AFONSO JOSÉ PEREIRA CORTEZ

**Transplante Autólogo de Células Tronco
Hematopoiéticas nos Pacientes com Linfoma de
Hodgkin: Análise de 106 Pacientes**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para a obtenção do Título de Doutor em
Ciências.

Programa: Ciências Médicas

Área de concentração: Processos Imunes
e Infecciosos

Orientador: Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cortez, Afonso José Pereira

Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas nos pacientes com
linfoma de Hodgkin : análise de 106 pacientes / Afonso José Pereira Cortez. --
São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências Médicas. Área de concentração: Processos Imunes e Infecciosos.
Orientador: Frederico Luiz Dulley.

Descritores: 1.Linfoma de Hodgkin 2.Transplante de células-tronco hemtopoéticas
3.Transplante autólogo

USP/FM/DBD-260/10

AGRADECIMENTOS

À minha esposa **Tânia** e aos nossos três filhos **André, Gabriel e Letícia** pelo apoio e pelas pequenas alegrias do dia a dia, motivo de todas minhas realizações.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Frederico Luiz Dulley**, pela dedicação a causa do Transplante de Medula Óssea, ensinamentos e paciência.

À **Profa. Dra. Maria Elizabeth Mendes**, pela sua excepcional sabedoria e espírito de ajuda.

À **Profa. Dra. Rosaura Saboya** pela sua dedicação aos pacientes e orientações para este trabalho.

Aos colegas de trabalho, **Prof. Dr. José Augusto Barreto**, pela ajuda e espírito científico, e a **Semne Farah Jr, Silvia Renata P Rizzo, Fabricio Oliveira Carvalho e Sansão Ramos** pelas lições diárias e amizade.

Aos professores **Dr. Alfredo Mendrone Jr. e Dr. Milton Arthur Ruiz** pela colaboração e estímulo.

Aos todos os **funcionários do Serviço de Transplante de Medula Óssea** da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pelo precioso trabalho com os que necessitam de ajuda.

Ao **Dr. Fabio Coracin** pela ajuda na análise estatística do trabalho.

Agradeço aos amigos, entre eles a **Satoru Sawada, Paulo F. M. Palazzo, Fabio Lima Lino, Marcelo de Carvalho Braga, Arthur Roberto A Stuart, Alberto Duarte, Eduardo Luiz Farina e Marcos Alvo.**

MOTIVO DO ESTUDO

Ao escolher Hematologia Clínica para especialização no início da década de 80, realizei no Hospital do Servidor Público Estadual Francisco Morato de Oliveira toda minha formação, onde fui médico residente e após médico hematologista concursado por pelo menos 20 anos no Serviço de Hematologia.

Ali, tive a oportunidade de ser responsável pelo ambulatório de tratamento de portadores de linfoma de Hodgkin, e também de freqüentar através de estágio voluntário o Serviço de Transplante de Medula Óssea da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por dois anos, chefiado pelo Prof. Dr Frederico Luiz Dulley, que de forma generosa me recebeu e a quem devo minha formação nessa área e esse trabalho.

A finalidade era implantar, para assistência ao Servidor Público, um Serviço de Transplante de Medula Óssea.

Embora por motivos alheios a minha vontade o referido Serviço não tenha se viabilizado, recebi uma recompensa que, a meu ver, todo profissional de saúde deveria obter depois de árduo trabalho no nosso sistema público de saúde: a de voltar a Universidade e poder desenvolver um trabalho que, além da reciclagem técnica, possa contribuir de alguma forma com alguma área do conhecimento.

Como forma de reconhecimento, dedico esse estudo ao Hospital do Servidor Público Francisco Morato de Oliveira e seus usuários, especialmente aqueles portadores de Linfoma de Hodgkin, e também aos dedicados Médicos e funcionários do Serviço de Hematologia desse grande e conceituado Hospital.

***“ADORAMOS A PERFEIÇÃO, PORQUE NÃO A PODEMOS TER;
REPUGNÁ-LA-ÍAMOS, SE A TIVÉSSEMOS. O PERFEITO É
DESUMANO, PORQUE O HUMANO É IMPERFEITO”.***

FERNANDO PESSOA

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Linfoma de Hodgkin	2
1.2. Considerações sobre o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)	11
1.3. Fases do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	12
1.4. Histórico do Emprego das Células Tronco Hematopoiéticas no Tratamento do LHc	15
1.5. Obtenção e Identificação das Células Tronco Hematopoiéticas .	17
1.6. Considerações sobre o Paciente submetido ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	18
2. OBJETIVOS	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
3.1. Características dos Pacientes	24
3.2. Variáveis Analisadas	26
3.3. Caracterização do Serviço	27
3.4. Estadio da Doença ao Diagnóstico	27

3.5. Exames Laboratoriais	29
3.6. Resposta à Quimioterapia Pré-Transplante	30
3.7. Estratégias para a Mobilização das Células Tronco Hematopoiéticas	32
3.8. Coleta das Células Tronco Hematopoiéticas	34
3.9. Técnica Utilizada para Conservação das CTH em Baixas Temperaturas (Criopreservação)	35
3.10. Regimes de Condicionamento para o TCTH, Tempo de Internação para o TCTH e de Enxertia	36
3.11. Análise Estatística	39
4. RESULTADOS	41
4.1. Características da População Estudada	42
4.2. Relação dos Dados Analisados	44
4.3. Mobilização e Tempo de Enxertia	45
4.4. Sobrevida Global	46
4.5. Análise Multivariada	55
4.6. Sobrevida em relação ao Condicionamento realizado	56
4.7. Efeitos Adversos do Tratamento por Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas	59
4.8. Complicações Infecciosas	59
4.9. Outras Complicações Relacionadas ao TCTH	60
4.10. Análise das Causas Óbito	62
5. DISCUSSÃO	64

6. CONCLUSÕES	75
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	77
8. ANEXOS	88

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Sobrevida global dos pacientes portadores de LHc após TCTH autólogo (N=105).....	46
Figura 2.	Sobrevida livre de doença nos pacientes portadores de LHc após TCTH autólogo (N=105)	47
Figura 3.	Sobrevida dos pacientes portadores de LHc que foram submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com o sexo dos pacientes	48
Figura 4.	Sobrevida dos pacientes portadores de LHc submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com o estadio ao diagnóstico, agrupando-os em I/II e III/IV	49
Figura 5.	Sobrevida dos pacientes portadores de LHc que foram submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com a presença de sintomas B ao diagnóstico	50
Figura 6.	Sobrevida após TCTH segundo a presença de massa tumoral maior que 10 cm ao diagnóstico ("Bulky")	51
Figura 7.	Sobrevida após TCTH segundo o tempo de recidiva após quimioterapia inicial	52
Figura 8.	Presença de hemoglobina menor que 10g/dL ao diagnóstico e sobrevida após TCTH (anemia)	53
Figura 9.	Sobrevida após TCTH segundo a resposta à quimioterapia pré-transplante	55
Figura 10.	Curva de sobrevida de acordo com o regime de condicionamento utilizado	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Classificação, segundo a OMS, do Linfoma de Hodgkin (2008)	4
Tabela 2.	Diferenças entre o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) e o Linfoma de Hodgkin forma Nodular com Predomínio de Linfócitos (LHNPL)	5
Tabela 3.	Principais características do estudo	24
Tabela 4.	Estadiamento do Linfoma de Hodgkin, segundo os critérios da OMS.....	28
Tabela 5.	Tratamentos quimioterápicos iniciais utilizados no pré TCTH.....	31
Tabela 6.	Regimes de salvamento empregados no pré TCTH	31
Tabela 7.	Estratégia de mobilização empregada para obtenção das CTH	33
Tabela 8.	Regimes de condicionamento para o TCTH (LHc)	37
Tabela 9.	Uso de antibioticoterapia profilática, por período.....	38
Tabela 10.	Características da população analisada.....	43
Tabela 11.	Fatores avaliados e sua significância na sobrevida após TCTH (Análise Univariada).....	54
Tabela 12.	Sobrevida global pós TCTH - Análise Multivariada pelo método de Regressão de Cox	56
Tabela 13.	Causas de óbito até o centésimo dia pós TCTH.....	59
Tabela 14.	Avaliação das infecções até o centésimo dia após TCTH	60
Tabela 15.	Principais toxicidades orgânicas encontradas até o centésimo dia pós TCTH no LHc (segundo OMS, Anexo IV).....	62

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABVD	Regime quimioterápico que associa adriamicina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina
AMB	Associação Médica Brasileira
BEAM	Regime quimioterápico que associa carmustina, citarabina, etoposide e melfalano
BEACOPP	Regime quimioterápico que associa bleomicina, etoposide, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina procarbazina e prednisona
BNLI	British National Lymphoma Investigation
CD	<i>“Cluster of differentiator”</i>
CM	Celularidade mista, forma histopatológica de LHc
CTH	Células tronco hematopoiéticas
CVP	Regime quimioterápico que associa carmustina, etoposide e ciclofosfamida.
DL	Depleção linfocitária, forma histopatológica de LHc
DMSO	Dimetil sulfóxido
DP	Desvio padrão
EM	Esclerose nodular, forma histopatológica de LHc
EUA	Estados Unidos da América
FOI	Febre de origem indeterminada
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
G-CSF	Fator estimulante de crescimento de colônia de granulócitos
GHSG	German Hodgkin Study Group
HLA	Antígenos leucocitários humanos
IK	Índice de Karnofsky
IPF	International prognostic factors

Kg	Quilograma
LHc	Linfoma de Hodgkin clássico
LHNPL	Linfoma de Hodgkin nodular com predomínio de linfócitos
MOPP	Protocolo que associa os quimioterápicos mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona.
NC	Nova Carolina, EUA
OH	Estado de Ohio, EUA
OMS	Organização mundial de saúde
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
QT	Quimioterapia anti-neoplásica
RL	Rica em linfócitos, forma histopatológica de LHc.
SBHH	Sociedade Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, atual ABHH
SBTMO	Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SMD	Síndrome mielodisplásica
SNC	Sistema nervoso central
SP	São Paulo, estado federativo do Brasil
TCTH	Transplante autogênico de células tronco hematopoiéticas
TMO	Transplante de medula óssea
VOD	Doença veno-oclusiva hepática

RESUMO

CORTEZ AJP. Transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas nos pacientes com linfoma de Hodgkin: análise de 106 pacientes [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

Foram analisados 106 pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin (LH) com recidiva da doença ou refratários ao tratamento inicial que foram submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH), na ordem consecutiva de sua realização, entre o mês de abril de 1993 a dezembro de 2007 em um único Centro Brasileiro: o Serviço de Transplante de Medula Óssea da FMUSP. O grupo teve a mediana etária de 28 anos, 55 pacientes (51,9%) eram do sexo masculino e houve predomínio da raça branca (87,6%). A mediana de seguimento clínico foi de 56,4 meses. Todos pacientes foram submetidos no pré TCTH a protocolos de tratamento convencionais, sendo que o uso dos protocolos MOPP, ABVD e sua associação foram utilizados em 97 pacientes (91,5%). Os pacientes foram classificados, de acordo com a resposta ao tratamento utilizado antes do TCTH, sendo 38,1% considerados refratários e 61,9% responsivos. Dos responsivos, 54 pacientes estavam em segunda remissão completa (85%). Tratamento com quimioterapia em alta dose pré TCTH foi feito em 45 (42,4%) dos pacientes (salvamento). A mobilização das células tronco hematopoiéticas foi realizada com ciclofosfamida 120 mg/kg dividida em dois dias seguido de fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) na dose de 6 a 17 mcg/kg em 83 (78%) pacientes. Em 25 pacientes (22%) houve falha de mobilização e a coleta foi realizada por múltiplas punções da medula óssea em centro cirúrgico. O valor mediano de células CD 34 coletadas foi de $2,6 \times 10^6$ células CD34/Kg de peso do paciente. Os condicionamentos mais utilizados foram BEAM e CVB, e não se encontrou diferença na sobrevida em relação ao regime empregado ($p=0,17$). A mediana de enxertia das células transplantadas foi de 12 dias. A sobrevida global após o TCTH pelo método de Kaplan-Meier foi, respectivamente, de 86% e 70% aos 5 e 10 anos. Não influenciaram a sobrevida na análise univariada o sexo, o estadio da doença e a presença de massa tumoral extensa. O principal fator preditivo de melhor sobrevida foi a presença de resposta a quimioterapia pré TCTH ($p=0,0095$) e hemoglobina maior que 10g/dL ao diagnóstico ($p=0,0229$). A mortalidade relacionada ao procedimento até o centésimo dia após o TCTH foi de 3,74%, e a principal causa de mortalidade tardia após TCTH foi a recidiva da doença.

Descritores: Linfoma de Hodgkin; Transplante de células-tronco hematopoiéticas; Transplante autólogo

SUMMARY

CORTEZ AJP. Autologous hemapoietic stem cell transplantation in Hodgkin Lymphoma: follow-up of 106 patients [thesis]. Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2010.

The study enrolled 106 patients with classic Hodgkin disease (HD) refractory or relapsed after initial treatment who underwent to autologous hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) between April 1993 and December 2007. Median age was 28 years and 55 (51,9%) patients were male. Ninety three (87,6%) of patients were white. All patients underwent to conventional chemotherapy protocols prior HSCT. The use of MOPP, ABVD protocols and their associations were used in 97 (91,5%) of the patients. Disease classification was done according to the response to initial treatment and comprised 38,1% refractory and 61,9% responsive patients. In the group of responsive, 54 (85%) patients were in second complete remission. High dose chemotherapy prior HSCT was done as salvage in 45 (42,4%) patients. Stem cell mobilization was done after cyclophosphamide 120mg/kg divided in two days. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 6–17 mcg/kg was given after cyclophosphamide in 83 (78%) patients. Twenty five (22%) patients failed the mobilization and stem cell harvest was done by bone marrow aspirations. The median number of CD34 collected was $2.6 \times 10^6/L$. Preparative regimen mostly used comprised BEAM and CVB and no differences was observed in overall survival ($p=0.17$). Median time to engraftment was 12 days. Median time of follow-up was 56.4 months. The overall survival (OS) was calculated by the Kaplan-Meier method and was 86% and 70% at 5 and 10 years, respectively. In the univariate analysis, response to initial treatment ($p=0.009$) and hemoglobin greater than 10g/dL at the time of diagnosis ($p=0.02$) were factors that influenced better OS. The gender, stage of disease and presence of bulky disease were not significant regarding OS in the univariate analysis. Treatment-related mortality (TRM) in 100-days was 3.74%. The major cause of late mortality was relapse of the disease.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Linfoma de Hodgkin

Thomas Hodgkin, em 1832, publicou um estudo com achados clínicos e de necrópsia que se tornou clássico na literatura médica: *“On some morbid appeareances of the absorbent glands and spleen”*, onde descreveu sete casos de pacientes com tumorações, bem como suas respectivas evoluções e achados anátomo-patológicos (Hodgkin, 1832).

