

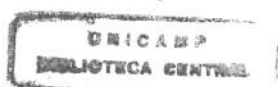
**RENATA BALDISSERA CARDOSO**

***ALTA DOSE DE CICLOFOSFAMIDA SEGUIDA POR  
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA, É  
SEGURA E EFICAZ COMO TERAPIA DE SALVAMENTO EM  
LINFOMAS AGRESSIVOS E NA DOENÇA DE HODGKIN  
QUIMIOSENSÍVEIS***

**CAMPINAS**

**2001**

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



**RENATA BALDISSERA CARDOSO**

**ALTA DOSE DE CICLOFOSFAMIDA SEGUIDA POR  
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA, É  
SEGURA E EFICAZ COMO TERAPIA DE SALVAMENTO EM  
LINFOMAS AGRESSIVOS E NA DOENÇA DE HODGKIN  
QUIMIOSENSÍVEIS**

*Dissertação de Mestrado apresentada à  
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências  
Médicas, da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do Título de Mestre  
em Clínica Médica, área de concentração  
Clínica Médica.*

**Orientador:** Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza

*Prof. Titular de Hematologia*

**CAMPINAS**

**2001**

iii

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

77617002

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

C179a      Cardoso, Renata Baldissera  
Alta dose de ciclofosfamida seguida por transplante autólogo de medula óssea, é segura e eficaz como terapia de salvamento em linfomas agressivos quimiosensíveis / Renata Baldissera Cardoso. Campinas, SP : [s.n.], 2001.

Orientador : Cármino Antonio de Souza  
Tese (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Linfomas. 2. Medula Óssea-Transplante. 3. Quimioterapia. 4. Toxicidade. I. Cármino Antonio de Souza. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

---

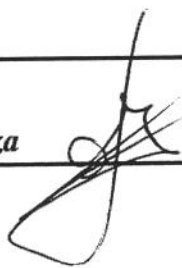
**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

---

**Orientador(a):** *Prof.Dr. Cármino Antonio de Souza*

---

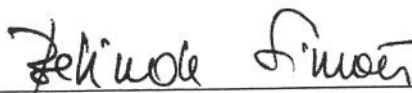


---

**Membros:**

---

Profa.Dra. Belinda Pinto Simões



Profa.Dra. Irene Gyongyver Heidemarie Lorand-Metze



---

**Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica, área de concentração Clínica Médica, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.**

---

**Data: 25/05/01**

---

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



## DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, **Walter e Maria**, por nortearem os meus caminhos; e aos meus irmãos, **Rinaldo, Rogéria, e Ricardo** pela força em todos os momentos.*

*Ao meu marido **Cardoso**, pela tolerância aos constantes momentos de ausência e pelo amor e carinho dedicado em todos os momentos; e ao meu filho **Rafael**, razão da minha existência.*

## **AGRADECIMENTOS**

---

Ao Professor **Cármino Antonio de Souza**, orientador, amigo, grande incentivador da pesquisa clínica, pela ajuda, paciência e confiança em mim depositadas, para elaboração e execução deste projeto de mestrado.

À Professora **Irene Lorand-Metze**, pelo auxílio na correção do trabalho para fins de publicação.

Ao médico **Aranha**, pela ajuda na elaboração deste projeto e execução da análise estatística inicial.

Aos médicos **Afonso C. Vigorito** e **Gislaine B. Oliveira** pelas respostas às minhas dúvidas constantes.

À **Eliana**, pela constante ajuda na complementação da planilha de trabalho e análise estatística final.

À **Arlete**, secretária da Coordenadoria da Hematologia, pela ajuda constante em todas as fases de execução deste projeto.

À **Nicete**, secretária do TMO, pela constante disponibilidade em colaborar.

E a todos àqueles que de uma maneira ou outra contribuíram para a conclusão deste trabalho.

	<b>PÁG.</b>
<b>RESUMO.....</b>	<b>xix</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>23</b>
1.1. Considerações históricas – O transplante de medula óssea como terapia.....	25
1.2. Os linfomas não-Hodgkin.....	26
1.2.1. Considerações terapêuticas.....	26
1.2.2. O papel do transplante autólogo.....	28
1.2.3. Fatores prognósticos.....	29
1.3. Doença de Hodgkin.....	30
1.3.1. Considerações terapêuticas.....	30
1.3.2. Fatores prognósticos.....	33
1.4. Regimes preparativos e coleta de células progenitoras periféricas.....	33
1.5. O papel do transplante alogênico no tratamento dos linfomas.....	35
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>39</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	<b>43</b>
3.1. Casuística e elegibilidade.....	45
3.2. Definição de status de doença.....	45
3.3. Mobilização e coleta de células progenitoras periférica.....	46
3.4. Cuidados de suporte.....	47
3.5. Megaterapia sequencial.....	47
3.6. Análise estatística.....	48

