



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó

**Implementação de Protocolo Alternativo de
Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-
Tronco Hematopoiéticas em Linfoma de Hodgkin e
Linfomas Não-Hodgkin**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa e
Desenvolvimento: Biotecnologia Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu,
UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Dr. Rafael Dezen Gaiolla

**Botucatu
2021**

Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó

**Implementação de Protocolo Alternativo de
Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-
Tronco Hematopoiéticas em Linfoma de Hodgkin e
Linfomas Não-Hodgkin**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre

Orientador: Dr. Rafael Dezen Gaiolla

Botucatu 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Campoó, Isabela Marina Ressineti Mendes.

Implementação de protocolo alternativo de condicionamento para
transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas em linfoma de
Hodgkin e linfomas não Hodgkin / Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó.
- Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rafael Dezen Gaiolla

Capes: 40101053

1. Hodgkin, Doença de. 2. Transplante autólogo. 3. Condicionamento
pré-transplante. 4. Células-tronco hematopoéticas. 5. Linfoma.

Palavras-chave: Condicionamento para o transplante; Doença de Hodgkin;
Linfoma Não Hodgkin; Transplante autólogo; Transplante de
células-tronco hematopoéticas.

EPÍGRAFE

“...things we lose have a way of coming back to us in the end. If not always in the ways we expect.”

J. K. Rowling

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Lucas, todo o meu amor e gratidão pelo companheirismo e incentivo diário. Seu carinho e cuidado foram fundamentais para atingir esse objetivo.

Ao meu pai, Marcelo, *in memoriam*, cujo princípios de respeito, seriedade e honestidade sempre foram exemplares. Meu principal incentivador a seguir a carreira médica. Vítima de um linfoma, doença amplamente abordada na tese, sempre será minha luz diária, me guiando no cuidado de cada paciente.

À minha mãe, Elaine, cuja dedicação, amor e incentivo sempre me motivaram a buscar incansavelmente meus sonhos.

Ao meu irmão, Noel, meu grande companheiro e aliado de vida. Nossos laços de união e irmandade serão eternos.

Aos meus avós, Antônio e Suely, cujo aconchego em seus braços, tornam a vida mais leve. Noel e Leonor (*in memoriam*), que fizeram tudo isso ser possível.

À minha afilhada Luísa, um grande presente em minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e a todas as oportunidades que foram me oferecidas.

Ao meu orientador e eterno professor, Dr. Rafael Dezen Gaiolla, cujo o exemplo profissional e ético será sempre o modelo a ser seguido. Meu grande incentivador em buscar excelência no conhecimento da Hematologia. Serei eternamente grata por todos os ensinamentos nos anos de residência, por me orientar nesta tese e por toda ajuda que me deu ao decorrer do trabalho.

À Dra. Márjorie de Assis Golim, pelo incentivo inicial, permitindo minha inclusão no Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento- Biotecnologia Médica.

Aos meus amigos Hematologistas e colegas durante os anos de residência médica: Thomás, Tila, Letícia, Ana Clara, Camila, Fabiana, Jimmy e Vitor. Obrigada por toda ajuda e por me cobrirem durante as aulas do mestrado. Sem vocês, este trabalho não seria possível.

Aos preceptores e docentes da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMB- UNESP, em especial: Dr. Rafael Dezen Gaiolla, Dra. Lígia Niero-Melo, Dra. Lucilene Silva Ruiz e Resende, Lucas Cantadori, Leandro Lustri, Tamiris Lustri, Adriana Valente. Toda a minha gratidão pela amizade e por todos os conhecimentos teóricos, práticos e éticos que me foram transmitidos nesses anos de convivência.

À Dra Lígia Niero-Melo , Dra. Ana Lúcia Coradazzi, Dra Márjorie de Assis Golim e Dr. Wolney Gois Barreto, titulares da banca de qualificação e defesa da tese, meus sinceros agradecimentos por todas as sugestões construtivas realizadas.

Aos meus professores da minha formação médica na Universidade São Francisco, que sempre me mostraram a importância do estudo e foram incentivadores iniciais no ramo de pesquisas.

Aos funcionários da equipe multidisciplinar do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo trabalho de excelência oferecido aos pacientes.

Aos residentes atuais da disciplina Hematologia e Hemoterapia por toda ajuda na aplicação dos termos de consentimento.

Aos funcionários dos setores de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento- Biotecnologia Médica e Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, meus sinceros agradecimentos por toda ajuda.

Aos meus familiares, em especial: Elaine, Noel, Antônio, Suely, Luísa, Daniela, Gabriela, Lia, Leda, Laura, Leandro e Gabriela, apesar do distanciamento que a pandemia nos impôs, obrigada pelas boas horas de convivência familiar e pela compressão nos momentos em que estive ausente.

Às minhas amigas companheiras dos anos de Medicina Bragança e nossa república Janela Postiga: apesar da distância física, obrigada por estarem sempre ao meu lado. Minha gratidão eterna pela nossa amizade.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Amaral Carvalho, dos setores de Hematologia, Hemonúcleo Regional de Jaú, Unidade de Terapia Intensiva e Centro de Hematologia e Oncologia, muito obrigada pelas horas de convívio e trabalho satisfatório. É uma honra poder trabalhar com todos.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar da implementação do protocolo, meus sinceros agradecimentos. Vocês são o incentivo diário na busca da excelência no atendimento.

Ao Sistema Único de Saúde, que apesar de falho em alguns quesitos, permite a realização de tratamentos, inclusive o Transplante de Medula Óssea, seguindo seus princípios doutrinários: universalidade, equidade e integralidade.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
LISTA DE ABREVIACÕES.....	11
INTRODUÇÃO.....	14
Linfomas – Aspectos Gerais	14
Apresentação Clínica, Estadiamento e Classificação Prognóstica	17
Abordagem Geral Do Tratamento	23
O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo no Tratamento de Linfomas.....	26
OBJETIVO	31
Objetivo Principal.....	31
Objetivos Secundários	31
MATERIAL E MÉTODOS	32
Revisão da Literatura.....	32
Seleção de Pacientes	32
Etapas do TCTH-auto	33
Detalhamento do Protocolo de Condicionamento	35
Tratamento de Suporte	36
Avaliação de Toxicidade	37
Tempo de Enxertia	38
Suporte Transfusional	38
Resposta Clínica ao TCTH-auto	39
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39

RESULTADOS.....	40
Características dos Pacientes	40
Tempo de Enxertia Medular, Tempo de Internação Hospitalar e Consumo de Hemocomponentes..	42
Toxicidades.....	42
Infecções	43
Avaliação de Resposta ao TCTH-auto	45
DISCUSSÃO.....	48
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS.....	61
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB - UNESP	61
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	64
Protocolo LACE – E-Book HCFMB.....	66

RESUMO

Introdução: Quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas é o tratamento de escolha para linfomas recaídos e refratários em pacientes elegíveis. Vários esquemas de altas doses de quimioterapia têm sido propostos como regimes de condicionamento. Os mais comumente utilizados são esquemas contendo Carmustina em combinação com outras drogas, entre elas o Melfalano. Com a súbita indisponibilidade da Carmustina e o abastecimento irregular de Melfalano no mercado brasileiro, houve necessidade de substituição dos esquemas tradicionais. Dentre as alternativas disponíveis o regime LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide) é atrativo pois utiliza a Lomustina em substituição à Carmustina e não utiliza Melfalano, suprimindo as duas principais deficiências de drogas encontradas no mercado brasileiro na atualidade. **Objetivo:** Implantar no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu um protocolo padrão de condicionamento em linfomas baseado no esquema LACE. Avaliar os perfis de toxicidades e compará-las historicamente com outros esquemas clássicos de condicionamento. **Materiais e Métodos:** entre Abril de 2019 e Dezembro de 2020 foram incluídos consecutivamente 14 pacientes adultos portadores de Linfomas não-Hodgkin ou Linfoma de Hodgkin com indicação de transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas submetidos a condicionamento com regime LACE. **Resultados:** O tempo mediano para enxertia de neutrófilos foi 11 dias e para plaquetas de 13 dias. Todos os pacientes tiveram quadros infecciosos controlados com suporte antimicrobiano adequado. As toxicidades foram, em sua maioria, de graus leves e comparáveis à outros esquemas clássicos, com redução expressiva das taxas de mucosite oral. **Conclusão:** O esquema LACE é um regime de condicionamento factível e bem tolerado pelos pacientes, com toxicidade aceitável e comparável a esquemas clássicos de condicionamento.

ABSTRACT

Introduction: High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation is the treatment of choice for relapsed and refractory lymphomas. Several high-dose chemotherapy regimens have been proposed as conditioning regimens. The most used are those containing Carmustine in combination with other drugs, including Melphalan. With the shortage of Carmustine in the Brazilian market, associated with an irregular supply of Melphalan, there is a need to look for alternative conditioning regimens. The LACE regimen (Lomustine, Cytarabine, Cyclophosphamide, and Etoposide) is attractive because it includes Lomustine instead of Carmustine and does not include Melphalan. Therefore, it is a feasible regimen to be used in Brazil. **Objective:** to implement LACE as the standard conditioning protocol for lymphomas in the Bone Marrow Transplantation Service at Hospital das Clínicas of Botucatu Medical School; to assess toxicity profile and tolerability compared to other classical conditioning schemes. **Materials and Methods:** between April 2019 and December 2020, 14 consecutive adult patients with non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma with an indication for autologous hematopoietic stem-cell transplantation were included and submitted to LACE-based conditioning. **Results:** The median time for neutrophil engraftment was 11 days, and for platelets, 13 days. All patients had infectious conditions controlled with the appropriate antimicrobial support. Toxicities were mostly mild (grades 1 and 2) and comparable to those described for classical conditioning regimens, with the advantage of significantly reduced rates of oral mucositis. **Conclusion:** LACE is a feasible and well-tolerated conditioning regimen with an acceptable toxicity profile.

LISTA DE ABREVIACES

ABVD- Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina

ALK- Anaplastic Lymphoma Kinase

AABB- American Association of Blood Banks

ABHH- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

ASCO- American Society of Clinical Oncology

BEAC- Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Ciclofosfamida

BEACOPP- Bleomicina, Etoposide, Doxorrubicina, Vincristina, Procarbazina e Prednisona

BEAM- Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

BendaEAM- Bendamustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

BV- Brentuximabe-Vedotina

BV-AVD- Brentuximabe-Vedotina, Doxorrubina, Vimblastina e Dacarbazina

BuCyE- Bussulfano, Ciclofosfamida e Etoposídeo.

CBV- Ciclofosfamida, Carmustina e Etoposídeo

CTH- Célula-tronco hematopoética

DE- Doença estável

DMSO- Dimetilsulfóxido

EBMT- European Bone and Marrow Transplantation

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group

EBV- Epstein-Barr vírus

FDG- Fluoro-Deoxi-Glicose

¹⁸F-FDG- 2-Deoxy-2-Fluorine-18Fluoro-D-Glucose

G-CSF- Granulocyte-Colony Stimulating Fator

HCFMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

LDGCB- Linfoma Difuso de Grandes Células B

LH- Linfoma de Hodgkin

LNH- Linfoma não-Hodgkin

LACE- Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposídeo

LEAM- Lomustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

LES- Lupus Eritematoso Sistêmico

MALT- Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NK- Natural-Killer

OMS- Organização Mundial da Saúde

PAAF- Punção Aspirativa por Agulha Fina

PET-CT- Positron Emission Tomography-Computed Tomography

RC- Resposta Completa

R-CHOP- Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona

RNM- Ressonância Nuclear Magnética

RP- Resposta Parcial

RR- Recidivados e Refratários

SG- Sobrevida Global

SLP- Sobrevida Livre de Progressão

TCTH-auto - Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Autólogo

TMO- Transplante de Medula Óssea

UNESP- Universidade Estadual Paulista

VHS- Velocidade de Hemossedimentação

INTRODUÇÃO

Linfomas – Aspectos Gerais

Os linfomas representam um grupo heterogêneo de neoplasias do tecido linfoide, que têm origem a partir de linfócitos B, linfócitos T ou células Natural-Killer. Acometem predominantemente os órgãos linfoides secundários, como linfonodos e baço, mas podem envolver também a medula óssea e outros sítios extranodais (1).

Os fatores de risco para o desenvolvimento dos linfomas têm sido extensivamente estudados. Tais fatores incluem infecções, distúrbios da resposta imunitária, raça, histórico familiar e obesidade (2). Pacientes imunossuprimidos, como aqueles com HIV ou que já realizaram previamente transplante de órgãos, têm claramente um risco maior de desenvolvimento de alguns tipos de linfomas (3). As doenças autoimunes, como Artrite Reumatóide, Lúpus Eritematoso Sistêmico e Síndrome de Sjögren, também estão associadas a maior risco para desenvolvimento de neoplasias linfoproliferativas. Nesse contexto, ainda não está definido se o uso crônico de terapias imunossupressoras poderia contribuir como fator de risco adicional (2).

Algumas infecções virais e bacterianas têm sido relacionadas ao desenvolvimento de alguns subtipos de linfomas. *Helicobacter pylori* é uma bactéria encontrada na mucosa gástrica de 70-90% dos pacientes diagnosticados com linfoma do tecido linfoide associado à mucosa (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*, MALT) e há evidências consistentes sobre seu papel no processo de transformação maligna da célula linfoide (4). Embora os mecanismos não sejam completamente compreendidos, o vírus Epstein-Barr (EBV) está implicado na patogênese do linfoma de Hodgkin (LH), linfoma de Burkitt e linfoma de células NK-T nasal. No LH, por exemplo, o genoma ou produtos do EBV podem ser detectados em até 50% dos casos de LH clássico, principalmente no subtipo celularidade mista (5). O vírus da Hepatite C se relaciona com o linfoma de zona

marginal esplênico e linfoma difuso de grandes células B, tendo a inflamação crônica associada à infecção viral um papel fundamental na seleção clonal (3). Adicionalmente, *Borrelia burgdorferi* e *Chlamydia psittaci* parecem estar associadas ao linfoma de zona marginal de pele e mucosa conjuntival, respectivamente, embora as evidências sejam menos consistentes (6,7).

O diagnóstico anatomopatológico dos linfomas depende da morfologia, imunohistoquímica e, em alguns casos, imunofenotipagem por citometria de fluxo, e deve preferencialmente ser revisado por um patologista com experiência em diagnóstico em linfomas. A biópsia excisional é recomendada como padrão para o adequado diagnóstico, à medida que possibilita a análise de toda a estrutura linfonodal e o padrão de acometimento (8). Em casos nos quais não seja possível a retirada total, a biópsia incisional com retirada de parte do linfonodo ou tecido acometido pode fornecer material adequado para a avaliação histopatológica. A punção por agulha fina (PAAF) é, em geral, inadequada para o diagnóstico inicial dos linfomas pois está associada a alta frequência de falsos-negativos e normalmente não fornece material suficiente para a imunohistoquímica (9).

Os linfomas são classificados de acordo com critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), baseados na combinação de morfologia, imunofenótipo, achados citogenéticos e moleculares (10). A classificação da OMS distingue as neoplasias linfoproliferativas em neoplasias de precursores linfoides e neoplasias linfoides maduras e identifica cerca de 90 subtipos distintos de linfomas, que diferem em aspectos clínicos, biológicos e moleculares(1,10,11) e têm abordagens terapêuticas distintas.