Milhares de estudos sobre essa doença foram realizados até os dias de hoje e transformaram, em menos de 150 anos, uma doença grave e letal em um dos tumores malignos humanos com maior índice de cura (Beate, 2005).

O Linfoma de Hodgkin é uma neoplasia maligna pouco frequente que corresponde a 0,5% dos cânceres em geral e a 14% dos linfomas. Nos Estados Unidos da América cerca de 7500 casos são diagnosticados ao ano. Apresenta predileção pelos homens na razão de 1,5:1,0 mulheres, costuma ser raro na infância e predominar na faixa etária jovem, entre 15 e 35 anos, com segundo pico de incidência após os 60 anos (Kennedy, 1998).

Podemos definir o Linfoma de Hodgkin como sendo uma neoplasia linfóide caracterizada por pelo menos dois achados histopatológicos: as células mononucleares malignas e as células multinucleadas de Reed-Sternberg, que representam uma pequena fração do tumor (Yung, 2003).

Essas células derivam do linfócito B em 98% dos casos e dos linfócitos T em apenas 2% dos casos (Küppers, 1994). Há um meio inflamatório

envolvendo as células tumorais, de características variáveis, composto em geral, por plasmócitos, eosinófilos, neutrófilos, histiócitos e linfócitos em um ambiente com graus variáveis de fibrose (Pileri, 2002).

Suas características histopatológicas permitiram criar uma correlação entre o subtipo, a apresentação clínica e o prognóstico do paciente. Essa correlação deu origem a uma classificação própria da doença, consolidada na conferência de Rye, em 1965, com valor histórico no estudo de tumores humanos e que, com poucas alterações, são aceitas até hoje (Lukes, 1966).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o Linfoma de Hodgkin em forma clássica (LHc) e forma nodular com predomínio de linfócitos. Por sua vez, a forma clássica é dividida em esclerose nodular (EN), celularidade mista (CM), forma rica em linfócitos (RL) e depleção linfocitária (DL).

As formas esclerose nodular e celularidade mista, que oferecem pouca dificuldade para o diagnóstico, perfazem cerca de 90% dos casos diagnosticados no nosso meio (Vassallo, 2005).

A forma nodular com predomínio de linfócitos é encontrada em apenas 5% das formas clínicas da doença, e, pela sua evolução e resposta ao tratamento, não é tratada com altas doses de quimioterapia. Essa forma apresenta excelente resposta à exérese cirúrgica associada à radioterapia em campo envolvido ou mesmo à quimioterapia convencional e terapia alvo com anti-CD20 (Nogová, 2006). A Tabela 1 resume a classificação proposta pela OMS.

Tabela 1. Classificação, segundo a OMS, do Linfoma de Hodgkin (2008).

Tipo OMS	Subtipo
Forma Clássica	Esclerose Nodular Celularidade Mista Forma Rica em Linfócitos Depleção Linfocitária
Forma Nodular com Predomínio de Linfócitos	Não há

(OMS: Organização Mundial da Saúde.)

Do ponto de vista imuno-histoquímico, o LHc caracteriza-se pela expressão positiva dos antígenos de membrana celular CD30 e CD15, e negativa do CD45. Cerca de 20% dos casos apresentam CD20 expresso. O BCL6 não é expresso no LHc. A forma nodular com predomínio de linfócitos expressa o CD45 e, também, marcadores da célula B, inclusive CD20, com negatividade para CD 15 e CD 30 (Rassidakis, 2002). A Tabela 2 resume as principais diferenças entre a forma clássica do Linfoma de Hodgkin e a forma nodular com predomínio de linfócitos.

Tabela 2. Diferenças entre o Linfoma de Hodgkin Clássico (LHc) e o Linfoma de Hodgkin forma Nodular com Predomínio de Linfócitos (LHNPL).

LHc	LHNPL
<ul style="list-style-type: none"> • Tem como marcadores CD15 e CD30 • Em 20%, expressa CD20 e tem CD45 negativo 	<ul style="list-style-type: none"> • Perde a expressão de CD 15 e 30 e expressa CD 45
<ul style="list-style-type: none"> • Não expressa BCL6 	<ul style="list-style-type: none"> • Expressa BCL6
<ul style="list-style-type: none"> • Apresenta células RS com infiltrado de linfócitos, eosinófilos, histiócitos e plasmócitos com graus de necrose 	<ul style="list-style-type: none"> • Células mononucleares de RS com infiltrado linfóide nodular

(LHc: Linfoma de Hodgkin Clássico; LHNPL: Linfoma de Hodgkin forma Nodular com Predomínio de Linfócitos; RS: células de Reed-Sternberg; CD: *Cluster of Differentiation*; BCL: *B-Cell Lymphoma*).

Recentemente, na região Sudeste do Brasil, concluiu-se que há boa concordância no diagnóstico morfológico do LHc (Vassalo, 2005). O Linfoma de Hodgkin é exemplo no qual a utilização dos avanços na medicina diagnóstica somada à evolução nos princípios da terapia do câncer levou à melhorias expressivas nas taxas de sobrevida e cura da doença.

No início do século XX, Pusey descreveu com sucesso o resultado do uso da radiação ionizante como terapia no LHc (Pusey, 1902). Durante a primeira guerra mundial, o encontro de vítimas com efeitos tóxicos após exposição ao gás mostarda (gás de guerra), onde a destruição de células da medula óssea era proeminente, foi a evidência para seu uso no tratamento do câncer. A associação da mostarda nitrogenada com outros agentes quimioterápicos no tratamento por DeVita e colaboradores do Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos da América (EUA), nos anos 60, iniciou a era da poli-quimioterapia para o tratamento de tumores malignos (DeVita, 1970).

Esse regime quimioterápico, denominado MOPP, que associou mecloretamina, vincristina, procarbazina e prednisona, permaneceu durante anos como padrão para o tratamento desta doença. O sucesso obtido nas taxas de sobrevida e cura com a associação de drogas tornou o LHc um exemplo para novos estudos de associação entre drogas contra o câncer.

Com o número crescente de sobreviventes, os diversos centros de tratamento e seus pesquisadores começaram a se deparar com os efeitos colaterais em longo prazo que o regime MOPP causava. Neste sentido, surgiram na literatura estudos buscando o equilíbrio entre a intensidade do tratamento vinculado ao tipo de doença e seus possíveis efeitos colaterais.

O grupo de estudo alemão, *Germany Hodgkin Study Group* (GHSg), formado na Alemanha em 1978, foi pioneiro no registro de portadores de linfoma de Hodgkin para estudo (German Hodgkin Study Group. Disponível em: <http://www.ghsg.org>. Acesso em 26 de setembro de 2010).

Cerca de 15.000 portadores já foram incluídos em grupos de estudo onde diagnósticos, tratamento, indicadores de prognóstico e efeitos colaterais da terapia são analisados.

Uma importante ocorrência observada com o segmento em longo prazo dos pacientes submetidos aos tratamentos quimioterápico e por radiação ionizante do LHc é a mortalidade secundária ao emprego dessas estratégias (Diehl, 2001).

Hoje sabemos que esse grupo de pacientes tem risco maior não só de neoplasias secundárias, onde se destacam tumores sólidos de mama e

neoplasias hematológicas (Franklin, 2006), mas também de doenças coronárias e pulmonares (Dores, 2002).

O Grupo Espanhol de Linfomas/Transplante Autólogo de Medula Óssea (GEL/TAMO) realizou entre janeiro de 1984 e 2003 uma análise em 639 pacientes tratados previamente e submetidos a tratamento quimioterápico para LHc e, após TCTH, encontrou um risco de 6% dos pacientes desenvolverem neoplasias secundárias, sendo por ordem de frequência mielodisplasias, outros linfomas e tumores sólidos. A idade maior que 40 anos e o tempo entre o diagnóstico e o TCTH foram considerados como fatores de risco (Constans, 2004).

Os bons resultados do tratamento, associados ao reconhecimento de que através de protocolos menos agressivos realizados em grupos de pacientes com melhor resposta inicial, permitiram obter menor efeito tóxico relacionado à terapia (Brusamolino, 2006). Isto estabelece um conceito em oncologia de que doentes podem ser tratados visando o emprego de protocolos individualizados, evitando excessos na doença menos agressiva e, nos casos de pior prognóstico, a terapia com alta dose de quimioterápicos otimizam resultados.

Estratégias que oferecem mínima toxicidade tardia, associada à máxima taxa de resposta e sobrevida livre de doença são, hoje, objetivo de toda proposta de tratamento para o LHc.

Na área de diagnóstico, o linfoma de Hodgkin também contribuiu de forma substancial para a análise e evolução dos métodos empregados no diagnóstico em oncologia. Desde uma radiologia simples, até a artesanal

linfografia por contraste, bem como aparelhos sofisticados de ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância eletromagnética e, mais recentemente, a tomografia com emissão de pósitrons (*PET-CT SCAN*) foram estudadas como técnicas para o diagnóstico e extensão da doença em portadores de LHc (Jerusalem, 2003).

Tais técnicas foram progressivamente incorporadas para o estudo da extensão do linfoma e seus comprometimentos orgânicos, bem como a sua resposta ao tratamento. A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons tornou-se uma técnica capaz de encontrar tumor residual de mínimas dimensões e mudar a estratégia de tratamento do paciente, sendo útil para o segmento do tratamento nos dias atuais (Rigacci, 2007).

O emprego de uma cirurgia cavitária ampla, com finalidade de avaliar a extensão da doença para definir o tipo de tratamento e o prognóstico, foi também inovador no campo da oncologia. Abandonada por se tornar obsoleta após a evolução dos estudos de imagem, deixou lições sobre a disseminação dos linfomas nos diversos órgãos e sistemas (Multani, 1996).

Com os tratamentos existentes, onde se destaca nas duas últimas décadas o uso do protocolo de tratamento ABVD (associação de adriblastina, bleomicina, vimblastina e dacarbazina) a sobrevida em cinco anos ultrapassa 80% dos casos tratados de LHc (Brusamolino, 2009).

Os casos refratários ou que recaem com menos de um ano após o tratamento inicial, em maior ou menor grau, são um problema de difícil resolução e se beneficiam do emprego de altas doses de quimioterapia (Lazarus, 1999).

Inúmeros estudos que visam estabelecer critérios clínicos e laboratoriais de prognóstico para o LHc são encontrados em literatura, onde delimitam padrões clínicos e laboratoriais associados aos pacientes com pior evolução bem como aos progressos realizados nos resultados desses tratamentos (Brenner, 2008).

O GHSG definiu parâmetros prognósticos para doentes com diagnóstico em fases iniciais (estádios I e II) e avançadas (estádios III e IV). Esse grupo, em 1998, analisando cerca de 4500 pacientes com doença em estadio avançado, criou o *International Prognostic Factors (IPF)* para o LHc, estratificando de acordo com os parâmetros clínicos e laboratoriais os pacientes de baixo e alto risco, com diferenças significativas na evolução pós tratamento. Do ponto de vista laboratorial, o estudo encontrou a hipoalbuminemia, anemia, leucocitose, linfopenia e aumento na velocidade de hemossedimentação como marcadores para um grupo de pacientes com pior resposta ao tratamento. Estadio avançado na apresentação inicial, idade maior que 45 anos e sexo masculino também tiveram significado estatístico de pior evolução (Hasenclever, 1998).

Através da análise estatística dos 4754 pacientes registrados no GHSG foi possível estabelecer fatores prognósticos para recidiva precoce e tardia da doença. Desse total, 422 casos recidivados tiveram a anemia e o estágio clínico apontados como fatores preditivos de pior resultado ao tratamento na recidiva (Josting, 2002).

Quanto ao tratamento, pacientes onde há recidiva precoce do tumor, ou seja, com menos de doze meses após o tratamento, e naqueles onde há

refratariedade primária, a literatura tem demonstrado benefício de tratamentos mais agressivos, onde se destaca o emprego de quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco hematopoiéticas autólogas (TCTH), descritos inicialmente em tumores sólidos refratários (Spitzer, 1980).

A estratégia do TCTH é uma forma de tratamento que pode mudar a evolução da doença em uma parcela desses pacientes (Lavoie, 2005).

Diversos estudos foram feitos comparando quimioterapia convencional e protocolos de salvamento, nos quais doses maiores de quimioterapia são empregadas, porém mantendo a capacidade da medula óssea em regenerar-se sem o suporte de células precursoras, com resultados variáveis (Yuen, 1997).

Em um estudo em 113 casos de recidiva de LHc da Universidade de Atenas onde diversos regimes de resgate com quimioterapia convencional foram empregados para o tratamento, a sobrevida livre de progressão de doença e a sobrevida global após recidiva foram de 24% e 17%, respectivamente (Vassilakopoulos, 2002).

O emprego do TCTH surge, então, nas duas últimas décadas como possibilidade para o grupo de portadores com pior resposta ao tratamento. O uso da quimioterapia em alta dose e resgate da função da medula óssea de células hematopoiéticas autólogas é uma opção para melhorar os resultados do tratamento convencional.

Neste propósito, destaca-se o trabalho do *Groupe d'Études des Lymphomes de l'Adulte (GELA)* que demonstrou por análise multivariada a

melhor resposta do TCTH ao tratamento convencional com alta dose de quimioterapia (Fermé, 2002).

Também dois estudos randomizados existentes em literatura, o do *British National Lymphoma Investigation* (BNLI) e o do *Germany Hodgkin Study Group* (GHSg) demonstram que há superioridade entre o TCTH e o uso de quimioterapia em alta dose isolada. O BNLI comparou 3 anos de sobrevida livre de doença com protocolo BEAM seguido de TCTH versus mini-BEAM, sem resgate com TCTH. Obteve uma diferença de 53% e 10% ($P=0,025$) para o grupo que recebeu TCTH (Linch, 1993). No GHSg comparando-se o BEAM seguido de TCTH com a quimioterapia de salvamento (Dexa-BEAM), encontrou-se 55% versus 34% de sobrevida livre de doença para o grupo que recebeu TCTH ($P=0,019$) (Schimitz, 2002).

O emprego de quimioterapia em alta dose com resgate de TCTH mostrou capacidade de promover aumento da sobrevida e cura nos portadores de LHC refratário e naqueles com recidiva após o tratamento convencional (Sureda, 2001). Doentes que apresentam recidiva após TCTH continuam ter limitadas opções de tratamento (Santos, 2008).

