%) receberam regime mieloablativo e 27 (41%) regime de intensidade reduzida (RIC). O grupo que recebeu RIC tinha um pior *performance status* (PS), (63% vs 23%), e foi também o que desenvolveu menos doença enxerto *versus* o hospedeiro (DECH) após um ano (8/36%). A taxa de mortalidade após cem dias foi

menor no grupo RIC (7/29%), e a sobrevida livre de progressão também foi menor neste grupo após um ano de avaliação (8/23%). Ficou claro, principalmente, que as mulheres do grupo RIC, que desenvolveram DECH agudo, tiveram menor chance de recaída ou de progressão de moléstia, dado consistente com o desenvolvimento do efeito enxerto contra o tumor.⁴⁸

Outro estudo recente em 28 pacientes com câncer de mama inflamatório de estágio III B foi avaliado em relação ao TCTH autogênico. O transplante foi realizado nos pacientes após altas doses de quimioterapia (thiotepa + mitoxantrone + carboplatina) como regime de condicionamento e a mobilização para coletas de CTH com fatores de crescimento. Alguns pacientes

que tiveram indicações receberam, após o transplante, radioterapia e tamoxifen. A sobrevida global e a sobrevida livre de progressão de doença avaliadas após 15 anos apresentaram os seguintes resultados: a sobrevida global foi de 49,5 meses e a mediana de sobrevida livre de progressão de doença de 40 meses. Na última avaliação, 16 pacientes haviam recidivado e o procedimento foi considerado seguro, com baixa toxicidade, além de não ter ocorrido nenhum óbito relacionado ao transplante.⁴⁹

Apesar do apresentado, não existem dados suficientes que indiquem como rotina o uso de altas doses de quimioterapia seguido do TCTH. O TCTH alogênico apresenta alta taxa de morbidade, piora a qualidade de vida dos pacientes, assim como pairam dúvidas em relação à melhora significativa após um ano do procedimento, sendo necessário, então, melhor seleção dos pacientes e a realização de estudos clíni-

Tabela 5. Pacientes submetidos ao TCTH, segundo tipo, doador e fonte de células na Europa no ano de 2006 segundo o EBMT⁴⁷

Tipo Doador Fonte	Neuro	Sar	Tu Germ	Ca Mama	Ewing	Ca Renal	Mel	Ca Cólon	Outros
Alo Ap Id									
MO	7	1	1	8	2	6	2		3
SP	1	1			2				8
SCU	2								
Alo Ap N Id									
MO	1								
SP	9	7	1	4					1
SCU									
Alo Ap gemelar	2	2							
Alo N Ap									
MO	3	3	1						
SP			1	3	3	2			1
SCU									1
Auto									
MO	37	9	7	134	9	1			14
MO+SP	295	63	299		237	7		5	362
Alo Total	25	10	4	15	7	8	2	0	14
Auto Total	332	72	306	134	246	8		5	376
Total	357	82	310	149	253	16	2	5	390

Neuro - Neuroblastoma; Sarc - Sarcoma de tecidos moles; Tu Germ - Tumores germinativos; Ca mama - Carcinoma de mama; Ca renal - Carcinoma renal; Mel - Melanoma; Ca colon - carcinoma de colon; Alo Ap Id - alogênico aparentado idêntico; Alo Ap N Id - Alogênico não aparentado idêntico; Auto - autogênico; MO - Medula óssea; SP- Sangue periférico; SCU - Sangue de cordão umbilical

cos randomizados para responder a questão da indicação do transplante nos vários tipos e fases do câncer de mama. Na plataforma de registros de estudos clínicos americana existem 117 estudos de câncer de mama com TCTH.

