ALBERT EINSTEIN
SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA BRASILEIRA

Guia do Episódio de Cuidado

Transplante de Medula Óssea Autólogo Adulto

O transplante de medula óssea (TMO) ou transplante de células – tronco hematopoiéticas (TCTH) autólogo ou melhor definido como quimioterapia em altas doses, seguida de resgate de células – tronco hematopoiéticas, constitui opção terapêutica tanto para fins curativos ou de controle de doença, a depender da patologia de base do paciente.
O tempo de hospitalização de pacientes submetidos a TCTH autólogo é em média de 3 a 4 semanas, a depender da patologia de base e consequentemente do regime de condicionamento.

A quimioterapia em altas doses que antecede a infusão das células – tronco é conhecida como regime ou protocolo de condicionamento e tem a finalidade de exterminar quaisquer células tumorais remanescentes que possam se reativar após terapia de indução e, devido seu potencial citotóxico, podem causar injuria permanente ou prolongada nas células – tronco hematopoiéticas, levando a aplasia ou citopenias prolongadas ou permanentes e consequentemente riscos de infecção, sangramento ou sintomas associadas a anemia. Motivo pelo qual, antes de seu início, faz-se a coleta das células – tronco para que esses efeitos colaterais sejam contornados com sua infusão a posteriori, que garantirá a total recuperação da hematopoese. Via de regra utiliza-se Filgrastim (G-CSF) a partir do D+5 após infusão das células – tronco, para acelerar o processo de enxertia neutrofílica, que é definida por contagem absoluta de neutrófilos acima de 500cels/mm3 de sangue periférico, por 3 dias consecutivos.
Normalmente a enxertia neutrofílica ou "pega da medula óssea", ocorre entre 9 a 14 dias após a infusão das células – tronco. Neste período de aplasia há risco aumentado de infecções bacterianas e oportunistas, e por este motivo, faz-se profilaxia contra infecções fúngicas, virais (herpes) e bacterianas (vide abaixo).

O TCTH autólogo é indicado, com intuito curativo, em casos de doenças linfoproliferativas, como os linfomas Hodgkin (LH) e Linfomas Não – Hodgkin (LNH) e Leucemia Mieloide Aguda (LMA) de baixo risco, como alternativa à quimioterapia de consolidação. Também é indicado para pacientes com mieloma múltiplo (MM), contudo é importante mencionar que, diferentemente das doenças onco-hematologicas mencionadas acima, o TCTH para esta patologia não tem potencial curativo, e sim de aprofundamento de resposta e maior controle de doença. Menos frequentemente, há outros diagnósticos não hematológicos, que contemplam TMO autólogo como possibilidade terapêutica, como as doenças auto-imunes e tumores de células germinativas, especialmente neoplasia de testículo.

Para informações sobre terapias de indução das neoplasias hematológicas ou as demais doenças nas quais o TCTH está indicado, vide pathways específicos de cada patologia.
As etapas para o processo até a realização do TMO são as mesmas, independentemente da doença de base, e são as seguintes:

I. ASSISTENCIAL

1. AVALIAÇÃO PRÉ - TMO

Para todos os casos é realizada avaliação pré – TMO com equipe médica e multidisciplinar, incluindo avaliação odontológica, para garantir melhor condição clínica e prevenção de potenciais complicações evitáveis com medidas profiláticas antes do início do processo de TCTH, além de também oferecer outra oportunidade para esclarecimentos de eventuais dúvidas do paciente e/ou seus familiares.
Os regimes de condicionamento podem levar a infertilidade, portanto deve ser realizada abordagem sobre este tópico com todos os pacientes em idade fértil. E, caso não tenham sido coletados óvulos/sêmen na ocasião do tratamento quimioterápico prévio, deve-se considerar esta possibilidade, se possível, de acordo com a situação clínica de cada caso e desde que haja tempo hábil para a realização do procedimento, especialmente para pacientes do sexo feminino, que devem obrigatoriamente ser referenciadas a profissional especialista em fertilidade humana.