1.2. Considerações sobre o Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH)

O transplante de medula óssea consiste na infusão intravenosa de células tronco hematopoiéticas, com o objetivo de restabelecer a função medular nos pacientes com medula óssea danificada ou defeituosa. A fonte

de obtenção dessas células pode ser a própria medula óssea, o sangue periférico ou o cordão umbilical. Pode-se classificar o TCTH, quanto a fonte de obtenção das células tronco hematopoiéticas em singênico, alogênico ou autólogo.

No singênico as células provêm de um gêmeo univitelino, no alogênico as células provêm de um doador com compatibilidade dos antígenos leucocitários humanos (HLA), que pode ser aparentado ou não.

O transplante autólogo de medula óssea, que nesse trabalho denominaremos TCTH, é aquele onde as células tronco hematopoiéticas são obtidas do próprio paciente, colhidas e preservadas para serem enxertadas após o tratamento de ablação da medula óssea através de quimioterapia em alta dose.

Tem como princípio que o uso de altas doses de quimioterapia no tratamento de tumores pode suplantar a resistência das células tumorais a doses convencionais de quimioterapia, melhorando a resposta ao tratamento (Savarese, 1997).

Uma série de doenças, onde se destacam diversas formas de câncer, o emprego do TCTH pode ser curativo ou melhorar o resultado do tratamento quanto à sobrevida (DeVita, 2005).

1.3. Fases do Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

Após a avaliação e a indicação do procedimento, o paciente é submetido ao protocolo de mobilização das CTH, para que essas células

possam realizar o resgate da função medular, que será suprimida pelo uso de altas doses de quimioterapia no condicionamento do TCTH.

Sabemos que, em condições basais, as CTH estão quase que em sua totalidade retidas no ambiente da medula óssea, e o número dessas células que circulam não é suficiente para reconstituir o tecido medular após a aplasia dos regimes de condicionamento.

O aumento numérico das CTH pode ser obtido através de agentes quimioterápicos que causam hipoplasia do tecido medular, seguido de atividade regenerativa desse tecido, ou pelo uso de citocinas (G-CSF), proteínas de baixo peso molecular que são capazes de regular a expansão das células da medula óssea e o incremento das CTH por estímulo específico dessas células. A combinação de ambos os mecanismos, ou seja, uso de agentes quimioterápicos seguido de G-CSF tem boa capacidade em estimular as CTH para sua coleta, e parece ser superior ao uso isolado das citocinas para essa finalidade (Bensinger, 1995).

O sangue periférico, pela facilidade e comodidade ao paciente, tem se tornado hoje a fonte de obtenção de CTH de escolha para o TCTH (Siena, 1989).

Após a recuperação total da hipoplasia medular secundária à mobilização, é iniciado o condicionamento, que visa submeter à altas doses de quimioterapia as células do LHc, sendo que a recuperação da função medular suprimida pelas drogas empregadas é resgatada pelas CTH criopreservadas. Este prazo entre a mobilização e o condicionamento é variável, podendo ser de poucos dias a alguns meses após a mobilização.

Em resumo, as fases do TCTH são:

1. Avaliação pré TCTH quanto a indicação e a viabilidade da estratégia de tratamento;
2. Mobilização das CTH para estimular a saída das células precursoras hematopoiéticas da medula óssea, visando sua coleta;
3. Coleta das CTH e preservação em baixa temperatura, (criopreservação) permitindo sua viabilidade para posterior infusão no paciente;
4. Condicionamento que submete o paciente a altas doses de quimioterapia com objetivo de eliminar as células tumorais. Como consequência há destruição do tecido da medula óssea e imunossupressão profunda, que será refeito com as CTH preservadas;
5. Infusão das CTH para resgate da função da medula óssea suprimida pelo condicionamento;
6. Fase de enxertia ou pega medular, onde se inicia a regeneração do tecido medular pelas células tronco hematopoiéticas infundidas, e que culminam com o restabelecimento pleno da função da medula óssea.

1.4. Histórico do Emprego das Células Tronco Hematopoiéticas no Tratamento do LHC

O uso da medula óssea para fins de cura aparece em uma lenda de um herói mítico Irlandês da era pré-cristã que sobrevive após uma batalha onde fora severamente ferido, e é tratado por um curandeiro através de três dias de imersão em medula óssea (*“The Tain bo Cuailng”*); o herói volta à luta porém falece em uma batalha posterior (Peniket, 1998).

Apenas no século XIX é que houve atribuição da medula óssea à formação do sangue.

Há diversos relatos onde o emprego de extratos de medula óssea foi usado para anemias e outras doenças do sangue com a formulação de elixires e extratos secos.

Quine, em uma publicação sobre o uso de medula óssea, reporta que Brown Sequard e D'Arsenoval, em 1891, empregaram medula óssea oral para tratar uma possível falha na produção de sangue. O sucesso do emprego em alguns casos era atribuído a nutrientes e minerais contidos nas preparações (Peniket, 1998). Em 1937 houve o primeiro relato de retirada de células da medula óssea e sua aplicação intra-muscular, por Schretzenmayr, com algum benefício clínico. Atribui-se a Bernard, em 1944, o uso de aspirado medular alogênico injetado na cavidade medular de um paciente com possível deficiência medular, porém sem sucesso (Peniket, 1998).

Em modelos não humanos, a aplicação de radiação supra-letal em ratos com infusão de extratos de baço pelos canadenses Till e McCulloch,

em 1961, demonstrou que a medula óssea poderia ser refeita a partir de células formadoras de colônias existentes no baço. Esse clássico estudo comprovou de forma experimental a existência de células que mantêm a capacidade de regenerar de forma completa a medula óssea: as células tronco hematopoiéticas (Till, 1961).

Ferribee, em 1956, emprega pela primeira vez o aspirado de medula óssea autóloga com a finalidade de recuperar a função da medula após o emprego de quimioterapia em tumores.

Poucos relatos de sucesso do emprego de medula óssea em portadores de aplasia de medula e outras patologias do sangue foram descritos até 1960, onde os trabalhos experimentais de E. Donnall Thomas postulou os modernos princípios que deram origem ao transplante de medula óssea (TMO) como realidade clínica.

Quando observamos os resultados do tratamento quimioterápico convencional do LHC na sua forma refratária e com recidiva precoce, o TCTH aparece como opção de tratamento, com melhora na taxa de cura e sobrevida desse grupo de pacientes (Brusamolino, 2009).

O primeiro relato clínico do emprego do TCTH em linfomas, comparado com um grupo controle submetido à quimioterapia em alta dose, evidenciou menor toxicidade do tratamento no grupo de pacientes que receberam o TCTH, demonstrou a recuperação hematológica mais rápida e menor mortalidade (Appelbaum, 1978).

Podemos inferir que, após a década de 90, quando se inicia a coleta de dados para essa análise, o TCTH pôde ser considerado como realidade em nosso meio.

O emprego dessa estratégia de tratamento nos portadores de LHc refratário e com recidiva apresenta bons resultados, e tem despertado interesse de diversos centros no seu estudo com objetivo de estabelecer quais as melhores condições para sua aplicação clínica (Bittencourt, 2009).

1.5. Obtenção e Identificação das Células Tronco Hematopoiéticas

Todas as células sanguíneas são originadas de uma única célula, chamada de célula tronco hematopoiética, ou progenitora hematopoiética, com capacidade de auto-renovação e diferenciação nas linhagens celulares da medula óssea (Weissman, 2000).

Essa célula pode formar, através de estímulos por mediadores específicos de diferenciação, as diversas células do sangue (Morrison, 1997). Em condições basais essas células concentram-se na medula óssea e em quantidades mínimas no sangue circulante.

Através de mediadores específicos, como alguns agentes quimioterápicos, fazem com que seu número aumente no sangue periférico (Jansen, 2002).

Podemos reconhecer essas células através de proteínas específicas de membrana celular que caracterizam estágios de sua maturação. Essas proteínas de superfície que identificam as células são denominadas *Cluster of Differentiation* (CD) e são identificadas pela citometria de fluxo através de anti-soros com alta especificidade.

A molécula CD34 é uma glicofosfoproteína transmembrana que aparece em células tronco hematopoiéticas, que podem reconstituir a medula óssea após terapia mieloablativa. A mensuração por citometria de fluxo é usada para estimar, de forma prática e rápida, seu percentual em uma amostra obtida de medula óssea, sangue periférico ou cordão umbilical, sendo sua correlação numérica com a capacidade da amostra obtida em recuperar a medula óssea reconhecida em diversas publicações (Bender, 1991). Uma quantidade mínima de células CD34, por volta de $2,0 \times 10^6/\text{Kg}$ peso do receptor, garante uma recuperação da hemopoese após o TCTH (Siena, 2000).

1.6. Considerações sobre o Paciente submetido ao Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

O uso de células hematopoiéticas autólogas implica no emprego de sofisticada tecnologia, na qual se destaca o uso de hemoprocessadora (equipamento de aférese), para a retirada dessas células do sangue circulante através da centrifugação seletiva da fração de células

mononucleares do sangue, onde se concentram após a mobilização, ou mesmo coleta por aspirado de medula óssea. É realizada a contagem das células precursoras através de citometria de fluxo usando marcadores de membrana celular específicos e, na maioria dos casos, há necessidade de preservação dessas células em baixas temperaturas por um tempo maior, dependente de um laboratório de crio-biologia (Zago, 2006).

O modelo do paciente submetido a esse tipo de tratamento, de forma simplificada, resulta da somatória do efeito na neoplasia no hospedeiro, da toxicidade dos regimes de altas doses de quimioterápicos e suas respectivas toxicidades individuais, da imunossupressão temporária, porém profunda, originada da ablação medular e quebra das barreiras primárias de defesa pela ação dos quimioterápicos na pele e mucosas, além de distúrbios da coagulação provenientes da plaquetopenia induzida; de anemia proveniente da supressão da função da medula óssea e dos efeitos metabólicos das terapias de suporte.

Nos casos de transplante alogênico, acrescentam-se os efeitos do enxerto contra o hospedeiro e seu controle farmacológico, com graus variáveis de gravidade (Ferrara, 1991).

O manejo dessas situações depende do trabalho de uma equipe multiprofissional treinada e, no caso do profissional médico, a especialização e titulação nessa área da Medicina.

No Brasil, a Associação Médica Brasileira (AMB), a Associação Brasileira de Hematologia e Hemoterapia (ABHH) e a Sociedade Brasileira

de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) unem os profissionais que se interessam pelo assunto e procuram apoiar a atividade.

O TCTH surge como realidade clínica a partir da evolução de diversos ramos da ciência, principalmente: a farmacologia, a hemoterapia, a criobiologia e a infectologia. Portanto faz parte da história recente da Medicina e por necessitar de centros de referência dotados de mão de obra altamente qualificada e complexos serviços de apoio para sua realização, é considerado procedimento de alta complexidade.

Pelo seu alto custo e riscos potenciais, deve ter mecanismos de regulação para seu emprego, baseados em resultados de séries populacionais, sendo o estudo retrospectivo uma ferramenta para o registro de resultados.

A identificação de células tronco hematopoiéticas no sangue periférico tornou o seu emprego em maior escala mais simples, expandindo seu uso. A partir de 1980 inúmeros trabalhos começaram a surgir relatando a resposta de diferentes doenças com quimioterapia em alta dose seguida de resgate da medula óssea com células tronco autólogas.

O BNLI estabeleceu, na década de 90, uma diferença significativa na evolução dos pacientes com LHc submetidos a quimioterapia de salvamento com e sem resgate de células autólogas (Chopra, 1993).

Delimitar, através de estudos populacionais, grupos de doentes que se beneficiam desse tipo de terapia continua sendo motivo de interesse, pois somente através de resultados consolidados poderemos empregar melhor os recursos destinados as estratégias do tratamento do câncer.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho teve por objetivos:

- Determinar as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de doença dos pacientes com linfoma de Hodgkin clássico tratados com transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas (TCTH).
- Estabelecer fatores preditivos de sobrevida dos pacientes portadores de LHc e submetidos ao TCTH.
- Reconhecer as principais toxicidades dos regimes de condicionamento empregados no grupo de pacientes.
- Avaliar os efeitos adversos associados ao TCTH.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Características dos Pacientes

Trata-se de um estudo retrospectivo sendo que a coleta dos dados foi feita a partir dos prontuários dos pacientes. Foram analisados 106 pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin clássico (LHc) que de forma consecutiva foram submetidos a alta dose de quimioterapia seguida de transplante de células tronco hematopoiéticas autólogas no Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo no período de abril de 1993 a dezembro de 2006. Para a análise proposta foram excluídos pacientes com TCTH prévio ou posterior ao tratamento por TCTH. Os pacientes foram acompanhados até o mês de dezembro de 2007, ou seja, doze meses após o término da inclusão de novos casos no estudo, perfazendo uma mediana de seguimento de 47,5 meses e média de 56,4 meses. A variação do tempo de observação foi de 12 a 178 meses (Tabela 3).

Tabela 3. Principais características do estudo.

Número de pacientes	106
Início do estudo	1993
Término do estudo	2007
Média de observação	47,5 meses
Mediana de observação	56,4 meses
Variação do tempo de observação	12 a 178 meses

O paciente encaminhado ao Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo tem sua avaliação inicial como uma consulta de rotina. No seu registro inicial o paciente é orientado a trazer todos os exames realizados desde o diagnóstico inicial até o sua ultima avaliação, inclusive lâminas do estudo de anatomia patológica inicial ou blocos de inclusão tecidual em parafina para revisão do diagnóstico, além de relatório médico completo sobre o tratamento realizado.

Amostras de medula óssea são obtidas para análise, por biópsia bilateral da crista ilíaca, na maioria das vezes, como rotina da avaliação para o transplante. Nenhum paciente apresentou evidência de infiltração da medula óssea na época do TCTH, portanto, a ausência de infiltração por doença na medula óssea foi considerada condição para essa forma de tratamento. Durante a consulta os dados foram compilados em uma ficha padrão onde os registros podem ser consultados a qualquer tempo. Os pacientes e responsáveis concordaram, após orientação detalhada, com o procedimento que iriam ser submetidos e assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido para o tratamento.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPESQ) do Hospital das Clínicas da FMUSP, sob número 0332/09 e está dentro dos preceitos da declaração de Helsinki V e resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Dados referentes a sexo, idade e cor de pele foram obtidos através do registro do paciente no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, e confirmados durante o período de

seguimento ambulatorial. Os dados referentes à recidiva da doença, e a complicações e estado do receptor foram atualizados no final do estudo, um ano após o término do seguimento ambulatorial dos pacientes, ou seja, no mês de dezembro de 2007. Na maioria dos casos, houve busca ativa com contato telefônico com o paciente, seus familiares ou de seu médico assistente.