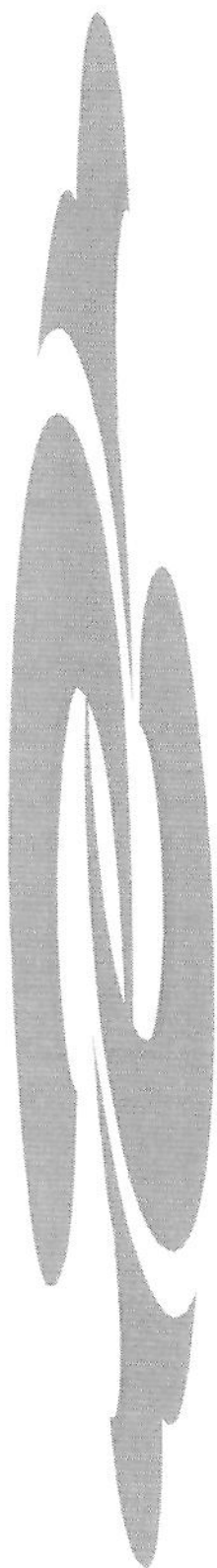
<b>4. RESULTADOS.....</b>	<b>51</b>
4.1. Características dos pacientes.....	53
4.2. Mobilização e coleta de células progenitoras periféricas.....	55
4.3. Autotransplante e toxicidade.....	57
4.4. Resposta e taxas de sobrevida.....	59
4.4.1. O impacto da ciclofosfamida.....	59
<b>5. DISCUSSÃO.....</b>	<b>67</b>
<b>6. CONCLUSÕES.....</b>	<b>77</b>
<b>7. SUMMARY.....</b>	<b>81</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>85</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>105</b>

<b>HDCY</b>	alta dose de ciclofosfámid
<b>DH</b>	Doença de Hodgkin
<b>LNH</b>	Linfoma não-Hodgkin
<b>QT</b>	Quimioterapia
<b>RT</b>	Radioterapia
<b>SLD</b>	Sobrevida livre de doença
<b>SLP</b>	Sobrevida livre de progressão
<b>SG</b>	Sobrevida Global
<b>RC</b>	Remissão completa
<b>RP</b>	Remissão parcial
<b>RR</b>	Recidiva resistente
<b>RS</b>	Recidiva sensível
<b>NR</b>	não-resposta
<b>PD</b>	Progressão de doença
<b>CY</b>	Ciclofosfámid
<b>IPI</b>	<i>International Prognostic Index</i>
<b>DHL</b>	Desidrogenase láctica
<b>G-GSF</b>	fator estimulador de colônia de granulócitos
<b>GM-CSF</b>	fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos
<b>CPP</b>	Células progenitoras periféricas
<b>ATMO</b>	Transplante autólogo de medula óssea
<b>TAD</b>	Terapia de alta dose
<b>QS</b>	quimiossensível
<b>QR</b>	quimiorresistente
<b>VP-16</b>	Etoposide
<b>Dx</b>	Diagnóstico

PÁG.

<b>Tabela 1:</b>	Características dos pacientes à fase de mobilização com ciclofosfamida.....	54
<b>Tabela 2:</b>	Característica dos regimes de mobilização das CPP* com quimioterapia e fator de crescimento hemopoiético para os pacientes analisados.....	56
<b>Tabela 3:</b>	Características da fase de condicionamento e autotransplante.....	58
<b>Tabela 4:</b>	Distribuição do <i>status</i> de doença em todas as fases do tratamento, mobilização com ciclofosfamida e após o transplante autólogo com CPP. Resultados de obtenção de remissão completa entre sensíveis e não sensíveis à quimioterapia.....	59

	<b>PÁG.</b>
<b>Figura 1:</b> Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de sobrevida global, em 35 pacientes analisados. Os pontos na curva significam os pacientes censurados (vivos) e as quedas, os óbitos.....	60
<b>Figura 2:</b> Taxas de sobrevida global, para os pacientes portadores de LNH e DH, pelo método de Kaplan-Meier e log-rank test.....	61
<b>Figura 3:</b> Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de sobrevida livre de doença, para 27 pacientes que adquiriram remissão completa....	62
<b>Figura 4:</b> Taxas de sobrevida livre de doença + log-rank test, para os 35 pacientes do estudo, comparando-se DH e LNH.....	62
<b>Figura 5:</b> Curva de Kaplan-Meier demonstrando a taxa de sobrevida livre de progressão, para os 35 pacientes do estudo. entre os dois grupos (DH e LNH).....	63
<b>Figura 6:</b> Taxa de sobrevida livre de progressão, curva acturial de Kaplan-Meier + log-rank test, comparando as taxas entre os portadores de DH e LNH.....	63
<b>Figura 7:</b> Taxas de sobrevida global, à ciclofosfamida, entre os pacientes sensíveis e resistentes à quimioterapia de salvamento convencional.....	64
<b>Figura 8:</b> Taxas de sobrevida global, ao autotransplante, entre os pacientes sensíveis e resistentes à CY.....	65