Esta avaliação contempla:

- Exame físico completo – atenção para pele, cavidade oral, linfadenomegalias, aumento testicular; além de sinais de infecção
- Avaliação geriátrica quando pertinente, para pacientes a partir de 60 anos
- Classificar a Performance Status (PS) pela Escala ECOG e/ou Karnofsky

- Exames Laboratoriais:
  - Hemograma, com contagem de reticulócitos - PCR, VHS, DHL
  - Ferro, Ferritina, Capacidade total de ligação de ferro - Ácido Úrico - Creatinina, Ureia
  - Sódio, Potassio, Calcio, Magnesio - Gasometria Venosa
  - Transaminases (AST, ALT), Enzimas canaliculares (Gama-GT, FA), Bilirrubinas Totais e Frações
  - Albumina - TP, TTPA, Fibrinogênio
  - Sorologias: HIV, Hepatite B, Hepatite C, Sorologia HTLV-1, CMV, EBV, HSV, VZV
  - Tipagem ABO/Rh
  - Beta HCG (para mulheres em idade fértil)
  - Urina 1 + urocultura
  - Clearance de creatinina estimado ou medido em urina de 24h se comprometimento de função renal prévio ou risco de nefrotoxicidade
  - Exames de MO (quando indicado) – casos de LMA, MM
  - Mielograma, Biópsia de MO, Imunofenotipagem, Painel Proliferativo, Cariótipo, FISH
  - Coleta de sêmen/ óvulos em casos selecionados
- Exames de Imagem:
  - Ecocardiograma Transtorácico Bidimensional com Doppler Colorido - Eletrocardiograma
  - TC de tórax, USG de abdome ou PET – CT - Ressonância Magnética (RM) de Crânio – se sintomas neurológicos ou acometimento de SNC prévio - Prova de Função Pulmonar, se indicado (tabagismo, doença pulmonar previa, tratamento ou condicionamento com drogas com potencial toxicidade pulmonar).

2. MOBILIZAÇÃO DE CÉLULAS – TRONCO HEMATOPOIÉTICAS PERIFÉRICAS (CTP)

Após obtenção de RC ou melhor resposta possível ao tratamento de indução, parte-se para a mobilização das CTP, com uso de fator estimulante de crescimento de granulócitos (G-CSF) – Filgrastim – na dose de 10 – 15mcg/kg, para hiper-estimular a produção de granulócitos e consequentemente das células – tronco (células CD34+) que são lançadas na circulação periférica. São necessárias no mínimo 10cels CD34+/mm3 de sangue para que sua coleta seja realizada, pois o sucesso da enxertia é estreitamente associado com a quantidade de células – tronco infundidas.
No 4º ou 5º dia de mobilização inicia – se a contagem e monitoração destas células através de análise de sangue periférico por citometria de fluxo. Atingido valor desejado, parte-se para a próxima etapa, de coleta de células.
Se necessário pode-se associar Plerixafor ao protocolo de mobilização. Esta droga potencializa a mobilização de CTP, se usada concomitantemente ao G-CSF. Deve-se administrá-lo a partir do 5º dia de uso de G-CSF aproxidamente 11 horas antes da aférese, por até 4 dias, porém geralmente usa-se por até 2 dias para obtenção do resultado. A dose recomendada é de 20mg para indivíduos abaixo de 83Kg ou 0,24mg/Kg, se peso acima de 83Kg. Seu uso está indicado em casos em que o número de células CD34 perifericas não atinja o alvo desejado para coleta; falha de mobilização; para pacientes com alto risco de falha de mobilização (idade avançada, quimioterapias previas em especial alquilantes).

A mobilização pode ser realizada em fases distintas do tratamento:

Somente com G-CSF como descrito acima, a qualquer momento após atingida resposta almejada.

- Na sequência da quimioterapia de indução, aproveitando-se o nadir induzido pelo tratamento, utilizando-se a mesma dose de fator de crescimento supracitada, a partir de 24h até em média 5 a 10 dias após o término da infusão das medicações.
- Após ciclofosfamida (em alguns casos e geralmente após falha de mobilização nas situações acima) na dose de 1 a 3g/m2, com mesmas doses e tempo de uso de Filgrastim com ou sem Plerixafor.