3.2. Variáveis Analisadas

Em todos os casos foram obtidas as seguintes variáveis:

1. Idade, sexo e raça;
2. Data do diagnóstico e classificação histopatológica do LHc;
3. Estadio no diagnóstico;
4. Tratamentos pré TCTH;
5. Tratamento de salvamento;
6. Mobilização das células tronco;
7. Coleta de CTH com sua fonte de obtenção e contagem de células CD34;
8. Albumina sérica, desidrogenase láctica e hemograma ao diagnóstico;
9. Regime de condicionamento realizado;
10. Tempo de enxertia;
11. Recidiva e sua respectiva época;
12. Profilaxia das infecções;
13. Complicações infecciosas até o centésimo dia pós-TCTH;
14. Principais toxicidades orgânicas até o centésimo dia pós-TCTH;
15. Óbitos (causa e época).

3.3. Caracterização do Serviço

Por se tratar de centro de excelência para tratamento de alta complexidade do Sistema Único de Saúde, o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo recebe pacientes de todo o Estado de São Paulo e também de outros Estados da Federação.

Em dezembro de 2009, o Serviço contabilizava 2067 transplantes realizados, entre transplantes alogênicos e autólogos.

As indicações para TCTH em Linfoma de Hodgkin foram responsáveis por cerca de 7% do total de transplantes realizados no Serviço e 20% dos transplantes autólogos.

3.4. Estadio da Doença ao Diagnóstico

O estadiamento foi realizado através de exame clínico e revisão dos estudos de imagem (tomografia computadorizada e radiologia convencional) pelo corpo clínico do Serviço de Transplante de Medula Óssea, onde há um médico radiologista designado para esse trabalho. O uso de PET, tecnologia útil no estadiamento inicial e seguimento terapêutico dos portadores de LHc, por ter sido utilizada em um número limitado de casos e pelo seu alto custo e aplicação clínica recente em nosso meio, não foi incluído no estudo. A classificação apresentada na Tabela 4 foi baseada na publicação do Ministério da Saúde do Brasil, nos critérios da OMS para a classificação dos

pacientes incluídos neste estudo, no que tange ao estadiamento do LHc (Wittekind, 2002).

Tabela 4. Estadiamento do Linfoma de Hodgkin, segundo os critérios da OMS.

Estadiamento	Descrição do comprometimento
Estadio I	Comprometimento de uma única cadeia linfonodal (I), ou comprometimento localizado de uma única estrutura linfóide (baço, timo, anel de Waldeyer) ou localização extra-linfática por contigüidade (I _E).
Estadio II	Comprometimento de duas ou mais cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma (II), ou comprometimento localizado de um único órgão ou localização extra-linfática e seu(s) linfonodo(s) regional(ais), com ou sem comprometimento de outras cadeias linfonodais do mesmo lado do diafragma(II _E). Nota: O número de cadeias linfonodais acometidas deve ser indicado por um símbolo (p.ex.: II ₃).
Estadio III	Comprometimento de cadeias linfonodais em ambos os lados do diafragma (III), que pode também ser acompanhado pelo comprometimento localizado de um órgão ou localização extra-linfática relacionada (III _E), ou comprometimento do baço (III _S), ou de ambos (III _{E+S}).
Estadio IV	Comprometimento difuso (multifocal) de um ou mais órgãos extralinfáticos, com ou sem comprometimento linfonodal associado; ou comprometimento isolado de um órgão extra-linfático, com comprometimento linfonodal à distância.

Os LHc analisados foram considerados de acordo com a presença de sintomatologia ao diagnóstico como “presença de sintomas B”, incluindo:

- Perda inexplicável maior que 10% do peso corporal habitual, nos seis meses que antecedem o primeiro atendimento;
- Febre sem foco infeccioso diagnosticado com temperatura acima de 38°C por período não inferior a duas semanas;

- Sudorese noturna, com nítida história de presença obtida na anamnese.

Os pacientes não portadores dessas condições descritas foram classificados quanto a sintomas como “A”.

Quanto à presença de massa tumoral extensa (“bulky”), foi considerada quando maior que 10 cm de diâmetro no seu maior eixo ou massa no mediastino maior que 1/3 do diâmetro transversal do tórax medido em estudo radiológico do tórax standard, na altura do disco intervertebral T5-T6.

3.5. Exames Laboratoriais

A rotina laboratorial dos pacientes a partir da admissão no Serviço foi feita pelo Laboratório do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sendo realizada uma avaliação ampla do ponto de vista hematológico, metabólico, sorológico e clínico geral. Para avaliação de estado clínico foi utilizada o Índice de Karnofsky (IK), sendo que para ser considerado apto ao TCTH o IK devia ser maior ou igual a 70 (Anexo III).

Os dados laboratoriais do diagnóstico foram obtidos através das informações enviadas pelos Serviços de origem do paciente e registrados para análise quando acompanhados de cópia do laudo. A consulta dos resultados foi realizada por dados registrados no prontuário bem como por consulta no arquivo eletrônico no Laboratório Central do HCFMUSP.

Os dados obtidos foram organizados em uma planilha para posterior análise estatística.

3.6. Resposta à Quimioterapia Pré-Transplante

Devido aos tratamentos empregados no pré-TCTH não terem uniformidade, a análise realizada considerou a resposta do LHc à quimioterapia antes do TCTH, incluindo a quimioterapia inicial, a da recidiva e o tratamento de salvamento, quando realizado. Em relação ao primeiro tratamento, os pacientes foram estratificados em refratários (sem resposta), e com recaída antes e após doze meses do tratamento inicial. A Tabela 5 mostra os tratamentos quimioterápicos realizados como abordagem inicial do LHc. A radioterapia, por ser na maioria das vezes utilizada junto com o tratamento quimioterápico, não foi avaliada de forma isolada. Em 104 pacientes, a realização de radioterapia como parte do tratamento pôde ser analisada, sendo que 68 pacientes (65,4%) receberam radioterapia e 36 (34,6%) não a receberam no tratamento pré-TCTH.

Tabela 5. Tratamentos quimioterápicos iniciais utilizados no pré TCTH.

PROTOCOLO	N	%
ABVD	61	57,54
MOPP	10	9,43
MOPP/ABVD	26	24,54
OUTROS	9	8,49
Total	106	100

Da população analisada, 45 pacientes utilizaram um protocolo de salvamento pré-TCTH, utilizando alta dose de agentes quimioterápicos, como mostra Tabela 6.

Tabela 6. Regimes de salvamento empregados no pré TCTH.

ALTA DOSE DE	PACIENTES (N=45)	%
Citarabina e Dexametasona	10	22,22%
Ifosfamida e Etoposide	24	53,33%
Gencitabina e ifosfamida	11	24,44%

A resposta dos pacientes à QT pré-transplante foi dividida em duas categorias:

- **Não-responsivos:** pacientes com redução menor que 50% da massa tumoral após o tratamento quimioterápico;
- **Responsivos:** pacientes com redução maior que 50% da massa tumoral existente antes do tratamento.

Para os responsivos, considerou-se como remissão parcial uma resposta com a presença de doença menor que 50% quanto ao volume de redução da massa tumoral e remissão completa como a ausência de doença após o tratamento avaliado pela tomografia computadorizada convencional e o exame clínico durante pelo menos quatro semanas após o tratamento utilizado.

Conseguimos avaliar 103 pacientes para essa estratificação quanto à resposta do tratamento realizado antes do TCTH, sendo encontrados 40 pacientes refratários, 6 com recidiva ≤ 1 ano e 57 pacientes com recidiva > 1 ano.

Quanto aos responsivos na época do TCTH, 54 pacientes estavam em segunda remissão completa, 4 em segunda remissão parcial, 4 em terceira remissão completa e um em primeira remissão parcial. Os não responsivos, ou seja, refratários, totalizaram 40 pacientes dessa análise.

3.7. Estratégias para a Mobilização das Células Tronco Hematopoiéticas

Os dados referentes à mobilização de células tronco hematopoiéticas foram obtidos pelos registros em prontuários e também do Setor de Aférese da Fundação Pró-Sangue / Hemocentro de São Paulo.

O protocolo utilizado para a mobilização das CTH pôde ser avaliado em 100 pacientes e consistiu, em 78 deles, no uso de ciclofosfamida 120mg/kg

peso dividido em duas doses diárias, com intervalo de 24 horas entre cada aplicação, seguido de G-CSF na dose de 6 a 17 mcg/Kg de peso, administrado pela via subcutânea iniciado quando a contagem de leucócitos no sangue periférico fosse menor que $1,0 \times 10^9/L$ até o término da coleta de células periféricas.

Quando a mobilização foi obtida após o protocolo utilizado para o salvamento, realizada em 12 casos, o G-CSF foi iniciado quando a contagem leucocitária total foi menor que $1,0 \times 10^9/L$, sendo também descontinuado após o termino da coleta das CTH.

No caso de uso exclusivo do G-CSF para a mobilização, usado em 10 pacientes na mesma dose acima mencionada, a determinação de células CD34 acima de 10 células/mm³ foi utilizada para dar inicio a coleta das CTH em sangue periférico e mantida até o final da coleta. A Tabela 7 resume as estratégias de mobilização empregadas.

Tabela 7. Estratégia de mobilização empregada para obtenção das CTH.

ESTRATÉGIA DE MOBILIZAÇÃO	N=100	%
Ciclofosfamida + G-CSF	78	78%
Salvamento + G-CSF	12	12%
G-CSF	10	10%

3.8. Coleta das Células Tronco Hematopoiéticas

Para indicar o início da coleta de CTH após o regime de mobilização foi utilizada a determinação da contagem de células CD34 no sangue periférico, solicitada quando a contagem absoluta de leucócitos era superior ou igual a $1,0 \times 10^9/L$. Para esse fim, hemograma diário foi realizado como rotina após o término da mobilização. Se a contagem das células CD34 na amostra apresentasse valores iguais ou superiores a 10 células por mm^3 era iniciada a coleta de CTH por leucaférese no Setor de Aférese da Fundação Pró-Sangue/Hemocentro de São Paulo. A coleta foi realizada em hemoprocessadoras das marcas Cobe Spectra, Fenwal CS 3000 plus ou Fresenius AS 104, através de procedimento padronizado por cada fabricante.

A finalidade foi obter uma contagem mínima maior ou igual a $2,0 \times 10^6$ células CD 34 por quilograma de peso do paciente.

Aqueles pacientes que, após o protocolo acima descrito, não apresentassem contagem mínima de células CD34 na amostra pré-aférese, eram submetidos a coleta de CTH através de múltiplas aspirações da medula óssea em centro cirúrgico, sob anestesia geral, perfazendo um volume total aspirado de 10 a 15 mL/kg de peso do paciente.

A medula óssea, coletada através de agulhas especiais e seringas descartáveis, era colocada em solução fisiológica (cerca de 300 mL) com heparina (10.000 UI). Obtido o volume adequado, o produto da coleta foi

submetido à filtração por duas vezes para retirar espículas ósseas, pequenos coágulos e partículas de gordura.

A contagem era feita imediatamente após serem aspirados os volumes preconizados e forneceu, em média, 2×10^8 células nucleadas por quilograma de peso do receptor.

As CTH obtidas pelos métodos descritos, tanto de sangue periférico como da medula óssea, eram submetidas a preservação em baixa temperatura conforme técnica descrita a seguir.

3.9. Técnica Utilizada para Conservação das CTH em Baixas Temperaturas (Criopreservação)

O produto obtido da coleta, independente da fonte de obtenção, era submetido a um procedimento que tornou viável sua conservação para que, após o uso da quimioterapia em alta dose (condicionamento empregado para o TCTH), fosse infundida por via venosa no paciente e viesse reconstituir, de forma efetiva, a função da medula óssea que fora suprimida pelo condicionamento.

Há correlação, nos diversos estudos, entre o número de células CD34 obtidas e infundidas e o tempo de recuperação da função da medula óssea (pega medular).

O produto obtido da coleta era processado pelo Laboratório de Criopreservação da Fundação Zerbini, em um intervalo de até seis horas após sua obtenção.

O dimetil-sulfóxido (DMSO) em uma concentração final de 10% foi usado como agente crioprotetor intracelular. Após sua adição ao produto da coleta, há resfriamento sob temperatura controlada pelo aparelho Cryomed modelo 1010 (Forma Scientific, Marietta, OH, USA) sob protocolo padronizado pelo fabricante, até atingir a temperatura de 80 graus Celsius negativos (DeSantis, 2009)

Era possível então, após o término do congelamento descrito, realizar a transferência do produto já criopreservado para um freezer mecânico que alcança a temperatura de estocagem igual ou inferior a 120 graus Celsius negativos, onde permaneciam até o momento de seu emprego para o TCTH.

O descongelamento se fez imediatamente antes da infusão, a beira do leito em banho-maria, com temperatura controlada em 37 graus Celsius, até o total descongelamento, e foi administrado por via venosa em uma velocidade média de 5 mL por minuto.

3.10. Regimes de Condicionamento para o TCTH, Tempo de Internação para o TCTH e de Enxertia

O condicionamento utilizado no Serviço de TCTH do HCMFUSP foi realizado por três regimes: o BEAM, o CVB e o CVM, conforme

discriminados na Tabela 8. Apenas cinco pacientes entre os primeiros que foram transplantados receberam condicionamento com a associação de bussulfano com melfalano (BuMel). Os protocolos utilizados encontram-se detalhados no anexo II. Nos casos em que no pré- transplante, havia massa tumoral extensa, ou naqueles nos quais no pós-TCTH persistia massa tumoral residual, como rotina, complementou-se após o centésimo dia do TCTH radioterapia local, ou seja, no campo envolvido.

Tabela 8. Regimes de condicionamento para o TCTH (LHc).

Regime de Condicionamento	Quimioterápicos	Número de Pacientes	%
BEAM	Carmustina, Etoposide, Citarabina e Melfalano	59	55,7%
CVB	Carmustina, Etoposide e Ciclofosfamida	29	27,4%
CVM	Carmustina, Etoposide e Melfalano	13	12,3%
BuMel	Bussulfano e Melfalano	5	4,6%

As complicações durante os primeiros 100 dias pós-TCTH foram obtidas do prontuário de internação do paciente e do seu resumo de alta, que foi anexado por ocasião da alta hospitalar na ficha ambulatorial do mesmo e inserido no prontuário médico. Foram consideradas como complicações relacionadas ao procedimento aquelas que ocorreram até o centésimo dia após a infusão da CTH. A análise de efeitos colaterais do

tratamento foi baseada nos critérios de toxicidade da OMS, aplicados para os dados que foram considerados como toxicidades (Anexo I). A avaliação dos efeitos tóxicos hematológicos pôde ser obtida de 101 pacientes do total de 106 analisados.