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) representam um espectro bastante heterogêneo de doenças neoplásicas, que varia desde formas mais indolentes a formas mais agressivas. Têm origem a partir dos linfócitos em seus diferentes estágios do

desenvolvimento e a característica específica do subtipo do linfoma reflete as características de sua contraparte celular normal (2). Os LNH originados de linfócitos B respondem por 90% dos casos (10).

Para fins práticos, os LNH são alocados em dois grandes grupos de acordo com seu comportamento clínico: aqueles considerados agressivos (alto grau) e aqueles de comportamento indolente (baixo grau). Caracteristicamente, os LNH indolentes têm menores taxas de proliferação, história clínica mais prolongada e, em algumas situações, não necessitam de tratamento inicial, apenas observação. Ao mesmo tempo, são neoplasias consideradas incuráveis embora, em geral, com ótimas taxas de controle a longo prazo (12). Já os LNH agressivos têm rápida evolução clínica e maior risco de complicações agudas, e o tratamento deve ser rapidamente iniciado. Porém, são neoplasias que na maioria das vezes mostram alta sensibilidade à quimioterapia e maiores chances de cura.

O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o principal subtipo de LNH agressivo e representa cerca de 30-40% dos casos em diferentes regiões geográficas (13). Já os linfomas indolentes são, em sua maioria, representados pelo linfoma folicular, seguidos do linfoma de zona marginal, sendo o terceiro subtipo mais comum de LNH (3). O Instituto Nacional do Câncer estima aproximadamente 12.000 casos novos de LNH no Brasil em 2020. Os dados mais recentes de mortalidade são de 2015, com pouco mais de 4.000 mortes relatadas naquele ano (14).

O LH é uma neoplasia linfoide rara, representando cerca de 10% de todos os linfomas (15). Tem origem na célula B do centro germinativo e apresenta uma característica histológica muito particular: apenas uma minoria do tumor é representada pelas células tumorais, denominadas células de Hodgkin/Reed-Sternberg, sendo majoritariamente representado por células inflamatórias reacionais como linfócitos,

eosinófilos e histiócitos. O LH é composto de duas entidades distintas- o LH clássico (com 4 subtipos histológicos- esclerose nodular, celularidade mista, depleção linfocitária e rico em linfócitos), que representa 95% dos casos, e o LH predomínio linfocitário nodular, um subtipo raro sendo responsável por apenas 5% de todos os casos de LH (15). O Instituto Nacional do Câncer, estima cerca de 2600 casos novos em 2020 no Brasil, com cerca de 500 mortes relatadas em 2015 (16).

Os linfomas T representam cerca de 10-15% de todos os LNH. Englobam um grupo bastante heterogêneo de doenças, sendo que as formas com apresentação mais agressiva apresentam baixa resposta ao tratamento e geralmente estão relacionadas a pior prognóstico clínico. Os subtipos mais comuns são: Linfoma T periférico Não-Especificado, Linfoma T angioimunoblástico, Linfoma de Anaplásico de Grandes Células ALK-negativo (17).

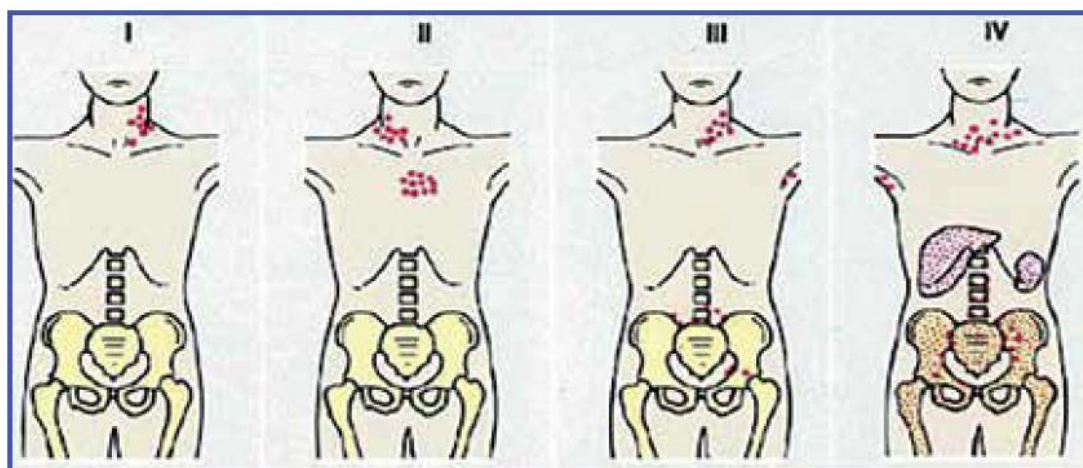
Apresentação Clínica, Estadiamento e Classificação Prognóstica

A apresentação clínica dos linfomas é diversa, dependendo do sítio de envolvimento, subtipo do linfoma e presença ou ausência de sintomas sistêmicos, denominados “sintomas B”, como febre (temperatura maior que 38° Celsius), perda de peso (perda não-intencional de mais de 10% do peso inicial em 6 meses) e sudorese noturna profusa (3). De maneira geral, a maioria dos casos se apresenta com linfonodomegalia indolor de crescimento progressivo, localizada ou generalizada, e com tempo de evolução que pode variar de dias (LNH agressivos) a meses ou anos (LHN indolentes). Em alguns casos, o aumento dos linfonodos pode determinar sintomas compressivos, como obstrução de via aérea e síndrome de veia cava superior (18). Linfomas podem acometer também sítios extranodais de qualquer localização (2). A medula óssea, trato gastrointestinal, pele, pulmões e fígado são os mais observados (3).

A determinação da extensão da doença (estadiamento) tem importante papel prognóstico e é fundamental para o direcionamento da terapia. A adequada documentação de todos os sítios de envolvimento da doença inicial serve também como comparador para a avaliação de resposta ao final do tratamento (19). Linfomas são estadiados conforme o sistema de Ann Arbor, que estratifica os pacientes em 4 estágios de acordo com a localização anatômica e o número de sítios linfonodais envolvidos (Figura 1) (20).

Figura 1. Estadiamento de Ann Arbor com as modificações de Cotswolds-Projeto Diretrizes Oncológicas(21).

Estádio	Definição
I	Envolvimento de uma única região nodal ou estrutura linfóide (Ex. baço, timo, anel de Waldeyer)
II	Envolvimento de duas ou mais regiões nodais do mesmo lado do diafragma*
III	Envolvimento de regiões nodais ou estruturas linfóides em ambos os lados do diafragma
IV	Envolvimento de sítio(s) extranodais à distância (não contemplados como “E”)



*O mediastino é considerado um sítio único e linfonodos hilares devem ser considerados de forma lateralizada.

A – Ausência de sintomas B

B – Presença de sintomas B (febre, sudorese noturna e perda de peso)

E – Envolvimento de um sítio extranodal isolado, contíguo ou próximo a um sítio nodal.

X – Doença volumosa, definida como massa $\geq 10\text{cm}$ ou $>1/3$ do diâmetro torácico

Além disso, há referência quanto a presença de sintomas constitucionais (febre, sudorese noturna, perda de peso), sendo A relativo à ausência e B à presença de tais sintomas, quanto ao acometimento extranodal (letra E) e quanto à presença de massa volumosa (letra X).

Na 11^a Conferência Internacional de Linfomas em Lugano, na Suíça, em junho de 2011, foram propostos novos critérios para atualizar as recomendações de avaliação, estadiamento e critérios de resposta em pacientes com LH e LNH, tendo em vista a incorporação da tomografia por emissão de pósitrons associada à tomografia computadorizada (*Positron Emission Tomography-Computed Tomography*, PET-CT) na rotina (9). É consensual que o PET-CT deve ser utilizado rotineiramente no estadiamento e na avaliação pós-tratamento dos linfomas com maior atividade metabólica e, portanto, maior avidéz para a captação do marcador 2-deoxy-2-[fluorine-18]fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG), ou seja, essencialmente todos os tipos histológicos, exceto leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico, linfoma linfoplasmacítico, macroglobulinemia de Waldeström, micose fungóide e linfomas de zona marginal, exceto se houver suspeita de transformação para linfomas agressivos. Para os linfomas não ávidos pelo FDG, a recomendação é utilização da tomografia computadorizada. A revisão de Lugano propõe, ainda, novos critérios para avaliação de envolvimento anatômico baseado em PET-CT, bem como estabelece que a biopsia de medula óssea não é mais necessária para o estadiamento do LH e indicada no LDGCB apenas nos casos em que o PET-CT não mostrar acometimento medular ósseo (9).

Recomenda-se que a avaliação de resposta ao tratamento pelo PET-CT seja baseada em uma escala de 5 pontos, conhecida como Escala de Deauville (22), que define diferentes intensidades de captação do FDG pela neoplasia, em comparação àquelas medidas do padrão fisiológico, como o pool sanguíneo mediastinal e a captação normal hepática. Embora possa haver variações de acordo com o desenho de cada estudo, valores de captação entre 1 e 3 são considerados negativos para atividade metabólica tumoral. A Escala de Deauville e os critérios de resposta definidos na Conferência de Lugano são apresentados nas Tabelas 1 e 2, respectivamente.

Tabela 1 - Escala de Deauville

PONTUAÇÃO	PADRÃO DE CAPTAÇÃO AO PET-CT
1	Sem captação
2	Captação $\leq$ mediastino
3	Captação $>$ mediastino, mas $\leq$ fígado
4	Aumento moderadamente superior ao fígado
5	Aumento marcadamente superior ao fígado e/ou novas lesões
X	Novas áreas de captação provavelmente não relacionadas ao linfoma.

Tabela 2. Critérios de Lugano para avaliação de resposta em linfomas

PET-CT			
Resposta metabólica completa	Resposta metabólica parcial	Sem resposta metabólica	Progressão da atividade metabólica
- Escore 1, 2 ou 3 de deauville em linfonodos ou sítios extranodais com ou sem massa residual - Sem evidência de captação anormal na medula óssea	- Escore 4 e 5 de Deauville em linfonodos ou sítios extranodais com redução na captação comparada à atividade inicial - Captação residual maior que a captação na medula óssea normal, porém com redução na captação inicial. Se existir uma captação focal persistente num contexto de resposta linfonodal, considerar avaliação com RNM ou biópsia de medula óssea.	- Escore 4 e 5 sem redução significativa na captação do FDG comparada à atividade inicial na análise interina ou final de tratamento	- Escore 4 e 5 com aumento na atividade inicial e/ou novo foco FDG-ávido consistente com linfoma na análise interina ou ao final de tratamento
Tomografia computadorizada			
Resposta completa	Resposta parcial	Doença estável	Progressão
- Redução de lesões-alvo para < 1,5cm no maior diâmetro - Nenhum sítio de doença extranodal.	- ≥ 50% de redução maior diâmetro de até 6 maiores linfonodos e sítios extranodais	- Diminuição de < 50% no maior diâmetro basal dos 6 maiores linfonodos e sítios extranodais - Nenhum critério para progressão de doença	- Pelo menos uma lesão deve ter >1,5cm - Aumento em ≥ 50% da soma dos diâmetros basais - Aumento de esplenomegalia preexistente- - Surgimento de novas lesões ou esplenomegalia

Além do estadiamento, há vários fatores clínicos e laboratoriais capazes de prever o comportamento clínico dos linfomas e, conseqüentemente, o prognóstico do paciente. A combinação desses fatores em diferentes modelos estatísticos deu origem a escores prognósticos específicos para cada subtipo de linfoma, que foram validados e são rotineiramente empregados no desenho de estudos clínicos, bem como na prática clínica diária (23). Apesar de serem ferramentas úteis, os escores prognósticos têm limitações à medida que, na maioria das vezes, não refletem diretamente a atividade biológica da neoplasia e são utilizados essencialmente para classificar potenciais desfechos clínicos, mas sem poder suficiente para orientar mudança de conduta. Apenas no contexto do LH e do LDGCB os escores têm sido utilizados para direcionar a escolha da melhor estratégia terapêutica, um conceito conhecido como terapia adaptada ao risco. Para o LDGCB, escores prognósticos são utilizados para seleção de tratamentos mais agressivos em primeira linha, bem como para a indicação de necessidade de profilaxia de sistema nervoso central (24). Para o LH, fatores de risco em estádios precoces como presença de massa *bulky*, aumento da velocidade de hemossedimentação (VHS), envolvimento de múltiplos sítios extranodais e idade, são usados para definir pacientes candidatos à terapia estendida ou mais agressiva em primeira linha (25).

Mais recentemente, novos biomarcadores têm demonstrado maior sensibilidade e especificidade para prever o comportamento dos linfomas, com grande potencial para orientar mudanças na estratégia terapêutica. Dentre todos, o PET-CT tem sido um dos mais amplamente estudados. Uma das aplicabilidades mais importantes do PET-CT é avaliação de sensibilidade do linfoma à quimioterapia. Conhecido como PET-interino e bem estabelecido no tratamento do linfoma de Hodgkin, o exame é realizado após 2 ciclos de quimioterapia e orienta a tomada de decisões importantes: I) a intensificação

do tratamento nos mau respondedores, associada a ganho de sobrevida (26–28); II) o de-escalamento de terapia; III) eventual omissão da radioterapia para pacientes com respostas completas precoces, com intuito de redução de toxicidade, não demonstrando impacto negativo na sobrevida global (29–31). No contexto dos LNH, não há, até o momento, evidências científicas consistentes para embasar a tomada de decisão baseada no PET-interino (29).

Abordagem Geral Do Tratamento

Como regra geral, linfomas são neoplasias altamente quimiosensíveis, cujo tratamento de primeira linha baseia-se em poliquimioterapia. No caso dos LNH de células B, a associação do anticorpo anti-CD20 está consolidada como parte da abordagem terapêutica (32). Adicionalmente, a radioterapia tem papel importante, seja como opção de tratamento exclusivo em LNH B indolentes localizados, ou como consolidação em LNH agressivos, bem como em LH em estádios precoces ou com massa inicial volumosa (33).

As duas últimas décadas foram marcadas por grandes avanços no manejo dos linfomas, impulsionados principalmente pelo melhor entendimento das vias moleculares e definição de novos subtipos, pela incorporação de novas drogas ao arsenal terapêutico e biomarcadores na avaliação de resposta e na escolha da melhor estratégia terapêutica (34).

O LDGCB, subtipo mais comum entre os linfomas agressivos, é reconhecidamente uma doença heterogênea, caracterizada por variantes morfológicas e perfis de expressão gênica distintos e com comportamento clínico também variável. A classificação mais recente da OMS define um subgrupo mais agressivo baseado em achados morfológicos, fenotípicos e na presença de rearranjo em *MYC* concomitante a rearranjos em *BCL2* e/ou *BCL6* (denominados “*Double-hit Linfoma*”) (35,36). O tratamento clássico com imunoquimioterapia baseada em Rituximabe, Ciclofosfamida,

Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona (R-CHOP) é capaz de promover cura em aproximadamente 60-70% dos pacientes com LDGCB (13). Os subgrupos de alto risco molecular, entretanto, apresentam respostas menos sustentadas e menor sobrevida global mesmo com a intensificação do tratamento de primeira linha, configurando um cenário de necessidades ainda não atendidas em termos de tratamento ideal (37).