3. COLETA DE CÉLULAS – TRONCO HEMATOPOÉTICAS (CD34+)

Atualmente, na grande maioria das vezes, a coleta de células CD34+ é feita através de leucaférese. Após a mobilização de contagem de CTP, sessões de leucaférese (setor de hemoterapia) são realizadas para obtenção de quantidade adequada de CTP, de acordo com a patologia de base e programação terapêutica (por exemplo, quantia suficiente de células para 1 TMO ou 2 TMO autólogos, como nos casos de MM). O número mínimo de células coletadas para garantir uma enxertia adequada é de 2,5x106 cels CD34+/Kg do receptor.
Em casos determinados a coleta destas células pode ser realizada diretamente da medula óssea (MO), através de punções de cristas ilíacas em centro cirúrgico, sob anestesia peridural – como na falha de mobilização por exemplo.
Na maioria absoluta das vezes, as células coletadas são congeladas e/ou criopreservadas para que sejam infundidas em momentos posteriores. Neste caso utiliza-se conservante DMSO para que não haja lise das células com a baixa temperatura para seu armazenamento.. Em algumas situações pode-se ainda proceder com a coleta das CTP sem que seja realizada criopreservação, chamada de infusão a fresco. Neste caso, o produto da coleta ficará estocado no banco de sangue em temperatura de 4oC por período máximo de 48h antes de sua infusão. A depender do condicionamento, há particularidades a serem observadas, como descrito adiante para MM.

4. REGIME DE CONDICIONAMENTO

É o protocolo quimioterápico em altas doses que será administrado antes da infusão das CTP. É definido de acordo com a patologia de base do paciente.

5. INFUSÃO DE CÉLULAS – TRONCO HEMATOPOÉTICAS

Como na maioria dos casos as células – tronco estarão congeladas e/ou criopreservadas, serão descongeladas imediatamente antes de sua infusão, à beira- leito, com utilização de banho-maria a 37oC. Devido ao uso de DMSO, é necessária pre-medicação antes da infusão das células devido ao risco de reação infusional.

Utiliza-se anti-histamínico (Difenidramina 50mg EV), Antitérmico (Dipirona 1g EV ou Paracetamol 750mg VO) e corticóide (Hidrocortisona 100mg EV).

Concordamos com a posição da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de que a inclusão em estudos clínicos deve ser considerada para todos os pacientes oncológicos.

6. PROFILAXIA INFECCIOSA

Todos os pacientes receberão profilaxia infecciosa pelo risco aumentado de infecções devido à neutropenia prolongada. Realizada durante período de aplasia, até D+30 ou mais pós – TMO, a depender de cada caso.

DROGA	DOSE	VIA	PERÍODO
Aciclovir	-250mg/m^2 q8h	EV	Até enxertia
Fluconazol **ou** **Micafungina**	400mg q24h - 100mg q24h	EV/VO - EV	- Até enxertia
Sulfametoxazol – trimetoprim	800/160mg q12h	VO	Até D-1 e após Enxertia até D+30
Levofloxacino **ou** **Ceftriaxone**	500mg q24h 2g q24h / 1g q12h	EV/VO EV	Até enxertia

INDICAÇÕES DE TMO AUTÓLOGO DE ACORDO COM A PATOLOGIA DE BASE

I. MIELOMA MÚLTIPLO

Pacientes portadores de MM são divididos entre 2 grupos: elegíveis e não elegíveis a TMO são considerados elegíveis para TCTH os pacientes com Performance Status (PS) adequado e ausência de disfunção orgânica que contra-indique o tratamento. Vale ressaltar que pacientes com insuficiência renal crônica e/ou em hemodiálise poderão ser candidatos a TCTH autólogo, desde que seja corrigida a dose de quimioterapia de condicionamento. Deve-se considerar a idade funcional do paciente analisada por AGA (Avaliação Geriátrica Ampla). Indica-se TCTH autólogo para esses pacientes após indução de 1ª linha ou linhas subsequentes, e em também em recaídas que ocorrem após 18 meses do TMO prévio.
Após 4 a 6 ciclos de terapia de indução (vide Pathway de Mieloma Multiplo), almeja – se sempre a resposta mais profunda possível, determinada por doença residual mensurável (DRM). Após indução, se atingida a resposta desejada, parte-se para a fase de mobilização e coleta de CTP conforme descritos acima. Recomenda-se no caso do Mieloma Múltiplo a coleta de numero suficiente de células para mais de um TMO.
Para realização do Auto – TCTH o protocolo de condicionamento de escolha é com Melfalano 200mg/m2 (Mel200) ou eventualmente 140mg/m2 (Mel140), a depender da fragilidade ou limitação de dose para cada caso.
Após 60 a 90 dias da realização do TCTH autólogo, nova avaliação de resposta será realizada, inclusive com exames de medula óssea, para classificação de profundidade de resposta e programação terapêutica subsequente.
Pacientes que não atingiram RC pós – TMO podem se beneficiar de terapia de consolidação antes de iniciar fase de manutenção – geralmente repetem-se 2 ciclos com mesmo protocolo de indução.Pacientes que não receberam Consolidação iniciam terapia de manutenção a partir do D+100 pós – TMO. A fase de manutenção geralmente contempla Lenalidomida, e /ou Bortezomib deve ser mantida por no mínimo 24 meses. Em casos excepcionais em que o paciente mostra resposta somente a Daratumumab ou principalmente a ele, esta pode ser a forma de manutenção. Há modalidade de realização de TMO Tandem, ou seja, em casos de alto risco podem ser realizados 2 TCTH consecutivos, com intervalo mínimo de 1 mês. Contudo esta linha terapêutica tem caído em desuso devido ao surgimento de novas drogas e consequentemente melhores taxas de resposta.