Todos os pacientes receberam como rotina, profilaxias antibacteriana, antiviral e antifúngica. As profilaxias antibióticas encontram-se na Tabela 9, relacionadas com a época de utilização.

Tabela 9. Uso de antibioticoterapia profilática, por período.

Época de avaliação	Profilaxia utilizada
1993-1996	Ceftazidima
	Aciclovir
	Fluconazole
1996-2005	Cefepima
	Aciclovir
	Fluconazole
2005-2006	Levofloxacina
	Aciclovir
	Fluconazole

A associação de sulfametoxazol e trimetropina foi usada como profilaxia da pneumocistose a partir da pega medular e mantida até o terceiro mês após o TCTH.

A vigilância para infecção por citomegalovírus foi realizada através de antigenemia periférica, como rotina para todos os receptores de TCTH, semanalmente, até os três primeiros meses após a sua realização.

A supressão da função da medula óssea, esperada pelos regimes de mobilização e condicionamento empregados, recebeu suporte hemoterápico profilático quando a contagem plaquetária foi abaixo de $20 \times 10^9/L$ e a dosagem de hemoglobina menor que 10g/dL, através de transfusão de hemocomponentes leucodepletados por filtração e irradiados, visando a profilaxia da sensibilização contra antígenos de histocompatibilidade humana e da doença do enxerto contra o hospedeiro pós-transfusional.

Foi considerada como pega medular ou enxertia o primeiro dia com contagem persistente de leucócitos acima de $1 \times 10^9/L$ ou para granulócitos acima de $0,5 \times 10^9/L$, o primeiro que ocorra em dois dias consecutivos ou ainda, plaquetas maiores que $20 \times 10^9/L$ sem a transfusão desse componente nos últimos sete dias (Miranda, 2009).

3.11. Análise Estatística

A análise de sobrevida foi realizada pelo método de Kaplan-Meier (Kaplan, 1958), com análise multivariada pelo modelo de Cox para avaliação dos fatores prognósticos para sobrevida (Benseñor, 2005). A correlação entre o número de células CD34 e o tempo para pega do TCTH foi avaliada pelo método de Spearman (método não-paramétrico para variáveis que não apresentam distribuição normal). Significância estatística foi considerada como $P < 0,05$, que corresponde a um intervalo de confiança de 95%. Cálculos de percentagens, média e mediana foram usados quando

necessários no estudo. Parte da análise de dados foi realizada com auxílio do programa SAS/STAT Software (SAS Institute, Cary, NC, USA) pela empresa Dendrix, sediada em São Paulo, SP.

4. RESULTADOS

4.1. Características da População Estudada

A população do estudo apresentou mediana de idade em 28 anos com intervalo de idade que variou de 6 a 59 anos, distribuição relativamente semelhante em relação ao sexo, e se consistiu principalmente de pacientes da raça branca (87,6%). Esses dados refletem a faixa etária de maior incidência do LHc e a idade limite para a realização TCTH autólogo, igual ou inferior a 65 anos. Embora pacientes idosos tolerem bem a quimioterapia em alta dose, condições clínicas pré-TCTH por vezes contra-indicam o procedimento nesse grupo de doentes. As características étnicas da região Sudeste do Brasil, de onde provém a maioria dos casos analisados, justificam o predomínio da raça branca na série analisada. A Tabela 10 descreve as principais características da população analisada.

Tabela 10. Características da população analisada.

Característica	Resultado	Pacientes Avaliados
Idade (anos)		104
Mediana (intervalo)	28 (6 – 59)	
Sexo (%)		106
Masculino	51,9%	
Feminino	48,1%	
Raça (%)		105
Branco	87,6%	
Negro	11,4%	
Estadio da doença ao diagnóstico (%)		105
I	1,0%	1
II	50,5%	53
III	19,0%	20
IV	29,5%	31
Estadio agrupado ao diagnóstico (%)		105
I/II	51,4%	54
III/IV	48,6%	51
Nível de hemoglobina ao diagnóstico (g/dL)		86
Mediana (intervalo)	11,9 (7,6 – 16,2)	
Sintomas “B” ao diagnóstico		105
Ausentes	24,8%	26
Presentes	75,2%	79
Massa tumoral > 10 cm ao diagnóstico		105
Ausente	65,7%	69
Presente	34,3%	36
Hemoglobina menor que 10 g/dL ao diagnóstico		87
Ausente	74,7%	65
Presente	25,3%	22
Tempo da recidiva após tratamento inicial		103
Recidiva ≤1 ano	5,7%	6
Recidiva >1 ano	56,2%	57
Refratários	38,1 %	40
Número de células CD34 obtida		106
Mediana	2,6 (0,2 – 10,8)	

4.2. Relação dos Dados Analisados

A análise efetuada incluiu os seguintes dados:

- Mobilização e tempo de enxertia;
- Sobrevida global, quanto ao sexo e estadio clínico ao diagnóstico;
- Presença de sintomas B ao diagnóstico e sobrevida;
- Sobrevida livre de doença;
- Presença de massa tumoral maior que 10 cm no seu maior eixo (“bulky”) no diagnóstico e sua relação com a sobrevida;
- Recidiva após quimioterapia, agrupada como recidiva menor e maior que um ano após o tratamento inicial e que foram, respectivamente, denominadas de recidiva precoce e recidiva tardia;
- Presença de nível sérico de hemoglobina menor que 10,0g/dL ao diagnóstico, para ambos os sexos, no pré TCTH em relação à sobrevida, a qual, para facilidade de análise, denominamos presença de anemia;
- Dosagens séricas de desidrogenase láctica e albumina por ocasião do diagnóstico do LHc;
- Resposta à quimioterapia (responsivos e não responsivos);
- Número de células CD34 obtidas na mobilização e tempo para enxertia do TCTH;

- Complicações do procedimento e causas de óbito, até os 100 primeiros dias após o TCTH e após esse período, até o final da análise.

4.3. Mobilização e Tempo de Enxertia

Obteve-se coleta de CTH no sangue periférico em 81 pacientes após o processo de mobilização utilizado. Não houve diferença estatística entre os protocolos utilizado para a mobilização.

Em 25 pacientes (23,5%) houve falha de mobilização e a fonte de obtenção de células tronco foi a medula óssea. O valor médio obtido pelas coletas de CTH foi de $2,65 \times 10^6$ células/L e a mediana de $2,6 \times 10^6$ células/L. O tempo de enxertia teve mediana de 12 dias na série analisada. Houve relação entre tempo menor de enxertia e o maior número de células CD34 obtidas e infundidas no TCTH, o que é descrito em outras análises (Beyer, 1995).

4.4. Sobrevida Global

A Figura 1 mostra a curva de sobrevida global dos pacientes a partir do diagnóstico de LHc calculada pelo método de Kaplan-Meier. Foram considerados elegíveis para a análise de sobrevida os pacientes com informações sobre a data de óbito ou data do último dia de acompanhamento (N=105). As taxas de sobrevida global na população analisada aos 5 e aos 10 anos foram, respectivamente, 86% e 70%.

Figura 1. Sobrevida global dos pacientes portadores de LHc após TCTH autólogo (N=105).

Quanto à sobrevida livre de doença após o TCTH, foi observado que 60% dos pacientes permaneceram sem evidência de atividade do LHc até os 120 meses após esse tratamento. A Figura 2 mostra a curva de sobrevida livre de doença nos pacientes a partir do TCTH autólogo para LHc.

Figura 2. Sobrevida livre de doença nos pacientes portadores de LHc após TCTH autólogo (N=105).

Não houve diferença de sobrevida global quanto ao sexo na série de pacientes avaliados ($p=0.2213$). A Figura 3 mostra a análise da sobrevida dos pacientes portadores de LHc que foram submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com o sexo.

Figura 3. Sobrevida dos pacientes portadores de LHc que foram submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com o sexo dos pacientes.

Não se evidenciou o estadiamento ao diagnóstico, se inicial ou avançado, como fator preditivo de melhor sobrevida dos pacientes após o TCTH ($p=0.4418$). A Figura 4 mostra a sobrevida dos pacientes de acordo com o estadio ao diagnóstico, agrupando-os em estadio I/II e estadio III/IV.

Figura 4. Sobrevida dos pacientes portadores de LHc submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com o estadio ao diagnóstico, agrupando-os em I/II e III/IV.

Houve significância estatística para a presença de sintomas B ao diagnóstico, sendo que aqueles que os apresentaram tiveram melhor sobrevida do que aqueles sem sintomas ($p=0.0554$). Setenta e cinco por cento dos pacientes que foram submetidos ao TCTH nessa análise apresentaram sintomas B. A Figura 5 mostra a sobrevida dos pacientes de acordo com a presença dos sintomas B ao diagnóstico.

Figura 5. Sobrevida dos pacientes portadores de LHc que foram submetidos ao TCTH autólogo, de acordo com a presença de sintomas B ao diagnóstico.

A presença de tumoração extensa ao diagnóstico (“bulky”) não influenciou a sobrevida dos portadores tratados pelo TCTH ($p=0.7208$). A Figura 6 mostra a sobrevida global dos pacientes portadores de LHc que apresentaram massa extensa ao diagnóstico e foram submetidos ao TCTH autólogo.

A biópsia de medula óssea ao diagnóstico, realizada em pelo menos uma crista ilíaca, pode ser estudada em 97 do total de pacientes. Em 10 pacientes havia infiltração e 87 pacientes estavam livres de neoplasia. Não houve diferença na sobrevida global em relação à infiltração pelo LHc ao diagnóstico após o TCTH ($p=0.2726$).

Figura 6. Sobrevida após TCTH segundo a presença de massa tumoral maior que 10 cm ao diagnóstico (“Bulky”).

Não foi constatada pela análise estatística a variável tempo de recidiva da doença, se maior ou menor que um ano após o tratamento inicial, como fator de impacto na sobrevida da população estudada após o TCTH ($p=0.5832$). A Figura 7 mostra a sobrevida dos pacientes de acordo com o tempo de recidiva da doença após quimioterapia inicial.

Figura 7. Sobrevida após TCTH segundo o tempo de recidiva após quimioterapia inicial.

As variáveis estudadas que foram mensuradas por determinação laboratorial no diagnóstico, ou seja, a desidrogenase láctica, albumina e hemoglobina séricas, mostraram que apenas a presença de dosagem sérica da hemoglobina menor que 10g/dL teve significado estatístico na análise univariada ($p=0.0239$). Sua presença no diagnóstico delimitou um grupo de pacientes com menor sobrevida quando submetidos ao TCTH. A Figura 8 mostra a sobrevida dos pacientes submetidos ao TCTH, de acordo com a presença de anemia ao diagnóstico.

Figura 8. Presença de hemoglobina menor que 10g/dL ao diagnóstico e sobrevida após TCTH (anemia).

A doença refratária ao tratamento quimioterápico, em associação ou não com a radioterapia realizada antes do TCTH, foi o principal fator preditivo de pior sobrevida no grupo de pacientes do estudo. Independente dos tratamentos realizados antes do TCTH, o achado de resposta a

quimioterapia pré-TCTH influenciou de forma positiva na evolução do paciente. A existência de doença responsiva à quimioterapia foi, na série analisada, o principal fator preditivo de melhor sobrevida. Podemos concluir que a resposta ao tratamento realizado, ou seja, a presença de sensibilidade a quimioterapia pregressa, foi o principal fator determinante para a melhor sobrevida dos pacientes ($p=0.0095$). A resposta à radioterapia como tratamento isolado pré-TCTH não pôde ser avaliada, pois não foi realizada de forma exclusiva em nenhum paciente. Sempre foi utilizada em associação com algum regime de tratamento quimioterápico nos pacientes estudados. A Figura 9 mostra a sobrevida dos pacientes portadores de LHc submetidos ao TCTH de acordo com a resposta do tratamento quimioterápico inicial. A Tabela 11 mostra os fatores da análise univariada e sua relação com a sobrevida dos pacientes após o TCTH.

Tabela 11. Fatores avaliados e sua significância na sobrevida após TCTH (Análise Univariada).

VARIÁVEIS ANALISADAS	CATEGORIAS	P-VALOR
Sexo	Masculino x Feminino	0,2213
Estadio agrupado	I/II x III/IV	0,3513
Condição da doença para indicação do TCTH autólogo	Doença refratária x Doença recidivada em período ≤ 1 ano x Doença recidivada em período > 1 ano	0,5832
Sintomas B ao diagnóstico	Presente x Ausente	0,0554*
Presença de massa tumoral $>10\text{cm}$ ao diagnóstico	Presente x Ausente	0,7208
Presença de anemia pré TCTH autólogo ($\text{Hb} < 10 \text{ g/dL}$)	Presente x Ausente	0,0239*
Resposta a quimioterapia	Responsivos x Não Responsivos	0,0095*

* - Dados estatisticamente significantes

Figura 9. Sobrevida após TCTH segundo a resposta à quimioterapia pré-transplante.

4.5. Análise Multivariada

Oitenta e sete pacientes foram considerados elegíveis para a análise multivariada, mostrada na Tabela 12. Após essa análise, observou-se que a resposta à quimioterapia anterior ao TCTH e a presença de sintomas B foram as variáveis que se associaram com a melhor sobrevida dos pacientes. Nesse modelo multivariado, a ausência de anemia não foi retida como fator independente para sobrevida após o TCTH.

Tabela 12. Sobrevida global pós TCTH - Análise Multivariada pelo método de Regressão de Cox.

Variável	Categoria	Hazard ratio para mortalidade	IC 95%	P-valor
Resposta a QT pré- TCTH	Não-responsivos	4,28	1,49 – 12,3	0,007284
	Responsivos	1,00		
Sintomas	ausentes	3,26	1,24 – 8,59	0,01715
	presentes	1,00		

(QT: quimioterapia; IC: intervalo de confiança; TCTH: transplante de células tronco hematopoiéticas)

A ausência de sintomas B delimitou um grupo de pacientes com pior evolução.

4.6. Sobrevida em relação ao Condicionamento realizado

Os regimes de condicionamento empregados foram BuMel, BEAM, CVM e o CVB e, na análise realizada, não houve diferença de sobrevida entre os regimes empregados ($p=0.17$), como mostra a Figura 10.

Figura 10. Curva de sobrevida de acordo com o regime de condicionamento utilizado.

Podemos considerar que os protocolos utilizados para o condicionamento aplicados foram bem tolerados.

