

Resumo de Tese

Mobilização e coleta das células progenitoras hemopoiéticas periféricas para transplante autólogo em pacientes onco-hematológicos**Mobilization and harvest of peripheral hemopoetic progenitor cells for autologous transplant in onco-hematological patients**

José Francisco Comenalli Marques Júnior

Orientador:

Cármino Antonio de Souza

Resumo

Este é um estudo prospectivo e controlado, de fase II, desenvolvido para analisar a mobilização e a coleta de células progenitoras hemopoiéticas periféricas (CPP), no sentido de identificar fatores preditivos relacionados à coleta por leucaféreses, em pacientes acometidos por doenças hematológicas malignas. De 01/1998 até 08/1999, 41 pacientes (26M/15F), com idade mediana de 35 anos (12 – 59), foram submetidos a 115 procedimentos de leucaféreses para coleta de CPP. Os diagnósticos foram: 21 (51,2%), Linfoma não-Hodgkin (LNH); 15 (36,6%), Doença de Hodgkin (DH); 2 (4,9%), Leucemia mielóide crônica (LMC) e 3 (7,3%), Mieloma múltiplo (MM). Os pacientes foram mobilizados com quimioterapia (Ciclofosfamida (CY) 4g/m², CY 7g/m², Etoposide (VP-16) 2g/m², esquemas "DHAP" ou "Mini-Ice"), seguido por G ou GM-CSF. As leucaféreses foram iniciadas quando a contagem leucocitária periférica atingiu 1,0 x 10⁹/L, objetivando coletar o mínimo de 5 x 10⁶ células CD34⁺/Kg de peso. Onze (9,5%) procedimentos foram realizados em equipamento Dideco Vivacell modelo BT 798 CE/A; Trinta e um (33,9%), em equipamento Baxter CS 3000 plus e sessenta e cinco (56,5%), em equipamento

Fresenius AS 104. Nós analisamos as seguintes variáveis: idade, diagnóstico, regime quimioterápico de mobilização, tipo de fator de crescimento hemopoiético, número de linhas quimioterápicas prévias, antecedente de radioterapia, dias de recuperação leucocitária após quimioterapia de mobilização e número de procedimentos de leucaféreses necessários para a coleta da quantidade desejada de células CD34⁺. A análise estatística foi utilizada com métodos descritivos, ajuste pela Gaussiana (tipo "goodness of fit"), análise univariada e multivariada (ANOVA), correlação de Pearson e análise de regressão com curva Gaussiana bivariada. Foram realizados a mediana de três procedimentos de leucaféreses por paciente (1 – 6). A mediana de dias para a contagem leucocitária periférica atingir 1,0 x 10⁹/L após o "nadir" foi 12 (7-19), e de células CD34⁺ coletadas foi 6,19 x 10⁶/Kg (0,22 – 33,78). A mediana da eficiência de coleta para as células CD34⁺ foi 60,1% (2,40 – 326,79). Em onze pacientes (26,8%), não foi conseguido coletar a quantidade desejada de células CD34⁺. Os pacientes mobilizados com CY 4g/m², apresentaram recuperação leucocitária mais rápida (p=0,03) e menor número de procedimentos de leucaféreses, coletaram mais

células CD34⁺ ($p=0,04$). Na análise multivariada, as variáveis "tipo de quimioterapia de mobilização" e "número de procedimentos de leucaféreses", foram linearmente dependentes ($p=0,05$ e $p=0,009$, respectivamente). Para a variável "número de procedimentos de leucaféreses" e "dias para a recuperação leucocitária após a quimioterapia de mobilização", obtivemos coeficiente de correlação de 0,36 ($p=0,02$). Em conclusão, este estudo mostra a viabilidade para mobilizar e coletar células progenitoras hemopoiéticas periféricas, em pacientes onco-hematológicos, previamente tratados com quimioterapia e/ou radioterapia, com alta eficiência de coleta e baixa morbidade. Há correlação linear entre os dias para a recuperação leucocitária, após a quimioterapia de mobilização, e o número de procedimentos de leucaféreses, necessários para se coletar a quantidade desejada de células CD34⁺. O estudo sugere que a rápida recuperação leucocitária após a quimioterapia de mobilização, principalmente quando usado ciclofosfamida 4 g/m², é um importante preditor para poucos procedimentos de leucaféreses, para se obter boa coleta de células CD34⁺.

Abstract

This is a prospective and controlled study to analyse the mobilisation and collection of pluripotent precursor cells in order to assess the predictive factors related to CD34⁺ yield in patients affected by haematological malignancies. From Jan/98 to Aug/99, 41 patients (26M/15F), with a median age of 35 years (12 – 59), underwent 115 procedures for CD34⁺ cells collection. The diagnoses were: 21 (51.2%) non-Hodgkin lymphomas (NHL); 15 (36.6%) Hodgkin disease (HD); 2 (4.9%) chronic myeloid leukaemia (CML) and 3 (7.3%) multiple myeloma (MM). Patients were mobilised using chemotherapy (Cyclophosphamide (CY) 4g/m², CY7g/m², Etoposide 2g/m², "DHAP" or "Mini-Ice"

regimens) followed by G or GM-CSF. Leukapheresis was started when peripheral white blood cell count (WBC) reached 1.0x10⁹/L. The aim was to collect at least 5x10⁶ CD34⁺ cells/Kg of body weight. Eleven (9.5%) procedures were performed in Dideco Vivacell BT 798 CE/A; thirty nine (33.9%) in Baxter CS 3000 plus and sixty-five (56.5%) in Fresenius AS 104 equipment. We analysed the following variables: age, diagnosis, CT mobilisation regimen, growth factor, previous CT lines, prior RT, WBC recovery and number of apheresis. For statistical analysis, we used descriptive statistics, Gaussian adjustment (goodness of fit), univariate analysis and multivariate analysis (ANOVA), Pearson's correlation and regression with bivariate Gaussian curves. We performed a median of three procedures per patient (1-6). The median of days needed for WBC to reach 1.0 x 10⁹/L after "nadir" was 12 (7-19). The median of and of CD34⁺ cells collected was 6.19 x 10⁶/Kg (0.22-33.78). The median of CD34⁺ efficiency was 60.1% (2.40-326.79). Eleven patients (26.8%) failed to collect the target of CD34⁺ cells. Patients mobilised with CY 4g/m² presented recovery for WBC in less days ($p=0.03$) and less apheresis collected more CD34⁺ cells ($p=0.04$). In the multivariate analysis the variables "type of CT mobilisation" and "number of apheresis procedures" were linearly dependent ($p=0.05$ and $p=0.009$, respectively). For "number of apheresis procedures" and "WBC recovery", we obtained a correlation coefficient of 0.36 ($p=0.02$). This study shows the viability to mobilise and collect PBPC in patients with previous treatment for haematological malignancies, with high efficiency collection and low morbidity related to the procedures. There is a linear correlation between the days needed for WBC recovery after mobilisation and the number of apheresis procedures to collect the target CD34⁺ cells. The study suggests that early WBC recovery, using mainly CY4 mobilisation chemotherapy, is an important predictor for a low number of apheresis to achieve a good CD34⁺ yield.