MIELOMA MÚLTIPLO - PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO

Será utilizado G-CSF 5 mcg/kg/dia a partir de D+5, até a enxertia neutrofílica.
Hidratação durante melfalano: 2 – 3L/m2

1. Mel200

DROGA	DOSE	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Melfalano	100mg/m^2	200 mg/m^2	EV	D-3, D-2
Infusão Celulas - tronco	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

2. Mel140

DROGA	DOSE	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Melfalano	140 mg/m^2	140 mg/m^2	EV	D-2
Infusão Celulas - tronco	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

Alternativamente, poderá ser realizada a infusão de células tronco hematopoiéticas a fresco. Nessa situação, o Melfalano, na dose total de 200mg/m2 ou 140mg/m2 seguirá a coleta de CTP em um único dia, após confirmada a coleta adequada do produto a ser infundido pela equipe de hemoterapia.

Infusão a fresco

DROGA	DOSE	DOSE Total	VIA	DIAS
Melfalano	200mg/m^2 ou 140mg/ m^2	200mg/m^2 ou 140mg/-m^2	IV	D-1
Infusão Celulas - tronco	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

II. LINFOMAS

A indicação de TMO autólogo tem papel bem estabelecido em linfomas, em situações distintas.
Para casos de linfoma de Hodgkin (LH) recidivado está indicado:

- Em 2ª remissão completa (ideal) ou remissão parcial após QT de resgate ou salvamento.

E linfoma não – Hodgkin (LNH):
a) Como terapia de consolidação após tratamento de 1ª linha:

- Em casos selecionados com 1ª remissão completa em LNH de alto risco (IPI intermediário – alto ou alto), e/ou double-Hit, e LNH Primario de Sistema Nervoso Central (PCNSL)

b) Recidivados:

- 2ª remissão completa ou remissão parcial quimiossensível

Para que sejam submetidos a TCTH autólogo os pacientes devem preencher os seguintes critérios adicionais:

- Performance status: Karnofsky > 80 ou ECOG <2. Em idosos aplicar AGA
- Bilirrubinas totais < 2mg/dl e transaminases < 3 vezes limite superior da normalidade
- Ecocardiograma ou MUGA em repouso: FEVE > 50%

Para as doenças linfoproliferativas, como costumeiramente os regimes de salvamento ou resgate são citotóxicos, prefere-se proceder com a mobilização de CTP na sequência do 2º ou 3º ciclo de quimioterapia (desde que haja comprovação de não infiltração da MO pela doença de base).
Os protocolos mais frequentemente utilizados como resgate pós-recidiva da doença, tanto dos LH como LNH são abordados nos respectivos pathways destas doenças.

LINFOMAS - PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO

Será utilizado G-CSF 5 mcg/kg/dia a partir de D+5, até a enxertia neutrofílica.