A mediana de dias de hospitalização, nos quais incluem a realização do regime de condicionamento até a alta hospitalar, foi de 14 dias.

Os efeitos adversos do uso da quimioterapia em alta dose empregada no condicionamento do TCTH ocorrem nesse grupo de pacientes. Portanto, todas as medidas que visam minimizar esses possíveis efeitos são adotadas pelo Serviço, levando em conta a associação dos quimioterápicos utilizada.

Reações idiossincrásicas e não previstas podem ocorrer, como em qualquer tratamento farmacológico contra o câncer, já que os fármacos

utilizados agem destruindo células tumorais e as células lábeis de todo o organismo, e, em maior ou menor grau, causam disfunções orgânicas.

O reconhecimento precoce dessas alterações e a instituição de medidas que visam atenuar os efeitos colaterais por uma equipe treinada e com experiência na evolução do TCTH consegue obter resultados dentro da variação esperada. A mortalidade relacionada ao procedimento encontrada na literatura para o TCTH em LHc varia entre 2 e 21% (Appelbaum, 2004).

Em todos os pacientes houve recuperação medular pós-enxerto. Houve apenas um caso que até o vigésimo quarto dia pós-TCTH não apresentou enxertia e faleceu de sepse por *Pseudomonas*, sem critério de pega medular.

As toxicidades não tiveram ocorrência relacionada com o regime de condicionamento empregado, demonstrando que o TCTH é uma estratégia de tratamento muito bem tolerada quando todos os cuidados de assistência a esse modelo de paciente são observados.

4.7. Efeitos Adversos do Tratamento por Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas

A taxa de mortalidade até 100 dias a partir do TCTH (tempo limite para, nessa análise, considerar óbito relacionado ao procedimento) foi de 3,74% na população analisada.

Podemos observar na Tabela 13, os quatro pacientes que apresentaram óbito até o centésimo dia após TCTH, as causas relacionadas ao procedimento e a época de ocorrência.

Tabela 13. Causas de óbito até o centésimo dia pós TCTH.

Dia após TCTH	Pega medular	Causa óbito	Conclusão
D + 6	Não	Sepse	<i>Pseudomonas</i>
D + 15	Sim	Insuficiência Respiratória	Pneumonia
D +23	Sim	Sepse	Gram negativo
D + 24	Não	Sepse	Não isolado

4.8. Complicações Infecciosas

Dos 106 pacientes tratados com TCTH, 97 (91,5%) apresentaram alguma complicação infecciosa, considerada como presença clínica de foco de infecção comprovado por métodos diagnósticos habituais ou febre de origem indeterminada, sem foco aparente. A febre foi o achado mais

frequente, e, mesmo com a profilaxia antibacteriana, antiviral e antifúngica empregadas quando os leucócitos no pós-condicionamento atingiram menos de $1,0 \times 10^9/L$, exigiu, na fase de neutropenia induzida, a ampliação do uso de antibióticos e vigilância contínua de possíveis focos de infecção e de sinais de infecção generalizada. A Tabela 14 mostra as porcentagens das principais complicações infecciosas encontradas.

Tabela 14. Avaliação das infecções até o centésimo dia após TCTH.

COMPLICAÇÃO	% PACIENTES
Infecção bacteriana comprovada	27,37
Febre sem foco	38,7%
Infecção de cateter	11,3%
Sepse	6,6%
Candidíase Sistêmica	3,77%
Aspergilose	1,88%
Citomegalovírus	1,88%

4.9. Outras Complicações Relacionadas ao TCTH

Na análise realizada as complicações não infecciosas foram resumidas na Tabela 15. A Tabela adaptada da OMS (Anexo I), que classifica as toxicidades secundárias aos regimes quimioterápicos, foi utilizada para organizar os dados obtidos e estratificá-los por gravidade. Por frequência, as

toxicidades orgânicas registradas foram a hematológica, de trato gastrointestinal e cardíaca. Embora a supressão da função medular pelo condicionamento e a plaquetopenia induzida ter sido critério de avaliação da toxicidade hematológica, possivelmente o uso profilático de concentrado de plaquetas obtido por coleta seletiva evitou a ocorrência clínica de sangramentos graves.

Devido à dificuldade de se obter dados sobre a quantidade de hemocomponentes que cada paciente recebeu durante a mobilização e o TCTH, esse dado foi desprezado, pois poderia induzir a uma falsa análise.

A toxicidade do trato gastrointestinal foi traduzida, na maioria das vezes, por náuseas e vômitos induzidos por quimioterápicos, mucosite e alteração reversível das enzimas hepáticas.

Na série, um paciente apresentou critério para diagnóstico de doença veno-oclusiva-hepática (VOD), que evoluiu bem com as medidas clínicas adotadas. A ocorrência de VOD foi registrada em outras casuísticas de análise de TCTH (Dulley, 1987).

Um paciente apresentou quadro neurológico caracterizado por coma no qual, posteriormente, foi identificada colonização por *Aspergillus* em SNC.

Tabela 15. Principais toxicidades orgânicas encontradas até o centésimo dia pós TCTH no LHc (segundo OMS).

Toxicidade	Grau I	Grau II	Grau III	Grau IV	N	%
Hematológica	0	20	79	2	101	100%
Gastrointestinal	22	16	12	3	53	50%
Cardíaca	3	1	2	0	6	5,6%
Renal	0	1	2	1	4	3,77%
Pulmonar	0	0	0	1	1	0,94%
Neurológica	0	0	1	0	1	0,94%

4.10. Análise das Causas Óbito

A recidiva do LHc ou não resposta ao TCTH foi a causa de óbito mais frequente na análise. Dos 24 óbitos após o centésimo dia do TCTH que ocorreram na população, o LHc como causa, ou seja, progressão após o TCTH, foi responsável por 13 casos (54%). A septicemia foi causa de óbito em quatro pacientes (6,6%). Um caso teve óbito por infarto agudo do miocárdio, um por pneumonia, um por sangramento digestivo em cólon seguido de choque, um por aspergilose sistêmica e um por insuficiência respiratória por possível pneumonite induzida por medicamento. Em dois casos não se apurou a causa exata do óbito. Foi considerado como complicação tardia relacionada ao tratamento um caso que permanecia vivo após o encerramento da análise, com diagnóstico de SMD feito após 2 anos do TCTH, classificada como displasia de múltiplas linhagens.

O paciente com óbito por infarto do miocárdio teve o episódio 5 anos após o diagnóstico e dois anos após o TCTH, era um homem com 56 anos e havia recebido radioterapia no mediastino.

5. DISCUSSÃO

O LHC é uma doença que apresenta uma das maiores taxas de cura e de longa sobrevivência de todos os cânceres humanos, quando submetidos a regimes de tratamento de primeira linha, com múltiplos agentes quimioterápicos em combinação ou não com radioterapia, como ocorre com o emprego do protocolo ABVD, que apresenta baixa toxicidade imediata e tardia (Canellos, 1992; Connors, 2005).

Regimes de tratamento mais intensos, como o BEACOPP escalonado, promovem uma maior taxa de remissão inicial e uma maior sobrevida livre de doença em pacientes em estadios avançados, porém com efeitos tóxicos maiores (Bredenfeld, 2004) e com maior mortalidade relacionada ao tratamento, influenciando pouco na sobrevida global (Diehl, 2003).

Sabemos também que pacientes submetidos ao primeiro tratamento em estadios iniciais da doença evoluem de forma diferente daqueles tratados com doença avançada. Enquanto os primeiros experimentam taxas de remissão em torno de 90%, os que possuem doença avançada apresentam taxas de não resposta em torno de 20 a 25% após a abordagem inicial (Canellos, 2002).

Apesar desses dados de efetividade dos tratamentos existentes comprovados na literatura, temos que 15 a 20% dos doentes no estadio inicial da doença e de 35 a 40% dos portadores de doença avançada poderão ter doença progressiva ou recair após o tratamento inicial (Straus, 2004).

Casos refratários primários ou que têm recidiva precoce, isto é, antes de 12 meses do tratamento inicial, não apresentam boa resposta ao tratamento convencional (Bartlett, 2005). Bonadonna e colaboradores relataram menos de 15% de sobrevida livre de doença em 5 anos (Bonadonna, 1991). Longo e colaboradores encontraram uma sobrevida média de 16 meses com terapia convencional nestes casos (Longo, 1992).

Uma série de estratégias de abordagem são propostas aos pacientes, onde se destacam o transplante autólogo e o alogênico de células tronco hematopoiéticas, a quimioterapia de salvamento convencional, as terapias por anticorpos monoclonais e alguns novos agentes quimioterápicos, além da radioterapia como tratamento isolado ou adjuvante (Klimm, 2005).

O uso de terapia de salvamento convencional alcança taxas de cura global que não chegam a 20% nas diversas casuísticas (Aisenberg, 1999).

Pacientes que recaem após um ano do tratamento inicial exibem uma resposta melhor aos regimes de salvamento do que aqueles que recaem antes desse período. Quando tratados com o mesmo regime de indução inicial, apresentam taxas de resposta que variam de 50 a 80% (Salvagno, 1993).

Já os pacientes com recidiva antes de um ano do tratamento inicial ou aqueles que não apresentam resposta ao tratamento de primeira linha, tornam-se um problema médico, podendo se beneficiar do TCTH (Cashen, 2008).

Visando melhorar os resultados do tratamento para esse grupo de pacientes, a terapia por TCTH foi empregada em casos de LHc refratários e

com recidiva, hoje com ampla documentação na literatura médica (Ansell, 2006).

Dados encontrados neste estudo de Ansell e colaboradores indicam que os pacientes portadores de LHc refratários ou recidivados foram beneficiados com a terapêutica de alta dose seguido por TCTH autólogo. A sobrevida global em 5 anos foi em torno de 80%, com baixa toxicidade e mortalidade relacionadas ao procedimento, corroborando os dados que obtivemos nesta nossa análise.

Para os tratamentos com terapia alvo, os anticorpos monoclonais existentes, ligados ou não a isótopos radiativos, têm resultados comprovados apenas em pequena parte dos portadores de Linfoma de Hodgkin, os 5% que apresentam a forma nodular com predomínio de linfócitos (Nogová, 2006).

Essa forma, por expressar CD20, apresenta boa resposta com o uso do anticorpo anti-CD20 de forma isolada (Ekstrand, 2003).

O LHc expressa grande quantidade de CD30 o que torna o anticorpo monoclonal anti-CD 30 como possivelmente promissor para a terapia monoclonal dirigida contra o LHc. Algumas formas humanizadas desse anticorpo foram testadas em ensaios clínicos, apresentando baixo índice de resposta como terapia isolada e toxicidade pulmonar e hepática graus II e III, além de supressão da função da medula óssea (Schnell, 2005).

A radioterapia como terapia adjuvante pode ser útil no tratamento de recidivas localizadas, sem finalidade curativa (Meyer, 2004). Os linfomas são

tumores malignos muito sensíveis a radioterapia, com destaque ao LHc (Aleman, 2003).

A alta dose de quimioterapia seguida de resgate da medula óssea por células tronco hematopoiéticas autólogas é utilizada em casos de LHc refratários e com recidiva, com taxas de resposta acima dos tratamentos quimioterápicos convencionais (Bierman, 1994).

Bierman, Vose e Armitage em um artigo publicado em 1994 fizeram uma reflexão sobre os primeiros dez anos de TCTH nos portadores de LHc. Comparando a estratégia convencional de tratamento nos casos de recidiva e refratariedade do LHc e os resultados dos primeiros 10 anos após o emprego de TCTH nesses casos, concluíram sobre a vantagem do TCTH (Bierman, 1994).

Em 2007, em um editorial, Brusamolino e colaboradores citam que a melhor estratégia de salvamento para os casos de LHc refratário e recidivado ainda não está claramente definida, ou melhor, qual o grupo de pacientes e época do tratamento onde o TCTH poderia oferecer melhor resultado.

Nesses 13 anos entre os referidos editoriais, não só resultados de várias análises foram publicadas, bem como a incorporação de uma prova funcional, a PET, que permite avaliar a atividade da doença de uma forma mais precisa.

Hoje, com o uso mais frequente do PET, podemos identificar com maior acurácia aqueles pacientes que têm pior resposta inicial e talvez planejar nova abordagem terapêutica (Juweid, 2006). A resposta ao

tratamento inicial pode ser melhor e mais rapidamente avaliada hoje, através da associação de métodos de imagem que incluem o PET e a tomografia computadorizada (Rigacci, 2007). Infelizmente, por se tratar de tecnologia cara e complexa não está disponível na maioria dos centros do nosso meio.

A falta de resposta ao tratamento convencional e as terapias de salvamento podem hoje ser avaliadas de maneira precoce e novas abordagens podem ser decididas, entretanto, a não comprovação de bons resultados nas novas modalidades de tratamento e de regimes de quimioterapia para esses pacientes contribuem, a princípio, para que os pacientes em condição clínica de receber o TCTH sejam submetidos ao tratamento, pelos melhores resultados dessa abordagem.

Fatores preditivos de evolução desfavorável poderiam ser usados na tomada de decisão por um tratamento mais intensivo ou mesmo de um tratamento agressivo mais precoce. A dificuldade em delimitar esses fatores ainda é encontrada em outras análises (Czyz, 2004).

Um dos objetivos desse estudo foi tentar delimitar ,em uma população portadora de LHc, possíveis fatores preditivos de melhor sobrevida nos transplantados.

O presente estudo identificou um grupo de pacientes com LHc submetidos ao TCTH no Brasil que não apresentou longa sobrevida, ou seja, os casos que não apresentaram resposta do tumor em relação ao tratamento empregado ou os que tiveram redução da quantidade de tumor inferior a 50% da doença inicial no pré TCTH.

Estes pacientes foram denominados não responsivos e a resposta ao TCTH, quando comparada aos pacientes considerados responsivos a quimioterapia no pré-TCTH, foi uma menor sobrevida. Sureda, ao realizar a análise de 494 casos de LHc submetidos ao TCTH do Grupo Espanhol para estudo dos Linfomas, também encontrou a quimiossensibilidade como principal ocorrência que determina a resposta ao TCTH e sugere que os pacientes refratários devem ser tratados de maneira agressiva mais precocemente (Sureda, 2001).

Apesar de apresentar uma mortalidade relacionada ao procedimento baixa, o que contribui para a indicação de TCTH nesses pacientes, o grupo de pior evolução poderia se beneficiar de uma outra estratégia de abordagem ou da indicação precoce do TCTH.