Em outros tumores sólidos, o TCTH tem sido utilizado e a literatura sempre demonstra casuística pequena e preferência para a modalidade alogênica com a finalidade de erradicação da moléstia, induzir a DECH para se obter um efeito antitumoral.⁵⁰⁻⁵⁴ Os resultados atuais são tímidos, com alta toxicidade seguida de morbidade e mortalidade, abrindo perspectivas para novas estratégias baseadas na terapia imune e celular, que podem ser apropriadas ao tratamento de tumores sólidos e a cânceres refratários.⁵⁵

Abstract

In this report we discuss data and perspectives of hematopoietic stem cell transplantation in non-hematologic diseases. Aspects related to the conditioning regimen and its relationship with toxicity and mortality are also presented. Specific autoimmune diseases are discussed, in particular systemic lupus erythematosus, systemic sclerosis, multiple sclerosis and type 1 diabetes mellitus. The aim of the procedure in autoimmune diseases is immune reprogramming. Apparently this procedure has indications for diseases in which conventional treatments have failed when organ damage is not

definitive, but likely to occur if transplantation is not performed. The most promising method appears to be autologous stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning regimens to obtain survival that is estimated at more than 50% for all autoimmune diseases, with low toxicity and no mortality related to transplantation. The controversial results of solid tumor treatment and particularities of breast cancer are also presented. Hematopoietic stem cell transplantation is the apparent indication for solid tumors based on intensive treatment with myeloablative doses in order to induce the graft versus tumor effect. The myeloablative conditioning regimens are introduced with the purpose of reducing the toxicity and inducing immunosuppression but the data are insufficient and questionable requiring the introduction of new therapeutic strategies based on cellular and immune therapy.
Rev. Bras. Hematol. Hemoter.

Key words: Hematopoietic stem cell transplantation; autologous; allogeneic; conditioning regimen; autoimmune diseases; solid tumors.