1. BEAM

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Carmustina	300mg/m^2	300mg/ m^2	EV	D-7
Etoposide	100mg/m^2 12/12hs	800mg/ m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Citarabina	200mg/m^2 12/12hs	1600mg/ m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Melfalano	140mg/m^2	140mg/ m^2	EV	D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

2. LEAM

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Lomustina	200mg/m^2	200mg/m^2	VO	D-7
Etoposide	100mg/m^2 12/12hs	800mg/m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Citarabina	200mg/m^2 12/12hs	1600mg/m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Melfalano	140mg/m^2	140mg/m^2	EV	D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

3. BuCyE

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Bussulfano	130mg/m^2	130mg/m^2	EV	D-8
Bussulfano	5000 AUC	20000 AUC	EV	D-7, D-6, D-5, D-4, D-3
Etoposide	1400mg/m^2	1400mg/m^2	EV	D-4
Ciclofosfamida	2500mg/m^2	5000mg/m^2	EV	D-3, D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

4. LACE

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Etoposide	1000mg/m^2	1000mg/m^2	EV	D-7
Citarabina	4000 mg/m^2	4000 mg/m^2	EV	D-6, D-5
Ciclofosfamida	2500mg/m^2	1800mg/m^2	EV	D-4, D-3, D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

5. Benda – EAM

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Bendamustina	100-200mg/m^2	200-400mg/ m^2	EV	D-7, D-6
Etoposide	100mg/m^2 12/12hs	800mg/m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Citarabina	200mg/m^2 12/12hs	1600mg/m^2	EV	D-6, D-5, D-4, D-3
Melfalano	140mg/m^2	140mg/m^2	EV	D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

6. Gem (975) – Bu – Mel

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Bussulfano	32mg/m^2 -(dose teste)	32mg/m^2	EV	D-10
Gemcitabina	75mg/m^2 (bolus) 900mg/m^2 (10mg/m2/min)	975mg/m^2	EV	D-8, D-7, D-6, D-5, D-4, D-3
Bussulfano	AUC 4000	AUC 16000	EV	D-8, D-7, D-6, D-5
Melfalano	60mg/m^2	120mg/m^2	EV	D-3, D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

7. Gem – Bu – Mel

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Bussulfano	32mg/m^2 (dose teste)	32mg/m^2	EV	D-10
Gemcitabina	75mg/m^2 (bolus) 2700mg/m^2 (10mg/m2/min)	2775mg/m^2	EV	D-8, D-7, D-6, D-5, D-4, D-3
Bussulfano	AUC 4000	AUC 16000	EV	D-8, D-7, D-6, D-5
Melfalano	60mg/m^2	120mg/m^2	EV	D-3, D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

8. ETOPOSIDE + CICLOFOSFAMIDA + TBI (LNH CELS NK)

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Etoposide	1800mg/m^2	1800mg/m^2	EV	D-7
Ciclofosfamida + Mesna	60mg/Kg 60mg/Kg IC 24h	180mg/Kg 180mg/Kg	EV EV	D-6, D-5, D-4
TBI	300cGy	900cGy	--	D-3, D-2, D-1
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

9. CARMUSTINA + TIOTEPA (Infiltração SNC)

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Carmustina	400mg/m^2	400mg/m^2	EV	D-6
Tiotepa	5mg/Kg 12/12h	20mg/Kg	EV	D-5, D-4
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

10. BuCy – TIOTEPA (Infiltração SNC)

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Tiotepa	250mg/m^2	750mg/m^2	EV	D-9, D-8, D-7
Bussulfano*	AUC 4000 - 5000	AUC 12000-15000	EV	D-6, D-5, D-4
Ciclofosfamida	60mg/Kg	120mg/Kg	EV	D-3, D-2
Mesna	90mg/Kg	180mg/Kg	EV	D-3, D-2
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

*Poderá ser acrescentado 1 dia de descanso entre bussulfano e ciclofosfamida em situações de maior risco para doença venoclusiva hepática.

A indicação de TCTH autólogo para LMA promielocítica é bem estabelecida em casos de recaída da doença após terapia de 1ª linha.
Já para os demais subtipos de leucemias mieloides agudas, seu emprego diverge entre autores, porém postula-se que pode ser aplicado em casos de risco favorável ou em pacientes idosos e seu objetivo é o de reduzir a quantidade de quimioterapias de consolidação .

III. Leucemia Mieloide Aguda – PROTOCOLOS DE CONDICIONAMENTO

Será utilizado G-CSF 5 mcg/kg/dia a partir de D+5, até a enxertia neutrofílica.