Para o linfoma de Hodgkin, o esquema ABVD (Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina), associado ou não à radioterapia, continua sendo o tratamento mais amplamente utilizado em todo o mundo, promovendo taxas de cura superiores a 80% nos pacientes recém diagnosticados com menos de 60 anos (25). Para pacientes em estágio avançado, o protocolo mais agressivo BEACOPP com doses escalonadas (Bleomicina, Etoposide, Doxorrubicina, Vincristina, Procarbazina e Prednisona) resulta em taxas de sobrevida livre de progressão ligeiramente melhores, mas com maior toxicidade associada ao tratamento (38). Mais recentemente, Brentuximabe-Vedotina (BV), um anticorpo monoclonal anti-CD30 conjugado à droga (monometilauristatina A), foi associado ao esquema ABVD sem a bleomicina (BV-AVD), e comparado ao tratamento convencional com ABVD em pacientes com LH avançado (39). Apesar de modesto ganho de sobrevida livre de progressão modificada, definido como desfecho primário do estudo, a combinação BV-AVD não demonstrou ganho de sobrevida global e sua aplicabilidade ainda é questionada neste cenário. Além do BV, os inibidores de checkpoint imunológico, como por exemplo nivolumabe, têm demonstrado resultados promissores em estudos fase 2, em monoterapia e em combinação com quimioterapia (40).

Para os linfomas indolentes, representados majoritariamente pelo linfoma folicular, a abordagem terapêutica padrão é a imunoquimioterapia, sendo que a Bendamustina vem ganhando cada vez mais aceitação como a quimioterapia de escolha

em combinação ao anti-CD20. Resultados dos estudos STiL e BRIGHT demonstraram que a Bendamustina não é inferior à combinação clássica de poliquimioterapia com CHOP, sem o risco de cardiotoxicidade ou alopecia (41,42). Entretanto, a Bendamustina, especialmente quando associada ao anti-CD20, induz à linfopenia severa e sustentada (43) com maior incidência de infecção reportada no estudo GALLIUM . A escolha do tipo de anticorpo anti-CD20 (Rituximabe ou Obinutuzumabe) a ser utilizado no tratamento de primeira linha do linfoma folicular foi avaliada em estudo fase 3, demonstrando discreta superioridade do Obinutuzumabe para sobrevida livre de progressão, mas sem ganho de sobrevida global (44).

Para os linfomas de células T agressivos, representados predominantemente pelos linfomas T periféricos, o cenário é menos favorecedor, à medida que poucos avanços terapêuticos foram observados nos últimos anos e as taxas de sobrevida global geralmente inferiores a 2 anos são muito menores quando comparadas àquelas observadas nos linfomas de células B. Adicionalmente, linfomas T têm comportamento clínico e biológico muito heterogêneos e são menos frequentes, dificultando o desenho e a realização de estudos clínicos representativos. O LNH-T anaplásico com expressão da oncoproteína ALK geralmente apresenta boa resposta ao esquema clássico CHOP, com sobrevida livre de progressão e sobrevida global equivalentes ao LDGCB. Para todos os demais subtipos, há tendência à incorporação de Etoposide ao esquema em pacientes <60 anos. Embora sem estudos randomizados comparativos, esta estratégia foi associada a ganho de sobrevida livre de progressão em diferentes estudos retrospectivos, mas sem levar a ganho de sobrevida global (45,46).

Apesar das boas respostas à primeira linha de tratamento, 30-40% de todos os linfomas apresentarão recidiva ao longo do seguimento e uma parcela menor (10-15%) será primariamente refratária à abordagem terapêutica inicial (47,48). Os linfomas recidivados e refratários (RR) representam um grande desafio, à medida que nesse

cenário as chances de cura diminuem substancialmente. Fatores como: recidiva precoce, recidiva em estadio avançado e doença primariamente refratária, estão associados a piores desfechos (25,49).

Para pacientes com linfomas RR, especialmente LDGCB e LH, o tratamento exclusivo com (imuno) quimioterapia está associado a respostas pouco duradouras e desenvolvimento progressivo de resistência tumoral. Idealmente, para pacientes ≤ 75 anos, com adequado *performance status* e sem comorbidades proibitivas, a estratégia de intensificação de tratamento deve balizar a terapêutica na recidiva. Entende-se por intensificação a realização de quimioterapia baseada em derivados da Platina, seguida de quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco periféricas, ou Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo (TCTH-auto). A quimioterapia de resgate tem como principal função a citorredução inicial buscando estabelecer quimiossensibilidade da neoplasia, fator determinante para a adequada resposta ao TCTH-auto.

O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo no Tratamento de Linfomas

O TCTH-auto tem como racional o princípio de que altas doses de quimioterapia aumentam proporcionalmente o efeito citotóxico da droga, ao mesmo tempo em que possibilitam maior exposição sistêmica e, assim, maior concentração no tecido neoplásico. O resultado é o maior potencial em induzir a morte celular tumoral, mesmo nas células resistentes à quimioterapia em doses convencionais (50). Uma vez que as doses de quimioterapia praticadas são letais para a medula óssea, faz-se necessária a coleta prévia de células progenitoras hematopoiéticas de forma a garantir enxertia medular e reestabelecimento da hematopoiese normal (51). Diferentemente do

transplante alogênico de medula óssea, o TCTH-auto não explora qualquer efeito imunológico contra a neoplasia; baseia-se exclusivamente no efeito antitumoral da combinação de drogas citotóxicas administradas.

O TCTH-auto envolve 4 etapas principais (51):

Etapas 1: Coleta de células-tronco hematopoiéticas (CTH): geralmente a coleta é realizada em sangue periférico, por meio de aférese, após estímulo com fator estimulador de colônia de granulócitos (filgrastima), associado ou não à quimioterapia. A bolsa contendo CTH é congelada a -80° C até o momento de infusão;

Etapas 2: Condicionamento: consiste na administração da quimioterapia citotóxica. O número de dias do condicionamento varia de acordo com o protocolo utilizado;

Etapas 3: Infusão CTH: por meio de transfusão em acesso venoso central após descongelamento;

Etapas 4: Enxertia da medula óssea: evidenciada pela recuperação da contagem periférica de neutrófilos e plaquetas.

Na década de 90, o estudo PARMA foi o primeiro estudo randomizado que mostrou benefício da utilização do TCTH-auto em LNH RR, quando comparado à quimioterapia de resgate isolada. Nesse estudo, foi demonstrado ganho de sobrevida livre de eventos e de sobrevida global nos pacientes que realizaram o TCTH-auto, consolidando seu uso como terapia-padrão para LNH RR. No grupo de pacientes submetidos ao TCTH auto, a sobrevida global em 5 anos foi 54%, comparada a 35% naquele que realizou apenas quimioterapia de resgate (52). Em recente publicação, Robinson e colaboradores analisaram dados do *European Bone and Marrow Transplantation* (EBMT) e demonstraram que o TCTH-auto permanece como tratamento

efetivo para LDGCB RR mesmo na era Rituximabe, com sobrevida livre de progressão e sobrevida global em 5 anos de 41% e 52%, respectivamente (53).

Para LH RR, dois estudos randomizados mostraram benefício do TCTH-auto após terapia de resgate em comparação à quimioterapia convencional. A sobrevida livre de eventos aos 3 anos em ambos os estudos foi de aproximadamente 50% (54,55). Nos casos de LH primariamente refratários, os dados sobre intensificação com TCTH-auto são apenas retrospectivos, mas ainda assim demonstram ganho de sobrevida livre de falha de tratamento (30% aos 5 anos) e sobrevida global (aproximadamente 40% aos 5 anos) em comparação aos pacientes que receberam apenas quimioterapia (17% e 26% respectivamente) (56).

Atualmente, o TCTH-auto é predominantemente utilizado para o tratamento de LH e LNH agressivos RR após quimioterapia de segunda linha. Em algumas situações específicas, como no linfoma de células do manto, o TCTH-auto é utilizado como parte da primeira linha do tratamento, após a imuno-quimioterapia, uma vez que esta estratégia está associada a ganho de sobrevida global quando comparada ao tratamento com imuno-quimioterapia isolada (57).

A intensificação do tratamento de primeira linha com a incorporação de TCTH-auto em LDGCB e LH foi previamente avaliada, tendo como objetivo a potencial melhora nos desfechos de sobrevida. Entretanto, os resultados não mostraram diferenças significativas em comparação ao tratamento clássico com (imuno) quimioterapia, que permanece como tratamento-padrão para a abordagem de primeira linha desses linfomas (58–60). Já para os linfomas T agressivos, que apresentam piores respostas ao tratamento convencional, o papel exato do TCTH-auto em primeira linha permanece indefinido. Há apenas estudos retrospectivos, com populações muito heterogêneas e que incluíram diferentes subtipos histológicos de LNH T, o que torna a análise de

resultados propensa a vieses de interpretação. Embora com resultados discordantes em termos de sobrevida, a resposta completa pré TCTH-auto parece ter papel prognóstico relevante (61).

O regime de condicionamento é o principal determinante do sucesso do TCTH-auto para linfomas. O condicionamento ideal deve ser capaz de alvejar células malignas com máxima eficácia, ao mesmo tempo em que mantém toxicidade aceitável em órgãos saudáveis (62). Vários esquemas de altas doses de quimioterapia têm sido propostos como regimes de condicionamento para linfomas, geralmente utilizando combinações de duas ou mais drogas. Os mais comumente utilizados são BEAM (Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano) (63,64), BEAC (Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Ciclofosfamida) (52) e CBV (Ciclofosfamida, Carmustina e Etoposídeo), tendo como principal droga citotóxica o agente alquilante Carmustina (65). Nenhum desses esquemas foi comparado em estudos prospectivos randomizados, mas apenas em estudos retrospectivos, não tendo sido verificada superioridade entre as diferentes abordagens (66). Análises comparativas entre alguns estudos demonstraram perfis de eficácia semelhantes, com particularidades relacionadas à toxicidade, dependendo da combinação de drogas envolvidas, mas com baixa mortalidade relacionada ao procedimento, que varia entre 3-5% nas diferentes séries. Não há, portanto, consenso em relação a qual seria o melhor regime de condicionamento para o TCTH-auto em LNH e LH (67). Desta maneira, a escolha do regime de condicionamento é variável e baseia-se, predominantemente, na experiência de cada serviço.

O principal fator limitante na aplicação de altas doses de quimioterapia relaciona-se à toxicidade não-hematológica, que muitas vezes aumenta a morbidade relacionada ao procedimento, e pode influenciar nas taxas de mortalidade durante o TCTH-auto. Os condicionamentos baseados em Carmustina, estão relacionados à toxicidades

pulmonares (66,68). Já regimes que levam em sua composição o Melfalano, estão relacionados à altas taxas de mucosite oral e gastrointestinal (73). A Ciclofosfamida em altas doses está intimamente relacionada à toxicidade cardíaca e cistite hemorrágica (69).

O BEAM tem sido o regime de condicionamento mais utilizado mundialmente, pois apresenta baixo custo, tem perfil de toxicidade aceitável, é de fácil aplicabilidade e eficaz, com SLP aos 2 anos de aproximadamente 65%, além de estar associado a baixa mortalidade relacionada ao transplante. Diante disso, poucos estudos buscaram explorar novas possibilidades de condicionamento e nenhuma mostrou-se superior ao BEAM. Entretanto, esse cenário mudou com a crescente indisponibilidade da Carmustina na maioria dos países ocidentais desde 2008, e houve necessidade de substituição dos esquemas tradicionais por esquemas de condicionamento alternativos (67). Protocolos utilizando Lomustina em substituição à Carmustina (por exemplo, LEAM e LACE) (68,70) ou baseados em Bendamustina (BendaEAM) (66) e Bussulfano (BuCyE) (71), têm sido propostos como alternativas interessantes, embora não haja estudos randomizados comparativos. Os resultados de eficácia são heterogêneos e a escolha normalmente leva em consideração o perfil de toxicidade, a disponibilidade das medicações e o custo. O Bussulfano endovenoso, por exemplo, apresenta custo proibitivo no Brasil para centros que realizam apenas o TCTH-auto.

O Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (TMO-HCFMB) iniciou suas atividades em 2016, realizando exclusivamente TCTH-auto. Desde então, o mercado brasileiro permanece com desabastecimento de Carmustina. Mais recentemente, há também disponibilização irregular de Melfalano intravenoso, droga base para o protocolo BEAM e similares. Atualmente, a maioria dos serviços de transplante de medula óssea reserva essa

medicação para o condicionamento de pacientes com Mieloma Múltiplo em detrimento de seu uso em regimes de condicionamento para LH ou LNH. Este cenário complexo trouxe grande desafio para a escolha do melhor condicionamento para o TCTH-auto em linfomas, à medida que duas das drogas mais amplamente utilizadas não estão mais acessíveis para compra, o que tem exigido a busca de protocolos alternativos para condicionamento. Sendo um serviço recém iniciado, o TMO-HCFMB buscou implementar um novo protocolo de condicionamento que atendesse regularmente à demanda, evitando interrupções inesperadas no fornecimento das drogas, aliado a um bom perfil de toxicidade, eficácia e de custo acessível.

Dentre os vários esquemas alternativos propostos, o esquema LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide) é atrativo pois utiliza a Lomustina em substituição à Carmustina e não utiliza Melfalano, suprimindo as duas principais deficiências de drogas encontradas no mercado brasileiro na atualidade. O esquema LACE foi avaliado em poucos estudos retrospectivos, mas demonstrou boa eficácia, com sobrevida global em 5 anos de aproximadamente 47%, comparável àquela demonstrada com o regime BEAM (70). Além disso, o LACE é bem tolerado, com menores taxas de mucosite oral e intestinal, bem como menor tempo de internação hospitalar.(70,72).

OBJETIVO

Objetivo Principal

Implementar o regime LACE como protocolo-padrão de condicionamento para TCTH-auto em linfomas no TMO-HCFMB.

Objetivos Secundários

- Avaliar e documentar a tolerabilidade relacionada ao esquema LACE, a fim de que essas informações possam também ser úteis para outros profissionais que atuem em

programas de TCTH de outros serviços hospitalares e que busquem protocolos alternativos de condicionamento;

- Avaliar e documentar o perfil de toxicidade relacionado às drogas utilizadas no protocolo LACE: mucosite, necessidade de utilização de nutrição enteral ou parenteral, diarreia, náuseas e vômitos, sangramentos e infecções;
- Avaliar tempo para a enxertia medular após o esquema LACE, pelo tempo de recuperação de neutrófilos e plaquetas;
- Avaliar tempo de internação hospitalar;
- Avaliar resposta ao tratamento 100 dias após o TCTH-auto;
- Avaliar taxa de óbito relacionada ao TCTH-auto;
- Comparar os dados obtidos com dados da literatura em relação ao esquema clássico de condicionamento para linfomas (BEAM) em relação ao perfil de toxicidade.

MATERIAL E MÉTODOS

Revisão da Literatura

Foi realizada revisão da literatura científica sobre o tema a partir das bases de publicações PubMed, Scielo e Lilacs, além de livros-texto, sendo analisados dados publicados entre 1993 e 2020.