Recentemente, o grupo de Vancouver conseguiu rastrear um marcador biológico, o CD 68, expresso em macrófagos e que quando presente em quantidade significativa no tecido neoplásico do LHc pode corresponder a um pior comportamento clínico do doente ao tratamento convencional e pior sobrevida após o TCTH. Esse dado, também inovador na área de estudo dos Linfomas, irá contribuir em um futuro próximo para o acompanhamento e indicação das estratégias de tratamento desses doentes (Steidl, 2010).

O GHSG, em estudo randomizado, apesar de uma maior sobrevida livre de doença no grupo de TCTH quando comparado com a terapia de salvamento, em um grupo de pacientes com mediana de seguimento de 39 meses, mostrou que a taxa de sobrevida global foi de 71% vs 65%, respectivamente, entre os grupos analisados ($p=0,331$) (Schmitz, 2002).

Para os casos refratários, em uma análise de 107 casos que foram submetidos a TCTH e registrados no CIBMTR, Lazarus encontrou uma probabilidade de sobrevida livre de progressão de doença em 3 anos de 38%, sendo que 50% dos pacientes do estudo apresentaram remissão completa após o TCTH (Lazarus, 1999). A comparação dos resultados obtidos para os doentes que apresentam quimiossensibilidade reforçam a hipótese que, para doença refratária, outras alternativas de tratamento poderiam ser utilizadas.

O custo elevado do TCTH e a repercussão de um tratamento radical torna essa estratégia de tratamento uma decisão que deve ser tomada se os resultados forem realmente superiores aos tratamentos convencionais.

Não se evindeciam na literatura dados de significado estatístico preditivos para uma melhor evolução dos pacientes, dentro dos submetidos ao TCTH, tanto do ponto de vista clínico como laboratorial, que possam sinalizar um grupo com melhor evolução, exceto quando existe a presença de doença quimiossensível (Hahn, 2005).

Na nossa casuística, entretanto, pode ser notado que os pacientes com $Hb < 10g/dL$ ao diagnóstico e aqueles não responsivos à quimioterapia inicial apresentaram pior evolução. Pode-se inferir que esses dois fatores foram preditores da pior evolução dos seus portadores quando submetidos ao TCTH.

O grupo de Seattle, do Fred Hutchinson Cancer Research Center, em estudo publicado em 2008, na análise de 167 portadores de LHC refratários e submetidos ao TCTH não conseguiu delimitar no grupo, um fator preditivo

de impacto para a sobrevida. Concluiu que o TCTH pode ser realizado em refratários porém apenas 1 em cada 3 pacientes irá ter sobrevida superior a 5 anos. Portanto, novas estratégias de tratamento devem ser aplicadas nessa população (Gopal, 2008).

Neste nosso estudo, a presença da hemoglobina menor que 10 g/dL ao diagnóstico aparece como fator preditivo de pior evolução. Na análise univariada, foi encontrada em um grupo de pacientes que tiveram menor sobrevida.

Sabemos que inúmeras causas levam a presença da queda significativa da hemoglobina. Não conseguimos encontrar na literatura dados de estudo sobre esta relação e pela importância da série analisada podemos considerar a dosagem baixa da hemoglobina ao diagnóstico um fator de pior prognóstico, a ser levado em consideração quando analisamos dados laboratoriais do pré-TCTH.

Sabemos que a presença de sintomas B são preditivos de pior evolução para o tratamento convencional. Estranhamente, foi encontrada a ausência de sintomas B como fator de pior sobrevida nas análises univariada e multivariada dos pacientes submetidos ao TCTH. Esse dado necessita ser observado em outros estudos no nosso meio.

Quanto a mortalidade, a maior causa no grupo submetido ao TCTH foi a recidiva ou progressão da doença.

Um estudo de Vancouver também encontrou em uma análise de 100 pacientes submetidos ao TCTH a recidiva da doença (32% em 15 anos)

como maior causa de mortalidade em uma mediana de observação de aproximadamente 11 anos (Lavoie, 2005)

As recidivas do LHc após o TCTH, apesar de dificilmente serem curadas, permitem um tratamento que prolonga a sobrevida em até 3 anos. Estudo recente desenvolvido na FMUSP da recidiva da doença nos pacientes submetidos ao TCTH mostra que a mediana da sobrevida livre de progressão foi de 19 meses e a mediana de sobrevida global foi de 32 meses. Conclui o estudo que, apesar do LH recidivado/refratário ao TCTH não ser curável com os quimioterápicos atualmente disponíveis, permite aos pacientes longa sobrevida, com frequentes exacerbações da doença (Santos, 2008).

Quanto a mobilização, o menor número de células CD34 obtidas após a sua realização pode ser devido ao emprego de agentes que têm potencial lesivo a célula precursora hematopoiética nos tratamentos pré-TCTH, onde se incluem agentes alquilantes e derivados da platina. Esses quimioterápicos fazem com que a mobilização de células CD 34 seja menos efetiva nesse grupo de pacientes, porém não inviabilizaram a realização do TCTH.

Não houve diferença estatística no tempo de recuperação medular de acordo com a fonte de obtenção da CTH. O baixo número de CTH coletadas também é descrito em outras casuísticas de pacientes com LHc (Canales, 2001).

O transplante alogênico, mesmo com doses reduzidas de condicionamento, deve ser reservado para casos refratários selecionados e seus resultados com maior mortalidade para o LHc tornam sua indicação

uma difícil decisão (Peniket, 2003). Pela alta taxa de mortalidade relacionada ao procedimento, apesar do efeito biológico do enxerto contra o linfoma, a sobrevida parece não ser superior ao transplante autólogo. O recente guia de condutas em transplante de medula óssea editado pela SBTMO, publicado pela revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, através de revisão e pareceres de vários centros de transplante do Brasil, considera essa forma de tratamento reservada a estudos clínicos (Bittencourt, 2010).

Finalmente, os dados encontrados neste estudo foram similares àqueles publicados pelo CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) mostrando que o TCTH autólogo está indicado como tratamento para os pacientes portadores de LHc e que a sobrevida está diretamente relacionada à resposta ao tratamento inicial (CIBMTR Summary Slides, 2006. Disponível em <http://www.cibmtr.org>. Acessado em 2006).

6. CONCLUSÕES

1. O TCTH foi uma estratégia de tratamento eficaz na população analisada, para as recidivas precoces e tardias do LHc que apresentam resposta ao tratamento quimioterápico realizado antes do TCTH, permitindo uma sobrevida global maior que 80% em 5 anos.
2. O condicionamento utilizados apresentaram boa tolerância, com toxicidade aceitável.
3. Pacientes que são refratários, ou seja, com redução de doença para menos que 50% nos tratamentos pré TCTH não tem a mesma resposta que os não refratários, tendo pior prognóstico. Esses pacientes poderiam ser abordados por uma outra forma de tratamento, talvez o TCTH alogênico ou o TCTH autólogo com indicação precoce.
4. O TCTH é um procedimento seguro, comparável aos protocolos de salvamento convencionais, apresentando mortalidade relacionada ao procedimento em torno de 3,75% nos cem primeiros dias.
5. A presença de níveis de hemoglobina abaixo de 10g/dL ao diagnóstico do LHc foi fator de impacto na pior sobrevida dos pacientes após o TCTH.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*. 1999;93(3):761-79.

Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, Keuning JJ, Carde P, Girinsky T, van der Maazen RW, Tomsic R, Vovk M, van Hoof A, Demeestere G, Lugtenburg PJ, Thomas J, Schroyens W, De Boeck K, Baars JW, Kluin-Nelemans JC, Carrie C, Aoudjhane M, Bron D, Eghbali H, Smit WG, Meerwaldt JH, Hagenbeek A, Pinna A, Henry-Amar M. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2396-406.

Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin Lymphoma. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(3):419-26.

Appelbaum FR, Herzig GP, Ziegler JL, Graw RG, Levine AS, Deisseroth AB. Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*. 1978;52(1):85-95.

Appelbaum FR, Forman SJ, Blume KG. Autologous and Allogeneic Hematopoietic Cell transplantation for Hodgkin's Disease. In: Frederick R. Appelbaum, Stephen J Forman. Thomas Hematopoietic Cell Transplantation. Malden – USA, Blackwell, 2004.

Bartlett, NL. Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: transplant and non-transplant approaches including immunotherapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2005:245-51.

Beate K, Schnell R, Diehl V, Engert A. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica*. 2005;90(12):1680-91.

Bender JG, Unverzagt KL, Walker DE, Lee W, Van Epps DE, Smith DH, Stewart CC, To LB. Identification and comparison of CD34-positive cells and their subpopulations from normal peripheral blood and bone marrow using multicolor flow cytometry. *Blood*. 1991;77(12):2591-96.

Bensenõr IM, Lotufo PA. Análise estatística nos estudos de sobrevida. In: Bensenõr IM, Lotufo PA. *Epidemiologia abordagem prática*, p.126-30. São Paulo: Sarvier, 2005.

Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K, Gooley T, Demirer T, Schiffman K, Weaver C, Clift R, Chauncey T, Klarnet J, Montgomery P, Petersdorf S, Weiden P, Witherspoon R, Buckner CD. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J Clin Oncol*. 1995;13(10):2547-55.

Beyer J, Schwella N, Zingsem J, Strohscheer I, Schwaner I, Oettle H, Serke S, Huhn D, Stieger W. Hematopoietic rescue after high-dose chemotherapy using autologous peripheral blood progenitor cells and bone marrow: a randomised comparison. *J Clin Oncol*. 1995;13(6):1328-35.

Bierman JP, Vose JM and Armitage JO. Autologous Transplantation for Hodgkin's Disease : Coming of age? *Blood*. 1994;83(5):1161-64.

Bittencourt R, Mair PS. Transplante de células tronco hematopoiéticas para o Linfoma de Hodgkin. In: Pasquini R, Ortega ETT, Voltarelli JC. *Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas*, p.389-404. Sao Paulo: Atheneu, 2009.

Bittencourt RI, Fogliato L, Paz A, Souza MP, Lerner D. Transplante de células-tronco hematopoiéticas em linfoma Hodgkin. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter*. 2010;32(supp 1):97-105.

Bonadonna G, Santoro A, Gianni AM, Viviani S, Siena S, Bregni M, Zucali R, Lombardi F, Bonfante V, Gianni L et al. "Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease: The Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol*. 1991;2(supp 1):9-16.

Bredenfeld H, Franklin J, Nogova L, Josting A, Fries S, Mailänder V, Oertel J, Diehl V, Engert A; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Severe pulmonary toxicity in patients with advanced-stage Hodgkin's disease treated with a modified bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone, and gemcitabine (BEACOPP) regimen is probably related to the combination of gemcitabine and bleomycin: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2424-30.

Brenner H, Gondos A, Pulte D. Ongoing improvement in long-term survival of patients with Hodgkin disease at all ages and recent catch-up of older patients. *Blood*. 2008;111(6):2977-83.

Brusamolino E, Baio A, Orlandi E, Arcaini L, Passamonti F, Griva V, Casagrande W, Pascutto C, Franchini P, Lazzarino M. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up. *Clin Cancer Res*. 2006;12(21):6487-93.

Brusamolino E, Carella AM. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*. 2007;92(1):6-10.

Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, Marchetti M, Santoro A, Zinzani PL, Tura S. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009;94(4):550-65.

Canales MA, Fernández-Jiménez MC, Martín A, Arrieta R, Caballero MD, Díez J, Quevedo E, García-Bustos J, San Miguel JF, Hernández-Navarro F. Identification of factors associated with poor peripheral blood progenitor cell mobilization in Hodgkin's disease. *Haematologica*. 2001;86(5):494-8.

Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, Nissen N, Cooper MR, Henderson ES, Green MR, Gottlieb A, Peterson BA. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med*. 1992;327(21):1478-84.

Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1417-8.

Cashen AF, Bartlett NL. Salvage regimens for Hodgkin lymphoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2008;6(7):517-24.

Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, Patterson KG, Goldstone AH. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood*. 1993;81(5):1137-45.

CIBMTR Summary Slides, 2006. Disponível em <http://www.cibmtr.org>. Acessado em 2006

Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(26):6400-8.

Constans M, Sureda A, Arrans R, Caballero MD, Lahuerta JJ, Hernandez-Boluda JC, Vidal MJ, Garcia-Laraña J, Rifon J, Ribera JM, Fernandez-Abellan P, Moraleda JM, Bernal MT, Mateos MV, Martin-Mateos M, Cordoba R, Garcia-Conde J, Sierra J, Conde E. Secondary Malignancies after Autologous Stem Cell Transplantation for Hodgkin's Lymphoma: Incidence and Analysis of Risk Factors. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004;104:60.

Czyz J, Dziadziuszko R, Knopinska-Postuszuy W, Hellmann A, Kachel L, Holowiecki J, Gozdzik J, Hansz J, Avigdor A, Nagler A, Osowiecki M, Walewski J, Mensah P, Jurczak W, Skotnicki A, Sedzimirska M, Lange A, Sawicki W, Sulek K, Wach M, Dmoszynska A, Kus A, Robak T, Warzocha K. Outcome and prognostic factors in advanced Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: a study of 341 patients. *Ann Oncol*. 2004;15(8):1222-30.

DeSantis GC, Prata KL. Criopreservação de células-progenitoras hematopoiéticas". *Medicina (Ribeirão Preto)*. 2009;429(1):36-47.

DeVita VT, Jr., Serpick AA, Carbone PP. "Combination chemotherapy in the treatment of advanced Hodgkin's disease." *Ann Intern Medicine*. 1970;73(6):881-895.

DeVita V, Hellman S and Rosenberg SA. *Cancer - Principles and Practice of Oncology*, 7 ed. Philadelphia: Lippincott USA, 2005.

Diehl V, Mauch PM, Harris NL. Hodgkin's disease. In: DeVita V, Hellman S and Rosenberg SA. *Cancer - Principles and Practice of Oncology*. Lippincott USA, 2001.

Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, Tesch H, Herrmann R, Dörken B, Müller-Hermelink HK, Dühmke E, Loeffler M; German Hodgkin's Lymphoma Study Group. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.

Dores GM, Metayer C, Curtis RE, Lynch CF, Clarke EA, Glimelius B, Storm H, Pukkala E, van Leeuwen FE, Holowaty EJ, Andersson M, Wiklund T, Joensuu T, van't Veer MB, Stovall M, Gospodarowicz M, Travis LB. Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease: a population-based evaluation over 25 years. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3484-94.

Dulley FL, Kanfer EJ, Appelbaum FR, Amos D, Hill RS, Buckner CD, Shulman HM, McDonald GB, Thomas ED. Venocclusive disease of the liver after chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Transplantation*. 1987;43(6):870-3.