1. BuCy

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Busulfano	Dose ajustada pelo AUC 4000 - 6000	Dose ajustada pelo AUC 4000 - 6000	EV	D-8, D-7, D-6, D-5
Ciclofosfamida	60 mg/m2	120 mg/m2	EV	D-3, D-2
Infusão de Células	$\geq$ 2,5x10^6cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^6cels/Kg	EV	D0

IV. DOENÇAS AUTO – IMUNES

A indicação de TCTH em doenças auto-imunes surgiu após evidencias de remissão de doenças auto-imunes em pacientes portadores de neoplasias hematologicas que foram submetidos da TMO autólogo. Casos de patologias auto-imunes resistentes a imunossupressores convencionais e/ou imunomoduladores podem responder a quimioterapia em altas doses devido ao seu poder imunossupressor.

Patologias como Doença de Crohn, Esclerose Multipla e Esclerose Sistemica podem ter o TCTH como alternativa terapêutica.

As indicações para TMO autólogo para essas doenças incluem:

A. ESCLEROSE MULTIPLA (EM)

- Critérios diagnósticos de EM estabelecidos de acordo com Poser e cols
- RNM de crânio com imagens típicas da doença de acordo com critérios de Barkoff
- Duração da doença seja superior a 12 meses
- Refratariedade comprovada a pelo menos 1 terapia convencional anti-inflamatória (corticoterapia) e/ou imunossupressora (ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina, metotrexate) E imunomoduladora (interferon – Beta, copolímeros e imunoglobulina endovenosa)

B. ESCLEROSE SISTÊMICA (ES)

- Diagnóstico confirmado de acordo com critérios do Colégio Americano de Reumatologia
- Idade superior a 16 anos
- Duração de doença NÃO superior a 4 anos (exclui-se período inicial com fenômeno de Raynaud como único sintoma)
- Qualquer comprometimento cutâneo
- Quadro pulmonar:
    - Presença de pneumopatia comprovada por tomografia computadorizada em cortes finos e de alta resolução
    - Piora da capacidade vital forçada > 10% em 6 meses, em vigência de pulsoterapia com ciclofosfamida

Critérios de exclusão para EM e ES

- Sorologia positiva para HIV
- Gestação
- Infecção ativa bacteriana ou fúngica
- Cardiopatia (FE < 40% e/ou arritmias não controladas)
- Nefropatia com taxa de filtração glomerular < 50ml/h
- Pneumopatia com DLCO < 40 e/ou PsAP > 45mmHg
- Hepatopatia (bilirrubina total > 2mg/dL e/ou transaminases > 2x limite superior da normalidade)
- Citopenias: Hb < 9,0g/dL e/ou Neutrofilos < 2000/mm3 e/ou Plaquetas < 100.000/uL
- Karnofsky < 60%

C. DOENÇA DE CROHN

- Diagnóstico clinico e histológico confirmado da doença
- Falha a terapias convencionais como Ac monoclonal anti – TNF (Infliximab ou Adalimumab)
- Índice de atividade da doença de Crohn (CDAI) entre 250 – 400 ou Índice de severidade de Crohn (CSI) > 16

Critérios de exclusão para Doença de Crohn:

- Qualquer dos critérios para ES/EM
- Megacólon tóxico, obstrução intestinal ativa, perfuração intestinal não corrigida

As terapias com Fingolimod e Natalizumab deverão ser descontinuadas 3 e 6 meses, respectivamente, antes do transplante. As demais terapias imunossupressoras ou imunomoduladoras devem ser suspensas no momento da mobilização das CTP.

PROTOCOLO DE MOBILIZAÇÃO PARA DOENÇAS AUTO – IMUNES

Nestes casos, a quantidade de CTP coletadas deve atingir 3,0 x 106 cél/Kg

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Ciclofosfamida (Cy)	2g/m^2	2g/m^2	EV	D1
MESNA	2g/m^2 em 24h Iniciar 4h antes da Cy	2g/m^2	EV	D1
G – CSF *	10mcg/Kg	10mcgKg/dia	EV / SC	D2 até término da coleta de CTP

* Para EM: adicionar Prednisona 1mg/Kg/dia durante uso de G – CSF.