Seleção de Pacientes

Entre Abril 2019 e Dezembro de 2020 foram incluídos consecutivamente os pacientes adultos portadores de LNH ou LH com indicação de TCTH-auto procedentes do serviço de Onco-Hematologia HCFMB ou encaminhados de outros serviços, que realizaram coleta de medula óssea com número adequado de células progenitoras hematopoiéticas e submetidos a condicionamento com esquema LACE.

As indicações para a realização do TCTH-auto para linfomas são a refratariedade ao tratamento ou recidiva da doença. São definidos como casos refratários:

- a) aqueles com persistência da doença após a primeira linha de quimioterapia
- b) recidiva nos primeiros 3 meses após o tratamento completo.

A recaída é definida como reaparecimento da doença em qualquer momento após 3 meses do término da primeira linha de quimioterapia.

Os dados foram obtidos a partir do prontuário eletrônico dos pacientes e organizados em planilha Excel. Os esquemas quimioterápicos utilizados antes do TCTH-auto foram também documentados. A resposta antes e após o TCTH-auto foi avaliada por métodos de imagem como tomografia computadorizada ou PET-CT, dependendo da disponibilidade de cada exame. Para análise de resposta foram utilizados os critérios de Lugano (9). O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da FMB sob parecer número 3.242.801 de 03/04/2019.

Etapas do TCTH-auto

O processo do TCTH-auto configura 4 etapas essenciais:

- Mobilização: as células-tronco foram mobilizadas para o sangue periférico seguindo o protocolo institucional de estimulação com filgrastima (fator estimulador de colônia de granulócitos) com 5µg/Kg 12/12 horas isoladamente, ou associado à quimioterapia, sendo o principal quimioterápico utilizado para mobilização o Vinorelbine. Mobilizações foram consideradas bem-sucedidas quando a contagem de células CD34+ em sangue periférico no dia da coleta foram ≥ 15 células/µL.
- Coleta: após a fase de mobilização, as células-tronco foram coletadas por aférese, através cateter venoso central tipo Schilley, utilizando aparelho Optia Spectra. Após coleta, as células foram quantificadas pelo método de citometria de fluxo. O objetivo

mínimo de células para a adequada enxertia é de $2,5 \times 10^6$ células CD34/Kg de peso, conforme estabelecido em protocolo institucional. Em seguida, a(s) bolsa(s) foram criopreservadas a -80° Celsius, utilizando dimetilsulfóxido (DMSO) a 10% como conservante.

- Quimioterapia de altas doses (condicionamento): após internação na Enfermaria de Transplantes do HCFMB os pacientes foram submetidos a passagem de cateter venoso central para a administração segura da quimioterapia de condicionamento e posterior infusão das células-tronco periféricas.

Detalhamento do Protocolo de Condicionamento

DIA	DROGA	DOSE	VIA ADMNISTRAÇÃO
-7	Lomustina	200 mg/m ²	Oral
-7	Etoposide	1000 mg/m ²	Intravenosa
-6 a -5	Citarabina	2000 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Ciclofosfamida	1800 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Mesna	3600 mg/m ²	Intravenosa
-1	Descanso	-	-
0	Infusão das CTP	-	Intravenosa

- O Etoposide é diluído em SF0,9% na proporção máxima de 0,4mg/mL, e o total de volume infundido em 10 horas.
- A Citarabina é diluída em 1000mL de SF0,9% e infusão em 12 horas.
- A Ciclofosfamida é diluída em 250ml de SF0,9% e infusão em 1 hora.
- A Mesna é diluída em SF0,9% 1000mL com infusão contínua em 24 horas.
- Eletrocardiograma é realizado antes de cada infusão de Ciclofosfamida, para identificação de arritmias ou alargamento do intervalo QT.

As bolsas contendo as CTP são descongeladas a 30°C à beira do leito, imediatamente antes da infusão, utilizando-se banho-maria próprio (INBRAS – ALB 450 BS) e infundidas no Dia Zero do protocolo.

Tratamento de Suporte

Todos os pacientes incluídos no protocolo receberam medidas profiláticas, como descrito a seguir:

- Laser de baixa intensidade: a profilaxia para mucosite oral foi realizada diariamente, a partir do primeiro dia do condicionamento e até a data da alta hospitalar. A laserterapia foi realizada pelo Serviço de Odontologia do HCFMB;
- Profilaxia anti-fúngica: todos os pacientes receberam profilaxia anti-fúngica contra formas invasivas de *Candida* sp, iniciando-se a partir do D-2. A medicação utilizada foi o Fluconazol 200mg/dia (via intravenosa ou via oral);
- Profilaxia anti-viral: todos os pacientes receberam profilaxia antiviral para herpes vírus simples, a partir do D-2 do condicionamento. A medicação utilizada foi Aciclovir 400mg 12/12 horas (via intravenosa ou via oral);
- Fator de crescimento de granulócitos (Filgrastima): todos os pacientes receberam Filgrastima na dose de 300µg ao dia a partir do quinto dia após a infusão da medula óssea, para abreviar o período de neutropenia. A medicação foi administrada por via intravenosa, diluída em SG5% 100mL e mantida até 2 contagens de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- Profilaxia de conjuntivite química: todos os pacientes receberam colírio de Dexametasona, 1 gota em cada olho 6/6 horas, nos dias de aplicação da Citarabina;
- Atendimento de equipe multidisciplinar para todos os pacientes com avaliações periódicas de múltiplas especialidades como: Enfermagem, Serviço de Terapia Nutricional, Fisioterapia e Psicologia.

Avaliação de Toxicidade

A toxicidade ao esquema LACE foi avaliada diariamente, sendo os dados capturados no prontuário eletrônico do paciente. Foram avaliadas as ocorrências de mucosite, neutropenia febril, complicações infecciosas, complicações pulmonares, hepáticas e cardíacas, diarreia, sangramentos entre outras que tenham sido consideradas relevantes e associadas ao tratamento. Os sinais e sintomas foram graduados de acordo com normas internacionais do *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0* (73), resumidos a seguir.

Diarreia:

- grau 1: aumento da frequência evacuatória basal, < 4 episódios por dia;
- grau 2: 4 a 6 episódios evacuatórios por dia. Limitação leve das atividades rotineiras;
- grau 3: ≥7 episódios evacuatórios por dia. Limitação do autocuidado;
- grau 4: complicações com risco de vida;
- grau 5: morte.

Mucosite:

- grau 1: assintomático ou dor leve. Não há necessidade de intervenção médica;
- grau 2: dor moderada ou úlcera oral que não interfere na ingestão oral. Apenas modificações na dieta são necessárias;
- grau 3: dor severa. Interfere na ingestão oral;
- grau 4: complicações com risco de vida. Intervenção urgente é indicada;
- grau 5: morte.

Náuseas

- grau 1: perda do apetite, sem alterações na ingestão alimentar;

- grau 2: redução na ingesta alimentar, sem perda significativa de peso, desidratação ou desnutrição;

- grau 3: ingesta calórica e de fluídos inadequada. Necessidade de nutrição enteral ou parenteral.

Vômitos:

- grau 1: sem necessidade de intervenção médica;

- grau 2: Necessidade de intervenção médica e hidratação endovenosa;

- grau 3: Necessidade de alimentação via enteral ou parenteral;

- grau 4: consequências com risco de vida. Intervenção urgente é indicada;

- grau 5: morte.

Neutropenia febril:

- Neutrófilos $\leq 1000/\text{mm}^3$ com uma única aferição de temperatura axilar $\geq 37,8^\circ\text{C}$.

Tempo de Enxertia

O tempo para enxertia de medula óssea foi avaliado através dos hemogramas colhidos durante a internação. Os exames foram solicitados rotineiramente a cada 48 horas e diariamente a partir dos primeiros sinais de enxertia, para adequada monitorização. A enxertia plaquetária foi estabelecida quando a contagem de plaquetas permaneceu acima de $20.000/\text{mm}^3$ por 2 dias consecutivos e sem transfusão; a enxertia de neutrófilos foi definida pela contagem acima de 500 neutrófilos/ mm^3 , também por dois dias consecutivos.

Suporte Transfusional

Todos os pacientes receberam suporte transfusional conforme avaliação clínica diária e dados de hemograma. Os critérios utilizados para indicação de transfusão seguem as recomendações da *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *American*

Association of Blood Banks (AABB) e Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH) (74–76).

Resumidamente:

- Transfusão de concentrados de hemácias irradiadas e deleucocitadas se hemoglobina < 8,0g/dL ou sinais/sintomas de síndrome anêmica (taquicardia, hipotensão, sinais ou sintomas de hipoperfusão tecidual);
- Transfusão de plaquetaférese irradiada e deleucocitada a depender do número de plaquetas:
 - <10.000 mm³- indicação profilática;
 - Entre 10.000 e 20.000mm³- indicação profilática em pacientes com febre ou sinais de infecção ativa;
 - <50.000 mm³- apenas se sangramentos ativos.

Os dados referentes ao número de hemocomponente por paciente durante a internação foram obtidos através dos prontuários eletrônicos.

Resposta Clínica ao TCTH-auto

A resposta clínica foi avaliada 100 dias ($\pm$ 10 dias) após a realização do TCTH-auto. Para análise de resposta foram utilizados os critérios de Lugano (Tabela 2). Mortalidade relacionada ao transplante foi definida como todo óbito que ocorreu nos primeiros 100 dias após o procedimento, desde que sem evidência de linfoma em progressão.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística é descritiva. Os dados com distribuição normal são apresentados como média e desvio padrão e os dados com distribuição não-normal são apresentados como mediana e intervalos interquartílicos (IQ).

A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier. A sobrevida livre de progressão (SLP) foi definida como o tempo entre o dia do TCTH-auto e a progressão ou morte por qualquer causa. A sobrevida global (SG) foi definida como o tempo entre o dia do TCTH-auto e morte por qualquer causa.

O programa utilizado para a análise estatística foi o Sigma Plot 12.0 (SPW12 - Systat Software, Inc. SigmaPlot for Windows).

RESULTADOS

Características dos Pacientes

Entre Abril 2019 e Dezembro de 2020 foram incluídos consecutivamente 14 pacientes adultos portadores de LNH ou LH submetidos a TCTH-auto no HCFMB utilizando protocolo de condicionamento LACE. Todos os pacientes tinham status performance ECOG ≤ 2 . Dez pacientes eram do sexo masculino (71%) e a idade mediana da população estudada foi 37,5 anos. As características detalhadas dos pacientes estão descritas na Tabela 3.

Em relação ao diagnóstico, os subtipos histológicos mais frequentes foram LH (6/14, 43%) seguido por LDGCB (5/14, 36%), incluindo casos transformados de linfomas indolentes. A maioria dos pacientes apresentava estágio avançado (estádios III e IV de Ann Arbor) ao diagnóstico (9/14, 64%). O tempo mediano entre o diagnóstico e o TCTH-auto foi de 16 meses (intervalo 6-60 meses). O número mediano de tratamentos prévios foi 2,0 (mínimo de 1 e máximo de 6). Apenas 2 pacientes haviam sido submetidos à radioterapia prévia.

No momento do transplante, 12 pacientes estavam em resposta completa, 1 paciente com resposta parcial e 1 paciente com doença estável (porém demonstrando quimiossensibilidade, observada pela redução da captação no PET-CT). Todos os pacientes tinham função renal adequada com clearance de creatinina ≥ 60 ml/min.

O número mediano de células-tronco periféricas infundido foi $3,65 \times 10^6$ CD34/Kg (IQ: 2,74-5,28), sendo que apenas 1 paciente necessitou mais de 1 sessão de aférese. A maioria dos pacientes (12/14, 86%) foi mobilizada com a combinação de quimioterapia em baixa dose (Vinorelbina) e Filgrastima. Dois pacientes foram mobilizados utilizando apenas Filgrastima.

Tabela 3 - Características clínicas dos pacientes submetidos ao TCTH-auto

Característica	N (%)*
Idade ao TCTH-auto, anos (mín-máx)	37,5 (19-71)
≥ 65 anos	2 (14,3)
Gênero	
Masculino	10 (71)
Feminino	4 (29)
Tipo histológico	
LH	6 (43)
LDGCB	3 (22)
LNH de células do manto	2 (14)
LNH folicular transformado para LDGCB	1 (7)
LNH MALT transformado para LDGCB	1 (7)
LNH T	1 (7)
Estadiamento Ann Arbor	
I/II	5 (36)
III/IV	9 (64)
Mediana de tratamentos prévios (mín-máx)	2,0 (1-6)
Resposta pré-transplante	
RC	12 (86)
RP	1 (7)
DE	1 (7)
Mobilização	
G-CSF	2 (14)
G-CSF+ Vinorelbina	12 (86)
Mediana de células CD34+ coletadas, $\times 10^6$/Kg (mediana e intervalo interquartilico)	3,65 (2,74-5,28)
Número mediano de aféreses/paciente (mediana e intervalo interquartilico)	1,0 (1-1)

(LH: Linfoma de Hodgkin; LNH: Linfoma não-Hodgkin; LDGCB: Linfoma Difuso de Grandes Células B; RC: Resposta Completa; RP: Resposta Parcial; DE: Doença Estável; G-CSF: *granulocyte-colony stimulating factor*, Filgrastima)

*Os valores entre parênteses representam % do total, salvo quando especificado na coluna da esquerda.

Tempo de Enxertia Medular, Tempo de Internação Hospitalar e Consumo de Hemocomponentes

O tempo mediano para enxertia de neutrófilos foi 11 dias (IQ: 11-12,5). Em relação à enxertia plaquetária, foi 13 dias (IQ: 11,7-15). O tempo mediano de internação hospitalar foi 24,5 dias (IQ: 21,7 – 28).

O consumo de hemocomponentes durante a internação do TCTH-auto seguiu a seguinte distribuição: o número mediano de transfusão de concentrados de hemácias foi 4,5 unidades por paciente (IQ: 1,75-6,0) e de plaquetaférese foi 5,0 unidades por paciente (IQ: 3,00- 7,0).

Toxicidades

A maior parte dos pacientes apresentou toxicidades leves (graus 1 e 2) e manejáveis relacionadas ao condicionamento e ao TCTH-auto. Os dados estão detalhados na Tabela 4.

Tabela 4 – Grau de toxicidade observada nos 14 pacientes submetidos ao TCTH-auto com condicionamento LACE

Efeito Adverso	Graus 1 e 2 N (%)	Graus 3 e 4 N (%)
Mucosite	7 (50%)	2 (14%)
Diarreia	12 (86%)	1 (7%)
Náuseas e Vômitos	10 (72%)	1 (7%)
Sangramentos	2 (14%)	0

Seis pacientes (43%) necessitaram de uso de nutrição parenteral, conforme protocolo estabelecido pelo Serviço de Terapia Nutricional do HCFMB. Em 4 casos (66%) a indicação foi por baixa ingesta alimentar (menos de 60% da necessidade energética diária) secundária à aversão alimentar ou inapetência. Em apenas em 2 casos (34%) a indicação da nutrição parenteral foi dor em região oral secundária à mucosite, que impediu a adequada ingesta alimentar.

Apenas 2 pacientes apresentaram quadros de sangramentos leves, de trato gastrointestinal (hematoquezia), resolvidos com o suporte transfusional adequado.