Referências Bibliográficas

- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Caravazzana-Calvo M, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours, and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant.* 2006;37(5):439-49.
- Antoine C, Muller S, Cant A. Long term survival and transplantation of haematopoietic stem cells for immunodeficiencies: report of the european experience 1968-1999. *Lancet.* 2003;361:553-60.
- Steward CG, Jarisch A. Haemopoietic stem cell transplantation for genetic disorders; *Arch Dis Child.* 2005;90(12):1259-63.
- Bregni M. HSCT for solid tumours cap. 31; 464-471 in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A e Masszi T. The EBMT Hand Book - haematopoietic Stem Cell Transplantation - EBMT/ESH, Forum Service Editore Italia -5a. ed. 2008, 592 p.
- Saccardi R, Farge D; HSCT for autoimmune diseases in adults cap. 32: 473 in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A. e Masszi T. The EBMT Hand Book - haematopoietic Stem Cell Transplantation - EBMT/ESH, Forum Service Editore Italia -5a. ed. 2008, 592 p.
- Tyndall A, Saccardi R. Haematological stem cell transplantation in the treatment of severe autoimmune disease: results from phase I/II studies prospective randomized trials and future directions. *Clin Exp Immunol.* 2005;141(1):1-9.
- Dazzi F, van Laar JM, Cope A, Tyndall A. Cell therapy for autoimmune diseases. *Arthritis Res. Ther.* 2007;9(2):206-14.
- Burt RK, Loh Y, Pearce W, Beohar N, Barr WG, et al. Clinical applications of blood-derived and marrow-derived stem cells for nonmalignant diseases *JAMA.* 2008;299(8):925-93.
- Marmont AM, van Lint MT, Gualandi F, Bacigalupo A. Autologous marrow stem cell transplantation for severe systemic lupus erythematosus of long duration. *Lupus.* 1997;6:545-8.
- Burt RK, Traynor A, Ramsey-Goldman R. Hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *N Eng J. Med.* 1997;337:1777-8.
- Voltarelli JC. Hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases in Brazil: current status and future perspectives. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002;24(3):206-11.
- Voltarelli JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas para doenças autoimunes no Brasil. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2002; 24(1):09-13.
- Sikes M, Nikolic B. Treatment of severe auto immune disease by stem cell transplantation. *Nature.* 2005;435:620-7.
- Roux E, Dumont-Girard F, Starobinski M, Siegrist CA, Helg C, et al. Recovery of immune reactivity after T-cell-depleted bone marrow transplantation depends on thymic activity. *Blood.* 2000;96(6):2299-303.
- Alexander T, Thiel A, Rosen O, Massenkeil G, Sattler A, et al. Depletion of autoreactive immunologic memory followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory SLE induces long-term remission through de novo generation of a juvenile and tolerant immune system. *Blood.* 2009; 113(1)214-23.
- Gratwohl A, Passweg J, Bocelli-Tyndall C, et al. Autoimmune diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2005;35(9):869-79.
- Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood.* 2007;110(4): 1388-96.
- Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(6):577-84.
- Burt RK, Marmont A, Oyama Y, et al. Randomized controlled trials of autologous hematopoietic stem cell transplantation for autoimmune diseases: the evolution from myeloablative to lymphoablative transplant regimens. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (12):3750-60.
- Statkute L, Verda L, Oyama Y, et al. Mobilization, harvesting and selection of peripheral blood stem cells in patients with autoimmune diseases undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2007;39(6):317-329
- Friedman DL, RoVo A, Leisenring W, Locasciulli A, Flowers ME, et al. Increased risk of breast cancer among survivors of allogeneic hematopoietic cell transplantation: a report from the FHCRC and the EBMT-Late Effect Working Party. *Blood.* 2008;111(2):939-44.
- Lowe T, Luu T, Shen J, Bhatia S, Shibata S, et al. Male breast cancer 15 years after allogeneic hematopoietic cell transplantation including total body irradiation for recurrent acute lymphoblastic leukemia. *Onkologie.* 2008;31(5):266-9.
- Oyama Y, Barr WG, Statkute L, et al. Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(6):549-55.
- Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, et al. Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67(1):98-104.
- Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR registry. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(8): 974-981.
- Teng YK, Verburg RJ, Sont JK, van den Hout WB, Breedveld FC, van Laar JM. Long-term follow-up of health status in patients with severe rheumatoid arthritis after high-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Arthritis Rheum.* 2005;52(8):2272-6.
- Kozák T, Havrdová E, Pit'ha J, et al. High-dose immunosuppressive therapy with PBPC support in the treatment of poor risk multiple sclerosis. *Bone Marrow Transplant.* 2000;25(5):525-31.
- Fassas A, Passweg JR, Anagnostopoulos A, et al. Autoimmune disease working party of the EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation). Hematopoietic stem cell transplantation for multiple sclerosis: a retrospective multicenter study. *J Neurol.* 2002;249(8):1088-97.
- Burt RK, Cohen BA, Russell E, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: failure of a total body irradiation-based conditioning regimen to prevent disease progression in patients with high disability scores. *Blood.* 2003; 102(7):2373-8.
- Voltarelli JC. Transplante de células-tronco hematopoéticas no diabete melito do tipo I. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2004;26 (1):43-5.
- Burt RK, Traynor A, Statkute L, et al. Nonmyeloablative hematopoietic stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *JAMA.* 2006;295(5):527-35.
- Jayne D, Passweg J, Marmont A, et al; European Group for Blood and Marrow Transplantation, European League Against Rheumatism Registry. Autologous stem cell transplantation for systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2004;13(3):168-76.
- Saccardi R, Kozak T, Bocelli-Tyndall C, et al. Autoimmune diseases working party of EBMT. Autologous stem cell transplantation for progressive multiple sclerosis: update of the European Group for