Após a coleta de CTP, deve-se proceder com os protocolos de congelamento institucionais.

Para Doença de Crohn:
- Após a coleta de CTP, deve ser realizada a depleção de células – T in vitro, com seleção positiva de células CD34+, para obter < 1,0 x 104 cél T/Kg e > 2,0 x 106 cél CD34/Kg

PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO DOENÇAS AUTO – IMUNES

Será utilizado G-CSF 5 mcg/kg/dia a partir de D+5, até a enxertia neutrofílica.

ATG + CICLOFOSFAMIDA

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
ATG (coelho)	0,5mg/Kg 1mg/Kg	4,5mg/Kg	EV	D-6 D-5, D-4, D-3, D-2
Metilprednisolona	1g	5g	EV	D-6, D-5, D-4, D-3, D-2
Ciclofosfamida	50mg/Kg	200mg/Kg	EV	D-5, D-4, D-3, D-2
MESNA	50mg/Kg	200mg/Kg	EV	D-5, D-4, D-3, D-2
Infusão de Células	$\geq$ 3,0x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 3,0x10^{6}cels/Kg	EV	D0

5. TUMORES SÓLIDOS – NEOPLASIA DE CÉLULAS GERMINATIVAS (TESTÍCULO)

A quimioterapia em altas doses com resgate de células – tronco hematopoiéticas está tambem indicada a tumores de células germinativas, em especial neoplasias malignas de testículo recidivadas e resistentes a terapias baseadas em platinas.

NEOPLASIA DE TESTICULO – PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO

Será utilizado G-CSF 5 mcg/kg/dia a partir de D+5, até a enxertia neutrofílica.

VP (ETOPOSIDE) + CARBOPLATINA

DROGA	DOSE/DIA	DOSE TOTAL	VIA	DIAS
Carboplatina	AUC 7	AUC 7	EV	D-5, D-4, D-3
Etoposide	750mg/m^2	2250mg/ m^2	EV	D-5, D-4, D-3
Infusão de células	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	$\geq$ 2,5x10^{6}cels/Kg	EV	D0

II. GLOSSÁRIO

QT: Quimioterapia
EV: Endovenoso
VO: Via Oral
SC: Subcutânea
TC: Tomografia Computadorizada
US: Ultrassonografia

III. Referências

[1]Maertens et al. Empiric vs Preemptive Antifungal Strategy in High-Risk Neutropenic Patients on Fluconazole Prophylaxis: A Randomized Trial of the European Organization for Research and Treatment of CancerCID 2023:76 (15 February)

[2] Attal M eta al. N Engl J Med 2017;376(14): 1311–20.

[3] Rosiñol L et al. Blood 2019;134(16): 1337–45.

[4] O.Donnell EK. Br J Haematol. 2018;182(2):222-30

[5] Moreau P et al. "Bortezomib, Thalidomide, and Dexamethasone with or without Daratumumab before and after Autologous Stem-Cell Transplantation for Newly Diagnosed Multiple Myeloma (CASSIOPEIA): A Randomised, Open-Label, Phase 3 Study." The Lancet 2019;394(10192): 29–38.

[6] Attal M et al. "Lenalidomide Maintenance after Stem-Cell Transplantation for Multiple Myeloma N Engl J Med 2012;366(19): 1782–91.

[7] Rosinol, Blood 17 Out 2020

[8] Siegel RL et al. Cancer J Clin. 2021;71(1):7-33.

[9] Rajkumar SV et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. Lancet Oncol. 2014;15(12):e538-48.

[10] Rosiñol L et al. Bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone as induction therapy prior to autologous transplant in multiple myeloma. Blood. 2019;134(16):1337-45.

[11] Moreau P et al. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019;394(10192):29-38.

[12] McCarthy PL et al. Lenalidomide Maintenance After Autologous Stem-Cell Transplantation in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Meta-Analysis. J Clin Oncol. 2017;35(29):3279-89.

[13] Durie BGM et al. Longer term follow-up of the randomized phase III trial SWOG S0777: bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. lenalidomide and dexamethasone in patients (Pts) with previously untreated multiple myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT). Blood Cancer J. 2020;10(5):53.