Infecções

Todos os pacientes apresentaram infecções durante o TCTH-auto, porém todas as intercorrências infecciosas foram resolvidas com o tratamento adequado. Nenhum paciente faleceu em decorrência de infecção. Nenhum paciente necessitou de suporte de Unidade de Terapia Intensiva durante a internação hospitalar. Detalhes a respeito das infecções, incluindo os germes isolados em culturas estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 - Infecções e germes isolados em cultura nos 14 pacientes submetidos a TCTH-auto.

Paciente	Tipo de Infecção e germe isolado
1	Infecção de corrente sanguínea Cultura: <i>Staphylococcus</i> coagulase-negativo
2	Infecção de corrente sanguínea Cultura: <i>Serratia marcescens</i> Aspergilose Pulmonar (diagnóstico preemptivo) Pneumocistose (diagnóstico preemptivo)
3	Neutropenia febril Culturas negativas
4	Neutropenia febril Culturas negativas
5	Infecção de corrente sanguínea Cultura: <i>Staphylococcus epidermidis</i> Pneumonia Hospitalar
6	Pneumonia Hospitalar Culturas: negativas
7	Neutropenia febril Culturas: negativas
8	Infecção relacionada à cateter central Cultura: <i>Enterobacter aerogenes</i>
9	Infecção relacionada à cateter central Cultura: <i>Staphylococcus aureus</i> Aspergilose Pulmonar (diagnóstico preemptivo)
10	Neutropenia febril Culturas negativas
11	Infecção de corrente sanguínea Cultura: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
12	Infecção corrente sanguínea Cultura: <i>Escherichia coli</i>
13	Infecção relacionada à cateter central Cultura: <i>Staphylococcus epidermidis</i>
14	Neutropenia febril Culturas negativas

Avaliação de Resposta ao TCTH-auto

A data de corte para análise dos dados de resposta foi dia 05/02/2021. Na avaliação de 100 dias após o TCTH-auto, 11 pacientes (78,6%) apresentavam resposta completa. Quatro pacientes (29%) apresentaram progressão clínica precoce após o transplante, sendo duas progressões antes do D+100: o paciente 3 apresentou progressão clínica de doença no D+30 e no momento da análise dos dados encontra-se em tratamento com imunoterapia baseada em Nivolumabe, aguardando realização de TCTH alogênico; o paciente 12 apresentou progressão no D+58 com doença leucemizada e evoluiu para óbito no D+70 em decorrência do quadro. Uma paciente (paciente 14) apresentou progressão no momento da avaliação do D+100 e encontra-se em tratamento de resgate. A paciente 6 que havia apresentado resposta completa na avaliação de D+100 recidivou 10 meses após o TCTH-auto. Não houve óbitos relacionados ao TCTH-auto. Os dados referentes às respostas pós-TCTH-auto estão descritos detalhadamente na Tabela 7.

O tempo mediano de seguimento dos pacientes foi de 13 meses (mínimo de 2 e máximo de 20 meses). A SLP aos 12 meses é de 71% e a SG global aos 12 meses de 92,8% (Figuras 2 e 3).

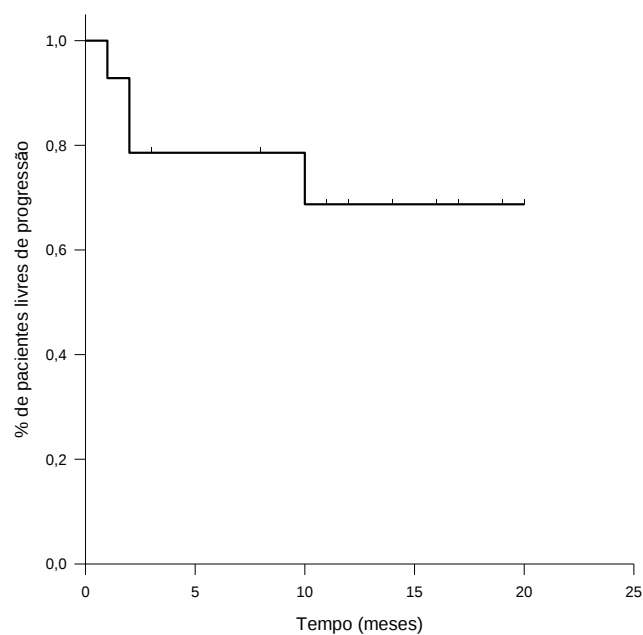


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (SLP) dos 14 pacientes submetidos ao TCTH-auto utilizando protocolo LACE.

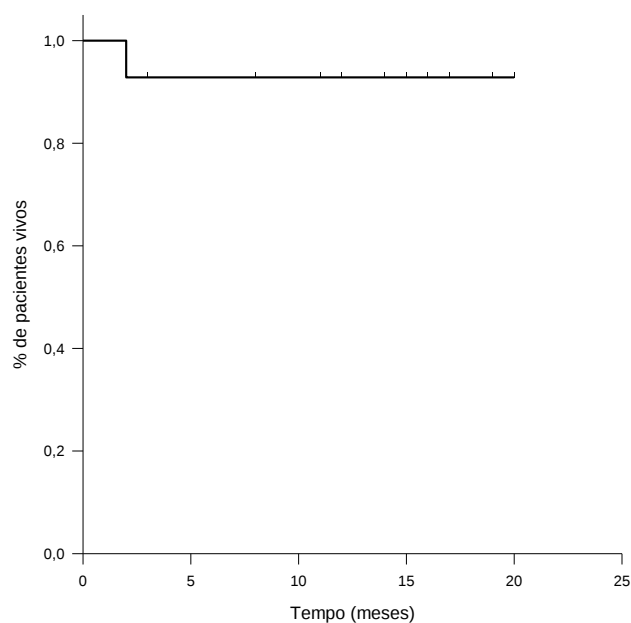


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para sobrevida global (SG) dos 14 pacientes submetidos ao TCTH-auto utilizando protocolo LACE.

Tabela 7 – Padrão de resposta pré e pós-TCTH-auto dos 14 pacientes incluídos no estudo, segundo os critérios de Lugano.

PACIENTE	DIAGNÓSTICO	RESPOSTA PRÉ-TCTH	RESPOSTA D+100	MÉTODO DE IMAGEM UTILIZADO	STATUS em 05/02/2021
1	LNH T periférico ALK negativo	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
2	LH	RC	RC	TC	Vivo em remissão
3	LH	DE	DP	PET CT	Vivo em tratamento
4	LDGCB	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
5	Linfoma do Manto	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
6	LDGCB*	RC	RC	TC	Vivo em tratamento
7	LDGCB	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
8	LH	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
9	LH	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
10	LH	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
11	LDGCB**	RC	RC	PET CT	Vivo em remissão
12	LDGCB	RC	DP	-	Óbito
13	Linfoma do Manto	RP	RC	PET CT	Vivo em remissão
14	LH	RC	DP	PET CT	Vivo em tratamento

ALK: *anaplastic lymphoma kinase*; LH: linfoma de Hodgkin; LNH: linfoma não-Hodgkin; LDGCB: linfoma difuso de grandes células B; RC: resposta completa; RP: resposta parcial; DE: doença estável, DP: doença em progressão; PET-CT: tomografia por emissão de positrons; TC: tomografia computadorizada; *Transformação histológica de linfoma folicular; **Transformação histológica de LNH de zona marginal tipo MALT.

DISCUSSÃO

O TCTH-auto é considerado o tratamento de escolha para pacientes elegíveis com linfomas recidivados, incluindo LH, LDGCB e Linfoma Folicular, e como consolidação na primeira linha de tratamento para LNH de Células do Manto e, possivelmente, LNH T agressivos. Diferentes regimes de condicionamento têm sido propostos mas nenhum deles foi comparado diretamente em estudos prospectivos randomizados. Adicionalmente, dados acerca da toxicidade dos diferentes esquemas de condicionamento são escassos e, na maior parte das vezes, provenientes de estudos pequenos e retrospectivos.

O esquema de condicionamento ideal deve apresentar balanço aceitável entre eficácia e toxicidade. Novas estratégias para otimizar as respostas em pacientes com linfoma submetidos ao TCTH-auto, especialmente aqueles em resposta parcial ou doença primariamente refratária, têm sido avaliadas. Destacam-se a adição ao condicionamento do anticorpo monoclonal anti-CD20, associação com radioimunoterapia como Ibritumomab Tiuxetan (Z-BEAM) ou Iodine-131 Tositumomab (B-BEAM) (62) bem como incorporação de drogas com elevado efeito anti-linfoma, como por exemplo a Bendamustina (66). Entretanto, os dados disponíveis para avaliação do impacto destas mudanças são ainda imaturos, geralmente provenientes de estudos pequenos e carecem de validação em coortes mais robustas, não se podendo concluir se há real benefício na adoção dessas estratégias.

O perfil de toxicidade é muito particular para cada esquema de condicionamento à medida que os efeitos adversos dependem da combinação das drogas utilizadas. Uma vez que a toxicidade hematológica é inevitável,

usualmente semelhante entre os diferentes esquemas disponíveis e totalmente reversível com a infusão de CTH, a toxicidade não-hematológica é o principal fator limitante na aplicação de terapia em altas doses no condicionamento do TCTH-auto (69). Os esquemas clássicos contendo Carmustina, como BEAM e BEAC, estão relacionadas à alta incidência de complicações pulmonares, incluindo pneumonite intersticial, pneumonia idiopática e possível evolução para fibrose pulmonar, que acarretam alta morbidade no longo prazo (66,68). O Melfalano em altas doses é outra importante droga incorporada a alguns esquemas de condicionamento, incluindo o BEAM. O uso do Melfalano está associado à altas taxas de mucosite oral com frequência relatada de até 85% (70). Casos mais severos com mucosite graus 3 e 4 são descritos em até 40% dos pacientes (67,69,70,78,79).

A mucosite é caracterizada por lesões erosivas e ulcerativas em cavidade oral e trato gastrointestinal, podendo causar dor de moderada a intensa, levando à menor ingesta alimentar e risco de comprometimento do status nutricional do paciente, com necessidade frequente de nutrição parenteral. Adicionalmente, está associada a aumento da incidência de infecções, sangramentos e necessidade do uso de opióides, podendo aumentar inclusive o tempo de estadia hospitalar (77).

Em estudo retrospectivo que comparou o esquema BEAM com o LACE (70) foi demonstrado que, entre os pacientes submetidos ao LACE, 47% não apresentaram qualquer grau de mucosite e apenas 9% apresentaram mucosite graus 3 ou 4. Por outro lado, dos pacientes submetidos ao BEAM, apenas 23% não apresentaram mucosite e 38% experimentaram mucosite mais grave, graus 3 ou 4. De modo semelhante a esses resultados, no presente trabalho

observamos importante redução das taxas de mucosite severa com o esquema LACE, com apenas 2 pacientes (14%) apresentando mucosite graus 3 e 4. É importante ressaltar que todos foram submetidos à laserterapia oral profilática, o que certamente contribuiu para a menor frequência de casos mais graves.

Por conseguinte, verificamos uma menor incidência no uso de nutrição parenteral devido à mucosite oral. Entretanto, em 4 dos 6 pacientes (66%) que necessitaram de nutrição parenteral a indicação foi baixa ingesta calórica diária por inapetência severa. O Serviço de Terapia Nutricional do HCFMB adota postura precoce na indicação de nutrição parenteral quando a ingesta oral é inferior a 60% das necessidades calóricas diárias, como forma de minimizar a morbidade associada à desnutrição, tais como maior risco de infecções e internações prolongadas (78). Os dados disponíveis na literatura acerca do suporte nutricional relacionado aos esquemas de condicionamento são escassos e, na maior parte das vezes, a indicação é balisada exclusivamente pela presença de mucosite como fator de risco para a baixa ingesta alimentar oral (79).

Todo regime de condicionamento para o TCTH-auto está relacionado à toxicidade hematológica severa. Anemia e plaquetopenia com necessidade de suporte transfusional e infecções secundárias à neutropenia são efeitos colaterais comuns a todos os regimes, além de ser exatamente o que se espera da ação dessas medicações. Neste contexto, o tempo de recuperação medular é de extrema importância na hora da escolha do condicionamento, pois os riscos de infecções oportunistas, como por exemplo doenças fúngicas invasivas, aumentam com a ocorrência de neutropenia prolongada. Além disso, há maior necessidade de suporte transfusional intensivo de hemácias e plaquetas. O

tempo de enxertia varia pouco entre os diferentes esquemas mais frequentemente utilizados como condicionamento. Para o protocolo BEAM espera-se enxertia de neutrófilos em torno de 11 dias e de plaquetas em torno de 13 a 15 dias (68,70). Já para o protocolo BEAC, o tempo médio de recuperação neutrófilos é de 12 dias e de plaquetas, 15 dias (63). Dados retrospectivos sobre LACE demonstram tempo médio de enxertia neutrofílica de 10 dias e plaquetária de 13 dias (70). No presente estudo, o tempo mediano de enxertia de neutrófilos foi 11 dias e de enxertia plaquetária de 13 dias, mostrando resultados muito semelhantes àqueles observados na literatura (64,70).

A necessidade de suporte transfusional é uma importante medida da profundidade e duração da toxicidade hematológica, bem como das políticas transfusionais adotadas no centro transplantador. Os dados observados no presente estudo, com mediana de 4,5 unidades de concentrados de hemácias e 5,0 unidades de plaquetaférese por paciente, são muito semelhantes àqueles observados em outros esquemas de condicionamento (68,79) mostrando que o protocolo LACE é seguro e não necessitou de modificações na conduta transfusional pós-TCTH-auto normalmente adotada no Serviço.

Como esperado, após o condicionamento com LACE todos os pacientes desenvolveram quadros infecciosos, mas que foram adequadamente controlados com terapia antimicrobiana de amplo espectro. Ressalta-se, entretanto, que nenhum paciente do estudo teve infecções graves com necessidade de tratamento em Unidade de Terapia Intensiva.

Diarreia também foi um efeito adverso comum, não observada em apenas 1 paciente. Entretanto, a maioria apresentou grau leve (graus 1 ou 2), com apenas uma paciente desenvolvendo diarreia grau 3. A diarreia tem sido

reportada como evento adverso frequente também em outros protocolos de condicionamento, principalmente naqueles contendo melfalano (62,66,70).

Uma preocupação nesse estudo é inerente ao protocolo LACE foi relacionada à infusão de grandes volumes de solução cristaloide, necessária para a correta diluição das altas doses de etoposide. O limite de concentração máximo de 0,4 mg/ml, para evitar a precipitação da droga, demanda volume entre 4.000 e 5.000ml de cristalóide a ser infundido no D-7 do protocolo. Porém, com uma avaliação cuidadosa do volume de diurese e do balanço hídrico, associando-se diurético de alça (Furosemida) se necessário, nenhum paciente apresentou sinais ou sintomas de sobrecarga volêmica secundária. Vale ressaltar que todos os pacientes apresentavam ecocardiograma normal realizado previamente ao TCTH-auto.