- Blood and Marrow Transplantation autoimmune diseases working party database. *Mult Scler.* 2006;12(6):814-23.
34. Voltarelli JC, Oliveira MC, Stracieri AB, *et al.* Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(10):1308-9.
 35. Voltarelli JC, Couri CE, Stracieri AB, *et al.* Autologous non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation in newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. *JAMA.* 2007;297(14):1568-76.
 36. Torrente-Segarra V, Lisbona-Pérez M, Rotes-Sala D, Castro-Oreiro S, Carbonell-Abelió J. Clinical biological and ultrasonographic remission in a patient with muskolectal systemic lupus erythematosus with rituximab. *Lupus.* 2009;18(3):270-2.
 37. Robak E, Robak T. Monoclonal antibodies in the treatment of systemic lupus erythematosus. *Curr Drug Targets.* 2009;10(1):26-37.
 38. Garcia-Carrasco M, Jimenez-Hernandez M, Escarcega RO, Mendoza-Pinto C, Galarza-Maldonado C, *et al.* Use of rituximab in patients with systemic lupus erythematosus: an update. *Autoimmun rev* 2009; 8(4):343-348.
 39. Lohrer PJ, Lauer R, Roth BJ, Williams SD, Kalasinsky LA, *et al.* Salvage therapy in recurrent germ cell cancer; ifosfamide and cisplatin plus either vinblastine or etoposide. *Ann Int Med.* 1988; 109:540-6.
 40. Pico JL, Ostronoff JP, Droz D, *et al.* High-dose chemotherapy with cisplatin, etoposide and cyclofosfamide (PEC protocol) followed by autologous bone marrow suport in non seminomatous germ cell tumour. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 1989;8:12 abstract 41
 41. Peter W, Ross M, Vredenburg J, Meisenberg B, Marks LB, *et al.* High-dose chemotherapy and autologous bone marrow support as consolidation after standard - dose adjuvant therapy for high-risk primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 1993;11:1132-43.
 42. Bezwoda WR, Seymour L, Dansey R. High-dose chemotherapy with hematopoietic rescue as primary treatment for metastatic breast cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1995;13(10): 2483-9.
 43. Bezwoda WR. Randomised controlled trial of high-dose chemotherapy versus standard dose chemotherapy for high-risk, surgically treated, primary breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;18:2a
 44. Weiss RB, Rifkin M, Steward FM, Thierial RL Williams LA, *et al.* High-dose chemotherapy for high-risk primary breast cancer. *Lancet* 2000;355:999-1003.
 45. Antman K. Randomized trials of high-dose chemotherapy in breast cancer: fraud, the press and the data (or lessons learned in medical policy governing clinical research). *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2002;113:56-66.
 46. Bregni M. HSCT for solid tumours in adults cap 31: 464 -471, in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A. e Masszi T. The EBMT Hand Book - Haematopoietic Stem Cell Transplantation-EBMT/ESH, Forum Service Editore Itália -5ª ed. 2008, 592 p.
 47. Ljungman P, Gratwöhl A, Indications and current practice for allogeneic and autologous Hsct for haematological diseases, solid tumours and immune diseases. cap. 17: 319-326 in Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Gratwohl A e Masszi T. The EBMT Hand Book - haematopoietic Stem Cell Transplantation- EBMT/ESH, Forum Service Editore Itália -5ª ed. 2008, 592 p.
 48. Ueno NT, Rizzo JD, Demire T, Chen YC, Hegenbart U *et al.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for metastatic breast cancer. *Bone Marrow Transplant* 2008;41(6):537-45.
 49. Yalamanchili K, Lalmuanpuui J, Wahdeed F, Farjami S, Kancherla R, *et al.* High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in stage IIB inflammatory. *Anticancer Res.* 2008;28(5B): 3139-42.
 50. Demire T, Barkholt L, Blaise D, Pedrazzoli P, Aglietta M, *et al.* Transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells: treatment modality for solid tumours. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(5):256-67.
 51. Bregni M, Ueno NT, Childs R, *et al.* The second international meeting on allogeneic transplantation in solid tumours. *Bone Marrow Transplant.* 2006;38(8):527-37.
 52. De Giorgi U, Blaise D, Langue A, Viens P, Marangolo M, Madroszyk D, *et al.* High-dose chemotherapy with peripheral blood progenitor cell suport for patients with no-small cell lung cancer: the experience of the European Group for bone marrow transplantation (EBMT) Solid Tumours Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2007;40(11):1045-8.
 53. Massenkeil, Roigas, Nagy, Wille A, Stroszcznski C, *et al.* Non-myeloablative in metastatic renal cell carcinoma: delayed graft-versus tumour effect is associated with chimerism conversion but transplantation has high toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2004;34:309-16.
 54. Abrey LE, Childs BH, Paleologos N, Kaminer L, Rosenfeld S, Salzman D, *et al.* High-dose chemotherapy with stem cell rescue as initial therapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up. *Neuro Oncol.* 2006;8(2):183-8.
 55. Ballen KK, Colvin G, Dey BR, Porter D, Westerwelt P, *et al.* Cellular immune therapy for refractory cancers: as novel therapy strategies. *Exp Hematol.* 2005;33(12):1427-35.

Avaliação: O tema apresentado consta da pauta elaborada pelo editor, Professor Milton Artur Ruiz, e coeditores deste suplemento, Professores Sergio Paulo Bydlowski e Adriana Seber.

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 24/03/2009

Aceito: 31/03/2009