[14] Nieto, Y, et al. Vorinostat Combined with High-Dose Gemcitabine, Busulfan, and Melphalan with Autologous Ste Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphomas. Biol Blood Marrow Transplant 2015;1083-8791.

[15] Kim Sj et al. Induction treatment with SMILE and consolidation with autologous stem cell transplantation for newly diagnosed stage IV extranodal natural killer/T-cell lymphoma patients. Ann Hematoland 2015;94:71-78.

[16] Nieto, Y, et al. High Infusional Gemcitabine Combined with Busulfan and Melphalan with Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Refractory Lymphoid Malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18:1677-1686.

[17] Nieto, Y, et al. Autologous Stem Cell Transplantation for Refractory or Poor-Risk Relapsed Hodgkin's Lymphoma: Effect of the Specific High – Dose Chemotherapy Regimen on Outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19: 410-17.

[18] Srour AS, et al. A randomized phase II study of standard-dose versus high-dose Rituximab with BEAM in autologous stem cell transplantation for relapsed aggressive B-cell non-Hodgkin Lymphomas: long term results. Br J Haematol. 2017;178(4):561-570.

[19] Hueso T, et al. Bendamustine-EAM versus BEAM regimen in patients with mantle cell lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the frontline setting: a multicenter retrospective study from Lymphoma Study Association (LYSA) centers. Bone Marrow Transplant. 2020;55(6):1076-84

[20] Gilli S et al. BeEAM conditioning with bendamustine-replacing BCNU before autologous transplantation is safe and effective in lymphoma patients. Ann Hematol. 2017;96(3):421-29

[21] Scordo M et al. Outcomes Associated With Thiotepa-Based Conditioning in Patients With Primary Central Nervous System Lymphoma After Autologous Hematopoietic Cell Transplant. JAMA Oncol. 2021;7(7):993.

[22] Hyung J et al. Thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide or busulfan, cyclophosphamide, and etoposide high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation for consolidation of primary central nervous system lymphoma. Ann Hematol. 2019;98(7):1657–64.

[23] Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2022. Recommendations from an international expert panel on behalf of the ELN. Blood 2022;140(12):1345-77.

[24] Ferrara F et al. Is there still a role for Autologous Stem Cell Transplant for the treatment of acute myeloid leukemia? Cancers (Basel). 2020;12(1)59

[25] Linker CA et al. Autologous stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Bone Marrow Transplant. 2003;31(9):731-8

[26] Oriol A et al. Feasibility and results of autologous stem cell transplantation in de novo acute myeloid leukemia in patients over 60 years old. Results of the CETLAM AML-99 protocol. Haematologica 2004;89(7):791-800

[27] Burnett AK et al. Role of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation acute myeloid leukemia. Int J Hematol. 2000;72(3):280-4

[28] Sanz J et al. Role of hematopoietic stem cell transplantation in acute promyelocytic leukemia. Front Oncol. 2021;11:614

[29] Yanada M et al. Autologous hematopoietic cell transplantation during second or subsequent complete remission of acute promyelocytic leukemia: a prognostic factor analysis. Bone marrow transplant.2022;57:78-82

[30] Eindhorn L et al. High dose chemotherapy and stem cell rescue for metastatic germ cell tumours. NEJM 2007;357:340-8

[31] Chovanec M et al. Nature Reviews Urology 2023;20:217–225

[32] Snowden JA et al. Hematopoetic SCT in Severe Automimune Diseases: Updated Guidelines of The European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplantation 2011; 1-21

[33] Saccardi R et al. On behalf of EBMT, CIBMTR and The HSCT in MS International Study Group. A prospective Randomised Controlled Trial of Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Aggressive Multiple Sclerosis. Multiple Sclerosis 2012; 0(0)1-10

[34] Burt RK et al. Non – Myeloablative Stem Cell Transplantation for Autoimmune Diseases. Springer Seminars in Immunopathol 2004;26:57-69

[35] Farge D et al. Autologous Stem Cell Transplantation in the Treatment of Systemic Sclerosis: Report from EBMT/EULAR Registry. Ann Rheum Dis 2004;63:974-81

[36] Henes JC et al. Optimization of Autologous Stem Cell Transplantation for Systemic Sclerosis – A Single Center Longterm Experience in 26 Patientswith Severe Organ Manifestations. The Journal of Rheumatology 2012; 39:2-10