Apesar de o número de pacientes avaliados no presente estudo ser pequeno (n=14) e com tempo mediano de seguimento ainda curto (13 meses), é possível inferir dados de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG). Em relação à sobrevida livre de progressão, 71% dos pacientes encontram-se em remissão após o TCTH. O tempo de seguimento é ainda pequeno e há, na presente coorte, pacientes com tempo de observação inferior a 12 meses, o que pode superestimar esta análise até o momento. Entretanto, a SLP esperada nas diferentes séries varia de 44 a 62% aos 2 anos e 51 a 69% aos 5 anos para pacientes que receberam BUCyE ou BEAM (62) sugerindo que a SLP observada com LACE esteja dentro do esperado para um momento mais precoce de avaliação. Em estudo recente, Flowers e colaboradores (80) avaliaram prospectivamente pacientes com LH e LNH submetidos a condicionamento com BUCyE e demonstraram SLP de 34%, aos 20 meses para

LH e variando de 43% a 77% para os diferentes subtipos de LNH. Não há na literatura estudos desenhados para avaliar a eficácia do LACE nos diferentes subtipos de linfomas.

A taxa de mortalidade relacionada ao TCTH-auto é baixa e estimada em aproximadamente 3% (62,72). No presente estudo, apenas um paciente faleceu, por progressão de doença, no período de 100 dias após o TCTH-auto, não sendo observado nenhum óbito relacionado diretamente ao procedimento.

CONCLUSÃO

O esquema LACE é um regime de condicionamento factível e bem tolerado pelos pacientes. Quando comparado a dados históricos de outros esquemas de condicionamento, demonstra resultados semelhantes em relação às enxertias neutrofílica e plaquetária, necessidade de suporte transfusional e incidência de infecções. O regime proposto mostra perfil de toxicidade conveniente, principalmente pela redução da incidência e gravidade de mucosite. O tempo de seguimento ainda é curto para conclusões acerca da sobrevida a longo prazo, mas a baixa mortalidade nos primeiros 3 meses após o TCTH-auto torna o protocolo LACE atrativo e seguro como condicionamento alternativo para implementação na rotina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. New Insights into Lymphoma Pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis*.2018;13(1):193–217.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*.2017;390(10091):298–310.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet*.2012;380(9844):848–57.
4. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type.*Blood*.2000;96(2):10.
5. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(1):15–27.
6. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. *Chlamydophila Psittaci* Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial.*J Clin Oncol*.2012;30(24):2988–94.
7. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol*. 2004;31(3):232–40.
8. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*.2018;29:iv19–29.
9. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*.2014;32(27):3059–67.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*.2016;127(20):2375–90.
11. Jaffe ES, Barr PM, Smith SM. Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice.*Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2017;37:535–46.
12. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma.*Prim Care Clin Office Pract*.2016;43(4):661–75.
13. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology*. 2018;50(1):74–87.

14. Instituto Nacional de Câncer. Linfoma Não Hodgkin [Internet]. 2021 [citado 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>
15. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*.2018;93(5):704–15.
16. Instituto Nacional de Câncer. Linfoma de Hodgkin [Internet]. 2021 [citado 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>
17. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood*.2014;123(17):2636–44.
18. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma.2018;7.
19. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*.The Lancet.2005;55(6):368–76.
20. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*.1989;7(11): 1630-36
21. Marcos Santos, Tatiana Strava Corrêa, Luiza Dib Batista Bugliato Faria, Gabriela Silva Moreira de Siqueira, Paula Elaine Diniz dos Reis, Rodrigo Nascimento Pinheiro. Diretrizes Oncológicas 2 [Internet]. Doctor Press Ed Científica; 2019, 844 p. Disponível em: <https://diretrizesoncologicas.com.br/livro-completo/>
22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol*.2014;32(27):3048–58.
23. Johnston A, Salles G. Prognostic Systems for Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2008;22(5):839–61.
24. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica*.2019;104(1):25–34.
25. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*.2020;95(8):978–89.
26. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial.*J Clin Oncol*.2017;35(16):1786–94.

27. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*.2016;374(25):2419–29.
28. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet*.2017;390(10114):2790–802.
29. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44(S1):97–110.
30. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group.*J Clin Oncol*. 2019;37(31):2835–45.
31. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*.2015;372(17):1598–607.
32. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther*. 2017;34(10):2232–73.
33. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*.2014;89(1):49–58.
34. Chung C. Current targeted therapies in lymphomas. *Am J Health Syst Pharm*.2019;76(22):1825–34.
35. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Am Soc Hematol*. 2014;2014(1):90–9.
36. Reagan PM, Davies A. Current treatment of double hit and double expressor lymphoma. *Am Soc Hematol*.2017;2017(1):295–7.
37. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer*. 2018;124(24):4622–32.
38. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4548–54.

39. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*.2018;378(4):331–44.
40. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, Meissner J, Ordemann R, Halbsguth TV, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAH Trial. *JAMA Oncol*.2020;6(6):872.
41. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*.2013;381(9873):1203–10.
42. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944–52.
43. Martínez-Calle N, Hartley S, Ahearne M, Kasenda B, Beech A, Knight H, et al. Kinetics of T-cell subset reconstitution following treatment with bendamustine and rituximab for low-grade lymphoproliferative disease: a population-based analysis. *Br J Haematol*.2018;bjh.15722.
44. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med*.2017;377(14):1331–44.
45. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States: PTCL Treatment Patterns in the US. *Cancer*. 2017;123(7):1174–83.
46. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood*. 2010;116(18):3418–25.
47. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Practice & Research Clinical Haematology*.2018;31(3):209–16.
48. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol*.2019;37(S1):87–91.
49. Nikolaenko L, Herrera AF. The role of autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. *Adv Cell Gene Ther*.2019;2(2):e33.
50. William I. Bensinger. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell

Transplantation. Fifth Edition. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum; p. 223–33. (Chapter 2; vol. 1).

51. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med*.2019;80(1):33–9.
52. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–5.
53. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*.2016;51(3):365–71.
54. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9323):2065–71.
55. Linch DC, Goldstone AH, McMillan A, Chopra R, Vaughan Hudson G, Winfield D, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *The Lancet*.1993;341(8852):1051–4.
56. André M, Henry-Amar M, Pico J-L, Brice P, Blaise D, Kuentz M, et al. Comparison of High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation With Conventional Therapy for Hodgkin's Disease Induction Failure: A Case-Control Study. *J Clin Oncol* .1999;17(1):222–222.
57. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep*.2017;12(3):217–26.
58. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*.2013;369(18):1681–90.
59. Carella AM, Bellei M, Brice P, Gisselbrecht C, Visani G, Colombat P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica*. 2009;94(1):146–8.
60. Federico M, Bellei M, Brice P, Brugiatelli M, Nagler A, Gisselbrecht C, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma Responding to Front-Line Therapy. *J Clin Oncol*.2003;21(12):2320–5.

61. Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier de Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncol.* 2018;23(9):1039–53.
62. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(11):2499–509.
63. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero M, Marín J, Lahuerta J, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(4):405–12.
64. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.* 1995;13(3):588–95.
65. Wheeler C, Strawderman M, Ayash L, Churchill WH, Bierer BE, Elias A, et al. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. *J Clin Oncol.* 1993;11(6):1085–91.
66. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011;118(12):3419–25.
67. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant.* 2017;52(7):941–9.
68. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol.* 2019;9:892.
69. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Dreger P, Sureda A, Hermine O, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(12):1553–9.
70. Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al. LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. *Int J Oncol.* 2016;103(3):292–8.

71. Phillips GL, Shepherd JD, Barnett MJ, Lansdorp PM, Klingemann HG, Spinelli JJ, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and melphalan conditioning for autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancy. *J Clin Oncol.* 1991;9(10):1880–8.
72. Pavlů J, Auner HW, Ellis S, Szydlo RM, Giles C, Contento A, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis from a single centre. *Hematol Oncol.* 2011;29(2):75–80.
73. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
74. Bernardo WM. Guidelines on transfusion of red blood cells: Prognosis of patients who decline blood transfusions. *Hematol transfus cell ther.* 2018;40(4):377–381.
75. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.* 2016;316(19):2025.
76. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;36:283-299. :19.
77. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (São Paulo).* 2018;16(1).1-9
78. Cesar Martins da Costa, Paula Schmidt Azevedo Gaiolla. Protocolo para Avaliação e Terapia Nutricional no Transplante de Células Hematopoiéticas em Pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu [Internet] [mestrado]. [Botucatu]: Universidade Estadual Paulista; 2018: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/155897/costa_cm_me_bot.pdf?sequence=7&isAllowed=y
79. Perrone ACA, Cunha CF, Pinheiro AP da S, Hallack Neto AE. Incidence of mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation at a single center. *jbmtct.* 2020;1(1):41–5.
80. Flowers CR, Costa LJ, Pasquini MC, Le-Rademacher J, Lill M, Shore TB, et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase II Study and CIBMTR Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2016;22(7):1197–205.

ANEXOS

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB - UNESP

	UNESP - FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU	
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP		
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA		
Título da Pesquisa: Implementação de Protocolo Alternativo de Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoéticas em Linfoma de Hodgkin e Linfomas Não-Hodgkin		
Pesquisador: Rafael Dezen Galoia		
Área Temática:		
Versão: 1		
CAAE: 09947419.8.0000.5411		
Instituição Proponente: Departamento de Clínica Médica		
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio		
DADOS DO PARECER		
Número do Parecer: 3.242.801		
Apresentação do Projeto:		
Trata-se de projeto de pesquisa a ser desenvolvido pela aluna Isabela Maria Resselneil Mendes, colaborador Prof. Rafael Dezen Galoia, sob orientação do Profa. Marjorie de Assis Golin.		
A pesquisa envolverá a implantação no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, um protocolo padrão de condicionamento para TMO autólogo baseado no esquema LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide). Avaliar a tolerabilidade e toxicidade do protocolo LACE e compará-las a dados históricos com outros regimes de condicionamento.		
Tamanho amostral estimado em 15 participantes. Dados serão coletados do prontuário.		
Metodologia:		
1) Revisão da literatura científica de dados publicados entre 2000 e 2018.		
2) Avaliação prospectiva de todos os pacientes portadores de linfoma de Hodgking (LH) ou não Hodgking (LNH) com indicação de TMO autólogo, procedentes do serviço de Onco-Hematologia do HCFMB ou encaminhados de outros serviços, que tenham realizado coleta com número adequado de células progenitoras hematopoéticas, submetidos a condicionamento com esquema LACE. As indicações para a realização do TMO autólogo para Linfomas são a refratariedade ou recidiva da doença. O processo do TMO autólogo configura 4 etapas essenciais, adequadamente descritas no projeto.		
Endereço: Chácara Butignoli, s/n		
Bairro: Rubião Junior		
UF: SP		
Município: BOTUCATU		
CEP: 18.618-070		
Telefone: (14)3880-1609		
E-mail: cep@fmb.unesp.br		

Página 01 de 04

A toxicidade aos quimioterápicos será avaliada diariamente. Serão observados: mucosite, neutropenia febril, complicações infecciosas, pulmonares e cardíacas, e diarreia. Os sinais e sintomas serão graduados de acordo com normas internacionais do Common Terminology Criteria for Adverse Events. O tempo para enxertia de medula óssea será avaliado por hemogramas colhidos rotineiramente durante a internação.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Implantar no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, um protocolo padrão de condicionamento para TMO autólogo baseado no esquema alternativo LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide), em substituição aos protocolos BEAM ou BEAC.

Objetivo Secundário:

- Produzir material de revisão da literatura científica sobre regimes alternativos de condicionamento para TMO autólogo em linfomas; Avaliar e documentar a tolerabilidade e o perfil de toxicidade associados ao esquema LACE; Implantar no serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu protocolo padrão de condicionamento para transplante de medula óssea (TMO) autólogo baseado no esquema LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide).

Objetivos Secundários: produzir material de revisão da literatura científica sobre regimes alternativos de condicionamento para TMO autólogo em linfomas; avaliar e documentar a tolerabilidade e o perfil de toxicidade associados ao esquema LACE, para uso de profissionais de outros serviços.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo o pesquisador:

Riscos:

Não há riscos próprios do estudo, à medida que ele inclui os pacientes já selecionados para o TMO autólogo. Nesse caso, os riscos são aqueles observados em qualquer TMO, sobre os quais os pacientes já teriam sido informados e teriam assinado termo de consentimento próprio da Instituição, conforme normativa interna pré-estabelecida. O protocolo alternativo proposto não apresenta,

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP
Município: BOTUCATU
CEP: 18.618-070
Telefone: (14)3885-1809
E-mail: cep@fmb.unesp.br

segundo dados da literatura, riscos adicionais quando comparado a protocolos mais comumente utilizados.

Benefícios:

os pacientes com LH e LNH com indicação de TMO autólogo poderão ser submetidos ao procedimento sem atrasos, já que não dependerão da disponibilidade de medicamentos como carmustina e meflumina, utilizadas em protocolos convencionais e que estão desabastecidas no mercado. Os dados obtidos no presente estudo poderão beneficiar outras instituições à medida que fornecerá dados práticos da toxicidade e manejo do protocolo LACE.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa de interesse em sua área.

Será de financiamento próprio e sem custo.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados todos os termos obrigatórios adequadamente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após análise em REUNIÃO ORDINÁRIA, o Colegiado deliberou APROVADO o projeto de pesquisa apresentado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Conforme deliberação do Colegiado em REUNIÃO ORDINÁRIA do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB/UNESP, realizada em 1º de ABRIL de 2019, o projeto analisado encontra-se APROVADO para ser iniciado, sem necessidade de envio à CONEP.

No entanto, ao final da execução do projeto de pesquisa, é necessário enviar o "Relatório Final de Atividades", na forma de "NOTIFICAÇÃO", via sistema Plataforma Brasil.

Atenciosamente,

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1266931.pdf	16/03/2019 12:57:34		Adeito

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior
UF: SP
Município: BOTUCATU
CEP: 18.618-070
Telefone: (14)3885-1809
E-mail: cep@fmb.unesp.br

Continuação do Parecer: 3.242.801

Declaração de Instituição e Infraestrutura	anueciasuperIntendente.Pdf	16/03/2019 12:57:02	Rafael Dezen Galolia	Aceito
TOLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tole.pdf	13/02/2019 10:54:53	Rafael Dezen Galolia	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoioae.pdf	13/02/2019 10:54:39	Rafael Dezen Galolia	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	TermoDeAnuencialInstitucional.pdf	13/02/2019 10:42:39	Rafael Dezen Galolia	Aceito
Folha de Rosto	FolhaDeRostoAssinada.pdf	13/02/2019 10:41:37	Rafael Dezen Galolia	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BOTUCATU, 03 de Abril de 2019

Assinado por:
SILVANA ANDREA MOLINA LIMA
(Coordenador(a))

Endereço: Chácara Butignoli, s/n
Bairro: Rubião Junior CEP: 18.618-070
UF: SP Município: BOTUCATU
Telefone: (14)3880-1609 E-mail: cep@fmb.unesp.br

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Título: “Implementação de Protocolo Alternativo de Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-Tronco Hematopoiéticas em Linfoma de Hodgkin e Linfomas Não-Hodgkin”

Nome da Instituição: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu – HCFMB

Nome do Pesquisador: Dra. Isabela Ressineti Mendes, Dr. Rafael Dezen Gaiolla

Nome do Paciente: _____

Fui informado(a) pelo meu médico que tenho indicação de realizar um transplante autólogo de medula óssea como parte do tratamento do linfoma, um tipo de câncer do sistema linfático. É uma doença tratada com quimioterapia e que apresenta, em geral, grandes chances de cura. Existem alguns casos, porém, em que a resposta ao tratamento quimioterápico sozinho não é boa, sendo necessária a realização do transplante autólogo de medula óssea. Em outros casos, esse transplante está indicado quando a doença volta a aparecer após o primeiro tratamento. O transplante autólogo de medula óssea é também um tipo de tratamento para o câncer, já que seu objetivo principal é a realização de uma quimioterapia em doses altas, capaz de matar as células tumorais mais resistentes. Essa quimioterapia, chamada de condicionamento, destrói a medula óssea por completo, sendo necessária a infusão da medula óssea previamente coletada para que o sangue volte a ser produzido normalmente.