Ekstrand BC, Lucas JB, Horwitz SM, Fan Z, Breslin S, Hoppe RT, Natkunam Y, Bartlett NL, Horning SJ. Rituximab in lymphocyte-predominant Hodgkin disease: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2003;101(11):4285-9.

Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, Voillat L, Jaubert J, Lederlin P, Colin P, Berger F, Salles G. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):467-75.

Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N England Med*. 1991;324(10):667-74.

Franklin J, Pluetschow A, Paus M et al. Second malignancy risk associated with treatment of Hodgkin's lymphoma: meta analysis of the randomized trials. *Ann Oncol*., 2006;17(12):1749-60.

German Hodgkin Study Group. Disponível em: <http://www.ghsg.org>. Acesso em 26 de setembro de 2010).

Gopal AK, Metcalfe TL, Gooley TA, Pagel JM, Petersdorf SH, Bensinger WI, Holmberg L, Maloney DG, Press OW. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation for chemoresistant Hodgkin lymphoma: the Seattle experience. *Cancer*. 2008;113(6):1344-50.

Hahn T, Benekli M, Wong C, Moysich KB, Hyland A, Michalek AM, Alam A, Baer MR, Bambach B, Czuczman MS, Wetzler M, Becker JL, McCarthy PL. A prognostic model for prolonged event-free survival after autologous or allogeneic blood or marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(6):557-66.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-14.

Hodgkin T. On some morbid appearance of absorbent glands and spleen. *Medico-Chirurgical Trans*. 1832;17:68.

Jansen J, Thompson JM, Dugan MJ, Nolan P, Wiemann MC, Birhiray R, Henslee-Downey PJ, Akard LP. Peripheral blood progenitor cell transplantation. *Ther Apher*. 2002;6(1):5-14.

Jerusalem G, Beguin Y, Fassotte MF, Belhocine T, Hustinx R, Rigo P, Fillet G. Early detection of relapse by whole-body positron emission tomography in the follow-up of patients with Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 2003;14(1):123-30.

Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, Rudolph C, Diehl V, Engert A. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):221-30.

Juweid ME. Utility of positron emission tomography (PET) scanning in managing patients with Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;259-65,510-11.

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*. 1958;53:457-81.

Kennedy BJ, Fremgen AM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on Hodgkin's disease for 1985-1989 and 1990-1994. *Cancer*. 1998;83(5):1041-7.

Klimm B, Schnell R, Diehl V, Engert A. Current treatment and immunotherapy of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2005;90(12):1680-92.

Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, Simons G, Laumann R, Fischer R, Hansmann ML. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1994;91(23):10962-6.

Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, Gascoyne RD, Hogge DE, Nantel SH, Shepherd JD, Smith CA, Song KW, Sutherland HJ, Toze CL, Voss NJ, Nevill TJ. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*. 2005;106(4):1473-8.

Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, Gajewski JL, Gale RP, Keating A, Klein JP, Miller CB, Phillips GL, Reece DE, Sobocinski KA, van Besien K, Horowitz MM. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol*. 1999;17(2):534-45.

Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-4.

Longo DL, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, Phares JC, Jaffe ES, Urban WJ, DeVita VT Jr. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):210-8.

Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of the Nomenclature Committee. *Cancer Res*. 1966;26:1311.

Meyer RM, Ambinder RF, Stroobants S. Hodgkin's lymphoma: evolving concepts with implications for practice. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:184-202.

Miranda CMM, Gisela TS, Pasquini CM. "Pesquisa clínica e Bioestatística aplicadas ao transplante de células tronco hematopoiéticas." In: Pasquini R, Ortega ETT, Voltarelli JC. *Transplante de células tronco hematopoiéticas*. São Paulo: Atheneu, 2009.

Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ. Regulatory mechanisms in the stem cell biology. *Cell*. 1997;88(3):287-98.

Multani PS, Grossbard ML. Staging Laparotomy in the Management of Hodgkin's disease: Disease: Is it Still Necessary? *The Oncologist*. 1996;1(1&2):41-55.

Nogová L, Rudiger T, Engert A. Biology, clinical course and management of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:266-72.

Peniket AJ and Linch DC. Hodgkin's disease. In: Barret J, Treleaven J. *The Clinical Practice of Stem Cell Transplantation*. p130-149. Oxford: Isis Medical Media, 1998.

Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, Cordonnier C, Gluckman E, de Witte T, Santini G, Blaise D, Greinix H, Ferrant A, Cornelissen J, Schmitz N, Goldstone AH. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31(8):667-78.

Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabbatini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, Pileri A Jr, Giunti M, Falini B, Bolis GB, Stein H. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J Clin Pathol*. 2002;55(3):162-76.

Pusey WA. Cases of sarcoma and Hodgkin's disease treated by exposures to X-rays - a preliminary report. *J Am Med Assoc*. 1902;XXXVIII(3):166-169.

Rassidakis GZ, Medeiros LJ, Viviani S, Bonfante V, Nadali GP, Vassilakopoulos TP, Mesina O, Herling M, Angelopoulou MK, Giardini R, Chilos M, Kittas C, McLaughlin P, Rodriguez MA, Romaguera J, Bonadonna G, Gianni AM, Pizzolo G, Pangalis GA, Cabanillas F, Sarris AH. CD20 expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of classical Hodgkin's disease: associations with presenting features and clinical outcome. *J Clin Oncol*. 2002;20(5):1278-87.

Rigacci L, Vitolo U, Nassi L, Merli F, Gallamini A, Pregno P, Alvarez I, Salvi F, Sancetta R, Castagnoli A, Versari A, Biggi A, Gregianin M, Pelosi E, Chisesi T, Bosi A, Levis A. Positron emission tomography in the staging of patients with Hodgkin's lymphoma. A prospective multicentric study by the Intergruppo Italiano Linfomi. *Ann Hematol*. 2007;86(12):897-903.

Salvagno L, Sorarù M, Aversa SM, Bianco A, Chiarion Sileni V, Pappagallo GL, Fiorentino MV. Late relapses in Hodgkin's disease: outcome of patients relapsing more than twelve months after primary chemotherapy. *Ann Oncol*. 1993;4(8):657-62.

Santos FM, Pracchia LF, Linardi CGC, Buccheri, V. Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo. *Rev Bras Hematol. Hemoter*. 2008;30(4):266-271.

Savarese DM, Hsieh C, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol*. 1997;15(8):2981-95.

Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.

Schnell R, Dietlein M, Staak JO, Borchmann P, Schomaecker K, Fischer T, Eschner W, Hansen H, Morschhauser F, Schicha H, Diehl V, Raubitschek A, Engert A. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *J Clin Oncol*. 2005;23(21):4669-78.

Siena S, Bregni M, Brando B, Ravagnani F, Bonadonna G, Gianni AM. Circulation of CD34+ hematopoietic stem cells in the peripheral blood of high-dose cyclophosphamide-treated patients: enhancement by intravenous recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood*. 1989;74(6):1905-14.

Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1360-77.

Spitzer G, Dicke KA, Litam J, Verma DS, Zander A, Lanzotti V, Valdivieso M, McCredie KB, Samuels ML. High-dose combination chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in adult solid tumors. *Cancer*. 1980;45(12):3075-85.

Steidl C, Lee T, Shah SP, Farinha P, Han G, Nayar T, Delaney A, Jones SJ, Iqbal J, Weisenburger DD, Bast MA, Rosenwald A, Muller-Hermelink HK, Rimsza LM, Campo E, Delabie J, Braziel RM, Cook JR, Tubbs RR, Jaffe ES, Lenz G, Connors JM, Staudt LM, Chan WC, Gascoyne RD. Tumor-associated macrophages and survival in classic Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2010;362(10):875-85.

Straus DJ, Portlock CS, Qin J, Myers J, Zelenetz AD, Moskowitz C, Noy A, Goy A, Yahalom J. Results of a prospective randomized clinical trial of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine (ABVD) followed by radiation therapy (RT) versus ABVD alone for stages I, II, and IIIA nonbulky Hodgkin disease. *Blood*. 2004;104(12):3483-9.

Sureda A, Arranz R, Iriondo A, Carreras E, Lahuerta JJ, García-Conde J, Jarque I, Caballero MD, Ferrà C, López A, García-Laraña J, Cabrera R, Carrera D, Ruiz-Romero MD, León A, Rifón J, Díaz-Mediavilla J, Mataix R, Morey M, Moraleda JM, Altés A, López-Guillermo A, de la Serna J, Fernández-Rañada JM, Sierra J, Conde E. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1395-404.

Till JE, McCulloch EA. A Direct Measurement of the Radiation Sensitivity of Normal Mouse Bone Marrow Cells. *Radiation Research*. 1961;14:213-222.

Vassalo J, Paes RP, Soares FA, Menezes Y, Aldred V, Ribeiro KCB, Alves AC. Histological classification of 1,025 cases of Hodgkin's lymphoma from the State of São Paulo, Brazil. *Sao Paulo Med J*. 2005;123(3):134-6.

Vassilakopoulos TP, Angelopoulou MK, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Dimopoulou MN, Boutsis DE, Anargyrou K, Kokoris SI, Giannakakis A, Karkantaris C, Kyrtsionis MC, Tsaftaridis P, Rombos J, Variamis E, Korkolopoulou P, Kittas C, Pangalis GA. Hodgkin's lymphoma in first relapse following chemotherapy or combined modality therapy: analysis of outcome and prognostic factors after conventional salvage therapy. *Eur J Haematol*. 2002;68(5):289-98.

Weissman IL. Stem Cell : units of development , units of regeneration and units in evolution. *Cell*. 2000;100(1):157-68.

Wittekind C, Sobin LH, Gospodarowicz MK, *TNM Classification of Malignant Tumours*, 6th Edição. 2002; John Wiley & Sons, INC., Publication.

Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD and Horning SJ. Comparison Between Conventional Salvage Therapy and High-Dose Therapy. With Autografting for Rercurrent or Refractory Hodgking,s Disease. *Blood*, 1997;89(3):814-822.

Yung L, Linch D. Hodgkin´s Lymphoma. *Lancet*. 2003;361(9361):943-51.

Zago MA, Covas,DT. *Células-Tronco a nova fronteira da Medicina*. São Paulo: Atheneu, 2006.

8. ANEXOS

Anexo I
Toxicidade de tratamento quimioterápico
(adaptado Tabela da OMS)

TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hematológica Hemoglobina Leucócitos 1000/mm ³ Granulócitos 1000/mm ³ Plaquetas 1000/mm ³ Hemorragia 1000/mm ³	$\geq 11,0 \geq 4,0 \geq 2,0 \geq$ 100 nenhuma	9,5 - 10,93,0 - 3,91,5 - 1,975 99 a 75 petéquias	8,0 - 9,42,0 - 2,91,0 - 1,450 - 74 a 50 perda leve de sangue	6,5 - 7,91,0 - 1,90,5 - 0,925 - 49 a 25 perda significativa de sangue	$< 6,5$ $< 1,0 < 0,5 <$ < 25 debilidade por perda de sangue
Gastrointestinal Bilirrubina TGO / TGP Fosfatase Alcalina ORAL Náuseas / vômitos Diarréia	$\leq 1,25 \times N \leq 1,25 \times N \leq 1,25 \times N$ nenhuma nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N irritação local/eritema náuseas transitória < 2 dias	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N eritema, estomatite; pode ingerir alimentos sólidos vômitos transitórios tolerável, ≥ 2 dias	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N estomatite; necessidade de dieta líquida vômitos que requerem terapia	$> 10 \times N > 10 \times N > 10 \times N$ impossibilidade de se alimentar vômitos intratáveis desidratação
Renal-Vesical Uréia sérica, Creatinina sérica, Proteinúria, Hematúria	$\leq 1,25 \times N \leq 1,25 \times N$ nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N N1,26 - 2,5 x N1 $+ < 0,3 \text{ g/dl}$ microscópica	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2 - 3 $+ 0,3 - 1,0 \text{ g/dl}$ macroscópica	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 4 $+ > 1,0 \text{ g/dl}$ macroscópica + coágulos	$> 10 \times N > 10 \times N$ síndrome nefrótica uropatia obstrutiva
Pulmonar	nenhuma	Sintomas leves	dispnéia de esforço	dispnéia em repouso	necessidade de repouso absoluto no leito
Cardíaca Ritmo / Função/ Pericardite	Nenhuma Nenhuma Nenhuma	taquicardia sinusal $> 110 \text{ bpm}$ / repouso assintomática, porém com sinais anormais derrame assintomático	EVs unifocais, arritmia atrial disfunção sintomática transitória, terapia desnecessária sintomática, não há necessidade de drenagem	EVs multifocais disfunção sintomática que responde à terapia tamponamento cardíaco, drenagem necessária	Taquicardia ventricular disfunção sintomática refratária à terapia tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia
Neurotoxicidade Estado de consciência Periférica Constipação**	atento nenhuma nenhuma	letargia transitória parestesia e/ou redução dos reflexos dos tendões leve.	sonolência < 50% do tempo que fica acordado parestesia severa e/ou pequena redução motora moderada	sonolência $\geq 50\%$ do tempo que fica acordado parestesia intolerável e/ou perda acentuada da capacidade motora distensão abdominal	Estado de coma paralisia, distensão e vômitos

Anexo II

Protocolos quimioterápicos

DHAP

Agente	Dose	Dias
Dexametasona	40 mg	D1 ao D4
Citarabina	2000mg/m ²	D2
Cisplatina	100mg/m ²	D1

BEAM

BCNU	300mg/m ²	D1
Citarabina	400mg/m ²	D2 ao D5
Etoposide	200mg/m ²	D2 ao D5
Melfalano	140mg/m ²	D6

CVB

BCNU	300mg/m ²	D-7
Etoposide	200mg/m ² /dia	D-6 ao D-3
Ciclofosfamida	60 mg/kg/dia	D-2 ao D -1

CVM

BCNU	300mg/m ²	D-5
Etoposide	200mg/m ²	D-4 ao D-1
Melfalano	140mg/m ²	D-1

BuMel

Bussulfano	16mg/kg	D-5 ao D-2
Melfalano	140mg/m ²	D-1

Anexo III**Índice de Performance de Karnofsky**

100	Nenhuma queixa, ausência de evidência de doença
90	Capaz de ter vida normal, sinais menores de doença
80	Sinais e sintomas da doença com esforço
70	Capaz de cuidar de si mesmo, incapaz para o trabalho ativo
60	Necessita de assistência ocasional, capaz de prover suas necessidades
50	Requer assistência considerável e cuidados médicos frequentes
40	Incapaz,requer cuidados especiais e assistência
30	Muito incapaz,indicada a hospitalização sem risco de morte
20	Muito debilitado,hospitalização e tratamento de apoio
10	Moribundo, processos letais progredindo rapidamente