Existem vários esquemas de condicionamento (quimioterapia) propostos. No serviço de transplante de medula óssea do HCFMB utilizamos um protocolo conhecido pela sigla LACE, que combina 4 medicamentos diferentes para o tratamento do câncer. Esse tratamento é geralmente bem tolerado, mas pode apresentar alguns efeitos adversos, que são comuns a toda quimioterapia em altas doses: inflamação da mucosa de boca, conhecida como mucosite, diarreia, náuseas e vômitos, diminuição da contagem de glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas são os mais comuns.

Estou sendo convidado(a) a participar de um projeto que tem por objetivo a avaliação dos efeitos adversos da quimioterapia de condicionamento administrada antes do transplante autólogo da medula óssea. Além disso, será avaliado o tempo necessário para que a medula óssea volte a funcionar, a partir do dia da infusão. As informações levantadas nesse estudo possibilitarão um melhor entendimento do protocolo de condicionamento e seus efeitos. Trata-se de um estudo que avaliará apenas dados registrados no meu prontuário eletrônico, com relação às alterações clínicas e laboratoriais. Fui informado(a) de que não serei submetido a outros procedimentos além daqueles habitualmente realizados no processo do transplante e de que a minha participação nesse estudo não acarretará mudanças no meu plano de tratamento.

Fui assegurado(a) de que terei acesso a todas as informações que julgar necessárias para melhor decidir sobre minha participação ou não no estudo e que, de fato, **não sou obrigado(a) a participar.**

Dessa forma, uma vez esclarecido(a) pelo médico responsável, declaro ter ciência que:

→ Não serão realizados procedimentos fora da programação habitual já estipulada no transplante, como as coletas de sangue por exemplo;

→ Não serei submetido(a) a nenhum tipo de desconforto ou risco adicional, além dos riscos habituais do próprio

transplante de medula óssea que foram esclarecidos pelo meu médico;

→ Minha participação nesse estudo é voluntária e, a qualquer momento, posso me retirar do mesmo sem que isso

comprometa o meu tratamento;

→ Tenho garantido o sigilo de minha identidade e privacidade com relação aos resultados obtidos a partir de minhas amostras biológicas;

→ Quaisquer dados do meu prontuário, mesmo anteriores à assinatura desse termo, poderão ser utilizados no estudo, respeitando-se os termos de privacidade e confidencialidade;

→ Assim como o pesquisador, não receberei qualquer forma de bonificação pela minha participação no estudo;

Observação: *Você pode fazer as perguntas que quiser sobre o estudo, a qualquer momento.*

Em caso de dúvidas, ligue para a Unidade de Transplante de Medula Óssea - HCFMB pelo telefone (14) 3811-6592 e fale com os Drs. Isabela Ressineti Mendes e Rafael Dezen Gaiolla. Qualquer dúvida adicional, você poderá entrar em contato com o CEP FMBUNESP, pelo telefone (14)3811-1608.

Eu li as informações acima e entendi o propósito de estudo, bem como os possíveis riscos e benefícios de minha participação. Eu tive a oportunidade de fazer perguntas e todas elas me foram respondidas de uma forma que eu entendi.

Ao assinar esse termo, eu forneço meu consentimento livre e esclarecido para participar desse estudo. Autorizo os médicos Dra. Isabela Ressineti Mendes e Dr. Rafael Dezen Gaiolla a coletar e processar os dados referentes ao meu transplante autólogo.

Este documento é elaborado em 2 vias, sendo que receberei uma cópia assinada e datada. Assinando esse termo de consentimento eu não estou desistindo de nenhum dos meus direitos legais.

Nome do paciente	Assinatura do paciente	Data
------------------	------------------------	------

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente acima.

Nome do(a) representante legal (se aplicável)	Assinatura do(a) representante legal (se aplicável)	Data
--	---	------

Eu, abaixo assinado, expliquei todos os detalhes relevantes deste estudo para o(a) paciente identificado(a) acima (e/ou seu representante legal) e forneci a este(a) paciente uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido datado e assinado.

Nome do pesquisador	Assinatura do pesquisador	Data
---------------------	---------------------------	------

Dra. Isabela Ressineti Mendes – Pesquisadora Médica Residente do Departamento de Clínica Médica, Disciplina de Hematologia – Faculdade de Medicina de Botucatu
– UNESP / isa_ressinetimendes@hotmail.com

Dr. Rafael Dezen Gaiolla – Orientador
Unidade de Transplante de Medula Óssea - HCFMB
Fone – (14) 98123-0033 / rgaiolla@fmb.unesp.br

Protocolo LACE – E-Book HCFMB

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:67/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

1. Objetivo

Implantar no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HCFMB um protocolo padrão de regime de condicionamento pré-transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas (TCTH-auto) em linfomas baseado no esquema LACE.

2. Público-Alvo

Pacientes adultos portadores de linfomas não-Hodgkin ou linfoma de Hodgkin com indicação de TCTH-auto procedentes do serviço de Onco-Hematologia HCFMB ou encaminhados de outros serviços.

3. Definições e Considerações

3.1. Introdução

Quimioterapia em altas doses (regime de condicionamento) seguidos de transplante autólogo de células tronco hematopoiética (TCTH-auto) é o tratamento de escolha para linfomas recaídos e refratários e para alguns linfomas agressivos que necessitam intensificação de tratamento após a quimioterapia de primeira linha (1).

O TCTH-auto tem como racional o princípio de que altas doses de quimioterapia aumentam proporcionalmente o efeito citotóxico da droga ao mesmo tempo em que possibilitam maior exposição sistêmica e, assim, maior concentração no tecido neoplásico. O resultado é o maior potencial em induzir a morte celular tumoral, mesmo nas células resistentes à quimioterapia em doses convencionais (2). Uma vez que as doses de quimioterapia praticadas são letais para a medula óssea, faz-se necessária a coleta prévia de células progenitoras hematopoiéticas de forma a garantir enxertia medular e reestabelecimento da hematopoese normal.

O regime de condicionamento é o principal determinante do sucesso do TCTH-auto para linfomas. O condicionamento ideal deve ser capaz de alvejar células malignas com máxima eficácia ao mesmo tempo que mantenha toxicidade aceitável em órgãos saudáveis (3). Vários esquemas de altas doses de quimioterapia têm sido propostos como regimes de condicionamento para linfomas, geralmente utilizando combinações de duas ou mais drogas. Os mais comumente utilizados são BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano) (4,5), BEAC (carmustina, etoposídeo, citarabina e ciclofosfamida) (1) e CBV (ciclofosfamida, carmustina e etoposídeo) (6). Nenhum desses

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:68/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

esquemas foi comparado diretamente em estudos prospectivos randomizados, apenas em estudos retrospectivos, não tendo sido verificada superioridade entre as diferentes abordagens (7).

Algumas medicações utilizadas nos regimes de condicionamento mais comuns, como carmustina e melfalano, têm apresentado desabastecimento constante no mercado brasileiro, o que torna necessária a busca de regimes alternativos. Dentre algumas alternativas propostas, o regime LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposide) é atrativo pois utiliza a lomustina em substituição à carmustina e não utiliza melfalano, suprimindo as duas principais deficiências de drogas encontradas no mercado brasileiro na atualidade.

O esquema LACE foi avaliado em poucos estudos retrospectivos, mas demonstrou boa eficácia e tolerabilidade, com menores taxas de mucosite oral e intestinal e menor tempo de permanência no hospital, com desfechos semelhantes aos historicamente observados com esquemas mais populares como BEAM (8,9).

3.2 Critérios de inclusão

- Linfoma de Hodgkin recaído ou refratário;
- Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B ou linfoma folicular recidivados ou refratários*;
- Linfomas não-Hodgkin de células T agressivos, linfoma não-Hodgkin de células do manto, linfoma B plasmablastico como consolidação após quimioterapia de primeira linha
- Pacientes <75 anos e sem comorbidades proibitivas associadas.
- Status performance ≤ ECOG 2.
- Pacientes que obtiveram sucesso na mobilização e coleta de células tronco periférica. O objetivo mínimo de células para a adequada enxertia é de $2,5 \times 10^6$ células CD34/Kg de peso, conforme estabelecido em protocolo institucional.

*São definidos como casos refratários aqueles com persistência da doença após a primeira linha de quimioterapia ou recidiva nos primeiros 3 meses após o tratamento completo. A recaída é definida como reaparecimento da doença em qualquer momento após 3 meses do término da primeira linha de quimioterapia.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:69/ 16	
		Emissão:	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

3.3. Detalhamento do protocolo de condicionamento LACE

DIA	DROGA	DOSE	VIA ADMNISTRAÇÃO
-7	Lomustina	200 mg/m ²	Oral
-7	Etoposide	1000 mg/m ²	Intravenosa
-6 a -5	Citarabina	2000 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Ciclofosfamida	1800 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Mesna	3600 mg/m ²	Intravenosa
-1	Descanso	-	-
0	Infusão das células-tronco	-	Intravenosa

- O etoposide é diluído em SF0,9% na proporção máxima de 0,4mg/mL, e o total de volume infundido em 10 horas.
- A citarabina é diluída em 1000mL de SF0,9% e infusão em 12 horas
- A ciclofosfamida é diluída em 250ml de SF0,9% e infusão em 1 hora.
- A mesna é diluída em SF0,9% 1000mL com infusão contínua em 24 horas
- Eletrocardiograma é realizado antes de cada infusão de ciclofosfamida, para identificação de arritmias ou alargamento do intervalo QT
- As bolsas contendo as células-tronco hematopoiéticas são descongeladas a 30°C à beira do leito, imediatamente antes da infusão, utilizando banho-maria próprio (INBRAS – ALB 450 BS) e infundidas no Dia Zero do protocolo.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:70/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

3.4 Tratamento de Suporte

Todos os pacientes submetidos ao condicionamento com LACE recebem as seguintes medidas profiláticas:

- Laser de baixa intensidade: aplicação diária para prevenção de mucosite oral.
- Profilaxia anti-fúngica: para prevenção contra formas invasivas de *Candida* sp. Inicia-se a partir do D-2 com fluconazol 200mg/dia (via endovenosa ou via oral);
- Profilaxia antiviral: para prevenção de herpes vírus simples. Inicia-se a partir do D-2 com aciclovir 400mg 12/12 horas (via endovenosa ou via oral);
- Fator estimulador de crescimento de granulócitos (filgrastima): 300µg ao dia a partir do quinto dia após a infusão da medula óssea, para abreviar o período de neutropenia. A medicação é administrada por via intravenosa, diluída em SG5% 100mL e mantida até 2 contagens de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$;
- Profilaxia conjuntivite química: dexametasona colírio 1 gota em cada olho 6/6 horas, nos dias de aplicação da citarabina;
- Suporte transfusional conforme avaliação clínica diária e dados de hemograma. Os critérios utilizados para indicação de transfusão seguem as recomendações da *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *American Association of Blood Banks* (AABB) e Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).
 - Transfusão de concentrados de hemácias irradiadas e deleucocitadas se hemoglobina $< 8,0\text{g/dL}$ ou sinais/sintomas de síndrome anêmica (taquicardia, hipotensão, sinais ou sintomas de hipoperfusão tecidual);
 - Transfusão de plaquetaférese irradiada e deleucocitada a depender do número de plaquetas:
 - $<10.000 \text{ mm}^3$ - indicação profilática
 - Entre 10.000 e 20.000mm^3 - indicação profilática em pacientes com febre ou sinais de infecção ativa;
 - $<50.000 \text{ mm}^3$ - apenas se sangramentos ativos.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:71/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

4. Autores responsáveis pelo protocolo

- Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó
- Rafael Dezen Gaiolla

4.1 Especialidade e Serviços

- Hematologia e Hemoterapia.

5. Referências

1. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. N Engl J Med.1995;333(23):1540–5.
2. William I. Bensinger. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. Fifth Edition. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum; p. 223–33. (Chapter 2; vol. 1).
3. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. Leuk Lymphoma.2016;57(11):2499–509.
4. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero M, Marín J, Lahuerta J, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. Bone Marrow Transplant.2001;27(4):405–12
5. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol.1995;13(3):588–95.
6. Wheeler C, Strawderman M, Ayash L, Churchill WH, Bierer BE, Elias A, et al. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. J Clin Oncol.1993;11(6):1085–91.
7. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. Blood.2011;118(12):3419–25.
8. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. Front Oncol.2019;9:892.
9. Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al. LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. Int J Hematol.2016;103(3):292–8.
10. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:72/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol.2014;32(27):3059–67.

6. Anexo

Sobre as drogas utilizadas no Protocolo de Condicionamento LACE

LOMUSTINA

A Lomustina (CCNU) é um agente antineoplásico alquilante da classe das nitrosuréias. Além de inibir a síntese de DNA e RNA por alquilação, o faz também pelo processo de carbamilação. Age no ciclo celular e é fase não-específica.

Lomustina é administrada via oral e disponível nas formas de 10 mg, 40 mg e 100 mg por cápsula. Sofre metabolização inicial hepática resultando no metabólito ativo. 50% da excreção desses metabólitos ocorre pela via renal.

A meia vida dos metabólitos é atingida entre 16-48 horas, com pico de concentração sérica 3 horas após a administração. Devido à alta solubilidade lipídica e baixa ionização em pH fisiológico, a lomustina cruza a barreira hemato-encefálica de maneira efetiva e os níveis detectáveis em sistema nervoso central são elevados.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade Hematológica: mielotoxicidade é a complicação mais frequente e mais séria após o uso da lomustina. Geralmente ocorre de 4-6 semanas após a administração e é dose dependente. Trombocitopenia ocorre 4 semanas pós a administração e persistem por 1-2 semanas. Leucopenia ocorre 5-6 semanas após a administração e persistem por 1-2 semanas. Anemia também ocorre, porém menos frequente e de forma menos severa que a trombocitopenia e leucopenia.

- Toxicidade Gastrointestinal: náuseas e vômitos podem ocorrer 3-6 horas após administração oral e geralmente duram 24 horas. Administração prévia de antieméticos é efetiva e diminui os efeitos colaterais.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:73/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão:	Revisão: data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

- Hepatotoxicidade: um tipo reversível de hepatotoxicidade, manifestado por aumento das transaminases, fosfatase alcalina, níveis de bilirrubina foi reportado em pequena porcentagem dos pacientes.
- Nefrotoxicidade: anormalidades renais consistentes com azotemia e insuficiência renal foi reportado em pacientes que receberam grandes doses e de forma prolongada de lomustina. Mais raramente, nefrotoxicidade ocorre após administração de baixas doses.
- Toxicidade Pulmonar: caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose foi raramente descrita após utilização de lomustina. Geralmente ocorre após 6 meses ou mais do início da terapia e com doses cumulativas de lomustina maiores que 1100 mg/m².
- Fibrose pulmonar tardia foi relatada em alguns pacientes. Esta forma de fibrose pulmonar pode ser lentamente progressiva e evolui para morte por complicações em alguns casos
- Outras toxicidades: mucosite, alopecia, distúrbios visuais, distúrbios neurológicos como desorientação, letargia, ataxia e disartria também foram oram relatados.

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 200 mg/m²- dose única, POR VIA ORAL, no D-7 do condicionamento.

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função hepática: não há recomendações de ajustes de dose pelo fabricante em pacientes com lesão hepática. No entanto, como a lomustina é metabolizada no fígado, sugere-se cautela no uso para esse grupo de pacientes
- Alterações de função renal: não há recomendações de ajuste de dose pelo fabricante. No entanto, são recomendados os ajustes abaixo de acordo com a função renal:

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:74/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

- CrCl 10 to 50 mL/minuto: reduzir para 75% da dose total
- CrCl <10 mL/minuto: reduzir para 25 a 50% da dose total
- Diálise peritoneal (CAPD): reduzir para 25 a 50% da dose total
- Hemodiálise: por ser lipofílica a lomustina não é dialisável. Doses adicionais não são necessárias.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Como a maior toxicidade é supressão medular prolongada, níveis hematimétricos devem ser monitorados semanalmente ou a critério médico por pelo menos 6 semanas após a dose.
- Toxicidade pulmonar parece ser dose-relacionada, com doses superiores a 1100 mg.
- Uso prolongado das nitrosuréias parece estar relacionado com o desenvolvimento de segundas neoplasias, como leucemias agudas e mielodisplasias.
- Função renal e hepática devem ser monitorados periodicamente.
- Não deve ser utilizada em grávidas, devido ao poder teratogênico

CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida é um agente alquilante, derivado da mustarda nitrogenada. Seu efeito citotóxico ocorre devido à ligação às fitas de DNA e RNA e inibição de síntese de proteínas. Estas ações não parecem ser ciclo-celular específicas. A ciclofosfamida possui também uma potente atividade imunossupressora.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, pelo substrato CYP 2B6. Há formação de metabólitos ativos (4-hidroxíciclofosfamida, aldofosfamida, mustarda fosforamida, acroleína) e metabólitos inativos (4-ceto-ciclofosfamida, carboxyfosfamida, mustarda nitrogenada).

A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de 3 a 12 horas, sendo o pico de concentração sérica 1 horas (administração oral) e 2 a 3 horas (administração IV). A excreção ocorre pela oxidação enzimática dos metabólitos ativos para os metabólitos inativos, que são principalmente excretados na urina.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:75/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade hematológica: mielotoxicidade. Nadir de queda dos neutrófilos: 8-15 dias e de plaquetas: 10-15 dias.
- Toxicidade cardíaca: observada com uso de ciclofosfamida em altas doses, como nos regimes de condicionamento para TMO (por exemplo, 60 a 120mg/kg por mais de um dia).
 - O mecanismo de toxicidade cardíaca ocorre por lesão direta ao endotélio vascular, pelo metabólito ativo, a mustarda fosforamida. As manifestações clínicas variam desde alterações discretas e transitórias em eletrocardiograma, elevação de marcadores de necrose miocárdica, até complicações graves e fatais como miocardite e necrose miocárdica.
 - Fatores de risco para desenvolver a toxicidade cardíaca incluem radioterapia em região mediastinal, uso prévio de antraciclinas, uso concomitante de outras drogas, como carmustina, citarabina e presença de disfunção miocárdica prévia (fração de ejeção menor que 50%).
 - Ao contrário das antraciclinas, a toxicidade cardíaca não parece ser cumulativa.
- Toxicidade dermatológica: alopecia (40-60% dos casos). Início de 3-6 semanas após o início da terapia.
- Toxicidade gastrointestinal: se dose acima de 1 g, tem alto potencial emetogênico. Se menor que 1 grama, o potencial é moderado. Podem ocorrer inapetência, diarreia, colite hemorrágica, dor abdominal e mucosite.
- Toxicidade geniturinária: a cistite hemorrágica é uma complicação comum (mais de 40% dos casos) com o uso de altas doses de ciclofosfamida. Ocorre por lesão direta do epitélio urotelial pelo metabólito ativo da ciclofosfamida, a acroleína.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:76/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

- A cistite hemorrágica pode acontecer poucas horas após a administração da droga, ou após semanas da administração. Os sintomas incluem: hematúria, disúria, urgíntincontinência e polaciúria. O diagnóstico pode ser confirmado pela cistoscopia.
- Complicações graves podem ser observadas, como: constrição de bexiga, anemia (secundária ao sangramento), infecções do trato urinário, perfuração de bexiga, falência renal e morte.
- A profilaxia da cistite hemorrágica é geralmente eficaz e inclui: garantir uma boa hidratação e débito urinário e utilização de agentes protetores, como a mesna, principalmente em doses altas de ciclofosfamida (> 2 g/m²).
- Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da cistite hemorrágica: status de hidratação e diurese, presença de infecção urinária, outras causas de obstrução vesical.

- Toxicidade hepática: síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), também conhecida como VOD (doença veno-oclusiva hepática) foram descritos em pacientes submetidos a regimes de condicionamento para TMO com ciclofosfamida em doses altas. O risco é maior quando a ciclofosfamida é combinada com irradiação corporal total ou bussulfano e quando há lesão hepática basal. Deve-se monitorizar sinais de SOS como ganho abrupto e inexplicado de peso, aumento de bilirrubinas, ascite, hepatomegalia ou dor em hipocôndrio direito.

REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

- Toxicidade pulmonar: fibrose pulmonar intersticial é uma complicação rara, ocorrendo principalmente com doses altas e com terapia duradoura
- Hiponatremia
- Reações de hipersensibilidade

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 1800 mg/m²- Infusão em 1 hora por 3 dias (D-4 a D-2 do condicionamento).

AJUSTES DE DOSE

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva
Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:77/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

- Alterações de função renal: não há recomendações para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se monitorizar toxicidade em caso de *clearance* de creatinina <25mg/mL.

- Alteração de função hepática: embora as recomendações de ajuste para função hepática não sejam claras na literatura, recomenda-se:

- Bilirrubina entre 3 e 5mg/dL ou transaminases >3 vezes o limite da normalidade: administrar 75% da dose
- Bilirrubina >5mg/dL: evitar o uso

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Eletrocardiograma diariamente antes da administração de ciclofosfamida em doses > 1200mg/m².

- Iniciar Mesna em infusão endovenosa uma hora antes do início da ciclofosfamida sempre que doses >1200mg/m², sendo a dose calculada de acordo com o protocolo utilizado.

- Manter débito urinário entre 150 e 200ml/hora durante o uso de ciclofosfamida em doses altas e observar presença de hematúria

- Monitorizar semanalmente ou a critério médico hemograma, função renal e marcadores de lesão hepática.

CITARABINA

A citarabina é um análogo sintético do nucleosídeo pirimidina. É convertido no intracelular, primariamente pela deoxicitidina quinase, para ativar a citarabina trifosfato que é o metabólito ativo. A atividade ocorre primariamente como resultado da inibição da DNA polimerase, via competição com a deoxicitidina trifosfato, resultado em inibição da síntese de DNA.

A incorporação da citarabina ao DNA e ao RNA também contribui para os efeitos citotóxicos. É um agente antineoplásico, ciclo celular específico para a fase S. A droga também pode bloquear a progressão da fase G1 para a fase S. Tanto a concentração como a duração à exposição são críticos para o efeito citotóxico.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:78/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão:	Revisão: data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

A citarabina penetra a barreira hematoencefálica e atinge bons níveis em SNC (40 a 50% do nível sérico). O metabolismo ocorre primariamente no fígado, porém há também metabolização renal. A meia-vida de eliminação é de 1 a 3 horas e a excreção ocorre principalmente pela via renal.

REAÇÕES ADVERSAS (FREQUÊNCIA VARIÁVEL)

- Toxicidade hematológica: anemia, leucopenia e trombocitopenia, com nadir mediano entre 5 a 10 dias.

- Toxicidade gastrointestinal: alto potencial emetogênico, principalmente em doses intermediárias a altas; inapetência. Há relatos de pancreatite e injúria hepática.

Podem incluir perfurações intestinais, há relatos de colite necrotizante, incluindo pneumatose intestinal levando à peritonite, principalmente com uso de altas. Mucosite é uma complicação frequente.

- Toxicidades pulmonares: podem incluir pneumonite intersticial, edema pulmonar não cardiogênico, levando a síndrome angústia respiratória aguda (SARA).

- Toxicidade ocular: ocorre com administração de altas dose (2-3 g/m²) e tem sido associada com complicações graves como: perda de visão, ceratite, conjuntivite hemorrágica. As complicações ocorrem geralmente 1-2 semanas após a terapia inicial.

Os sintomas incluem prurido, dor ocular, sensação de corpo estranho, fotofobia e embaçamento visual. A toxicidade pode ser minimizada com o uso profilático de corticoides de uso oftálmico.

- Síndrome da citarabina: é uma síndrome “flu-like”, caracterizada por febre, mialgia, dor óssea, rash maculopapular, conjuntivite, prostração e ocasionalmente dor no peito, que ocorre 6-12 horas após a citarabina. Esta síndrome ocorre principalmente após altas doses. Os sintomas geralmente se resolvem após 24 horas da descontinuação da droga. Corticóides podem ser utilizados como profilaxias.

- Toxicidade neurológica: ocorre geralmente com altas doses de citarabina (2-3g/m²). Tipicamente ocorre após 3-8 dias após a terapia inicial, podendo ocorrer disfunções cerebelares (disfunções de fala, marcha e tremores), cerebrais (confusão, sonolência, disfunção cognitiva, convulsões). Há

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:79/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão:	Revisão: data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

fatores predisponentes para toxicidade neurológica, como idade maior de 50 anos e alterações na função renal (Cl creatinina < 60 ml/min)

- Toxicidade dermatológica: exantema, rash maculopapular, alopecia.

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 2000 mg/m²- em infusão em 12 horas, por 2 dias (D-6 e D-5 do condicionamento).

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função renal: embora haja controvérsias na literatura a respeito da necessidade de ajuste de dose em casos de alterações da função renal, a seguinte abordagem é recomendada:

- Doses entre 100 e 200mg/m² – não há necessidade de ajuste de dose
- Doses ≥ 1g/m² (altas doses):
 - Clearance de creatinina 46 a 60ml/min: administrar 60% da dose
 - Clearance de creatinina 31 a 45mL/min: administrar 50% da dose
 - Clearance de creatinina<30mL/min: considerar uso de droga alternativa

- Alteração de função hepática: como a citarabina é parcialmente metabolizada no fígado, recomenda-se administrar 50% da dose se bilirrubina ≥ 2mg/dL. A dose deve ser reajustada tão logo haja melhora da bilirrubina.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Usar sempre colírio com corticoide para doses >1g/m²
- Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento
- Atenção para sintomas neurológicos que podem ter início insidiosos após os primeiros dias da administração de citarabina.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:80/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva
Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:81/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

ETOPOSÍDEO

Etoposídeo é um derivado semissintético da podofilotoxina. Inibe a DNA topoisomerase II, determinando inibição na síntese de DNA. É dependente de ciclo celular, fase específico, afetando principalmente a fase S e G2.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, com meia-vida de eliminação de 4 a 11 horas em pacientes adultos. A excreção se dá pelas vias urinárias e fecais.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade hematológica: mielossupressão, com nadir de queda dos leucócitos entre 7-14 dias e de queda das plaquetas 9-16 dias.
- Hipotensão: pode ocorrer após a rápida infusão EV. Infusões lentas podem ser necessárias de acordo com a tolerância do paciente. A hipotensão geralmente responde à parada de infusão e administração de fluídos EV.
- Toxicidade dermatológica: alopecia
- Toxicidade gastrointestinal: potencial emetogênico intermediário. Inapetência, constipação ou diarreia, mucosite, alterações no paladar.

REAÇÕES ADVERSAS MENOS FREQUENTES:

- Toxicidade cardiovascular: insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Para pacientes com cardiopatia prévia que recebem altas doses de etoposídeo, pode ocorrer descompensação cardíaca pelo excesso de volume necessário para diluição da droga.
- Toxicidade hepática.
- Reações alérgicas: são raras, porém quando ocorrem são graves. Geralmente incluem desconforto torácico, dispneia, broncoespasmo, hipotensão e lesões em pele. Na maioria dos pacientes as reações ocorrem 5-10 minutos após a infusão, com recuperação após a

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:82/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

descontinuação. Algumas reações ocorrem de forma tardia. O tratamento deve ser sintomático e inclui agentes vasopressores, corticoides, anti-histamínicos e volume.

- Toxicidade neurológica: neuropatia periférica

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 1000 mg/m²- via intravenosa no D-7 do condicionamento. A diluição ocorrerá na proporção máxima 0,4 mg/ml, sendo o volume final total infundido em 10 horas.

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função renal: a dose deve ser ajustada de acordo com o *clearance* de creatinina.

- Clearance de creatinina >50ml/min: não é necessário ajustar a dose
- Clearance de creatinina 15 a 49ml/min: administrar 75% da dose
- Clearance de creatinina <15ml/min: administrar 50% da dose
- Hemodiálise: administrar 50% da dose. A droga não é removida pela diálise, podendo ser administrada antes ou após o procedimento.
- Diálise peritoneal: administrar 50% da dose
- Terapia de substituição renal contínua: administrar 75% da dose

- Alteração de função hepática: não é recomendada em bula, embora alguns autores sugiram redução de dose em casos de lesão hepática mais grave (bilirrubina entre 1,5 e 3 ou TGO >3x o valor superior da normalidade). Considerar redução de dose principalmente se houver disfunção renal concomitante.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Administrar em equipo PVC-free
- Etoposide é uma droga irritante e pode causar irritação e inflamação cutânea se extravasamento. Administrar preferencialmente via cateter central, principalmente em casos de infusão prolongada

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva

	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687-Botucatu/SP – Telefone: +55(14) 3811-6000 E.MAIL: superintendencia.hcfmb@unesp.br	PRC ONCO HEMATO 001–Pág.:83/ 16	
	PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE ONCOLOGIA - HCFMB	Emissão: Revisão:	data:
PRC ONCO HEMATO 001 – LACE			

- Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento

Recomendações gerais para uso das drogas do condicionamento em pacientes obesos

Segundo recomendações dos *guidelines* da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para uso de drogas quimioterápicas em pacientes obesos, deve-se utilizar o peso atual (real) do paciente para cálculo da superfície corporal ou da dose baseada em peso, principalmente quando a intenção do tratamento é curativa. O manejo das reações adversas e toxicidade devem seguir os mesmos preceitos dos pacientes não-obesos. A Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (ASBMT) corrobora as mesmas recomendações.

Aprovação da Diretoria Clínica: Profª Drª Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão da Qualidade e Diretoria Clínica: Drª Maria Regina Pires Uliana, Enfª. Juliana da Silva Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto e Profª Drª Marise Pereira da Silva