## ***RESUMO***



Uma grande proporção dos pacientes com Doença de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin, recidivarão ou não atingirão remissão completa com quimioterapia inicial. O manuseio destes pacientes é usualmente desapontador e a taxa de sobrevida a longo prazo, é inferior a 10%. Resultados de várias séries têm demonstrado que, terapia de alta dose seguida por transplante autólogo de medula óssea ou células progenitoras periféricas, pode conseguir melhores taxas de sobrevida livre de doença, a longo prazo, em uma proporção substancial de pacientes. Alta dose de CY, seguida por fatores de crescimento hematopoiéticos, é o regime mais amplamente utilizado para mobilização e coleta de células progenitoras periféricas. O principal objetivo deste estudo prospectivo, foi demonstrar o papel da alta dose de ciclofosfamida em reduzir o crescimento tumoral e promover eficiente mobilização de células CD34+. Além disso, determinar a efetividade da alta dose de CY + VP-16 (+/-MTX na DH), seguida por autotransplante, como terapia de salvamento em pacientes portadores de doença recidivada ou persistente. À partir de 1997 a 2000, 35 pacientes com mediana de idade de 33 anos, portadores de LNH (60%) ou DH (40%) recidivados ou refratários, submeteram-se à tratamento com terapia de escalonamento de dose (CY+ VP-16+/- MTX), seguido por transplante autólogo de células progenitoras periféricas. De acordo com a intenção de tratar, 35 pacientes, foram evoluídos. A mediana global de seguimento foi de 574 dias. 33 pacientes (94.2%) foram submetidos à megaterapia seqüencial e autotransplante com CPP. Estes, receberam uma mediana de  $6.42 \times 10^8$ /kg de células CD34<sup>+</sup>. Os pacientes quimiossensíveis (n=25) e quimiorresistentes (n=10), apresentaram taxas de sobrevida global de 96% e 15%, respectivamente ( $P=0.0005$ ), à ciclofosfamida. As taxas de SG, ao autotransplante, foram de 92% para os pacientes quimiossensíveis, e 0%, para os pacientes quimiorresistentes ( $P=0.0005$ ). Mortalidade relacionada à ciclofosfamida foi de 6.5%. A mortalidade relacionada ao autotransplante foi de 6.0%.

Os resultados são semelhantes e comparam-se favoravelmente à literatura. Alta dose de CY, seguida por megaterapia seqüencial e autotransplante, mostrou ser efetiva e segura, como terapêutica de salvamento em pacientes portadores de LNH a DH, agressivos, com aceitável mortalidade relacionada ao procedimento.



## ***1. INTRODUÇÃO***

## 1.1. CONSIDERAÇÕES HISTÓRICAS - O TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA COMO TERAPIA

Em meados de 1930, ocorreu a primeira tentativa de transplante alogênico de medula óssea, em um paciente portador de aplasia (OSGOOD *et al*, 1939). Na ausência de conhecimento sobre antígenos humanos relacionados ao transplante e células progenitoras hematopoéticas, essas tentativas foram condenadas ao fracasso. Entretanto, com a persistência de investigadores clínicos, e com o advento de novos conhecimentos sobre o sistema imune e hematopoético, o primeiro transplante alogênico de medula óssea foi realizado com sucesso no final da década de 60 (THOMAS & STORB, 1970).

No início dos anos 70, investigadores do grupo de Seattle, resolveram muitas das dificuldades técnicas com o procedimento (THOMAS *et al*, 1975). No início dos anos 80, o transplante alogênico de medula óssea tornou-se terapia aceita para uma série de malignidades hematopoéticas.

As primeiras tentativas de transplante autólogo de medula óssea, foram relatadas em 1950 (KURNICK *et al*, 1958). Entretanto, a falta de conhecimento sobre o número necessário de células progenitoras hematopoéticas para o transplante, a falta de habilidade em identificá-las, e a falta de conhecimento sobre criopreservação, arruinaram essas tentativas. No final da década de 70, ocorreu o primeiro relato de sucesso com o uso de terapia de alta dose e transplante autólogo de medula óssea, para curar pacientes com linfoma (APPELBAUM *et al*, 1978). No início da década de 80, muitos dos detalhes técnicos relacionados ao procedimento foram resolvidos, e o uso deste tratamento tornou-se aceito para portadores de linfomas progressivos, no final desta mesma década. Durante a década de 80, dois outros importantes avanços ocorreram. O primeiro foi o reconhecimento que o progenitor hematopoético circulava no sangue periférico e poderia ser concentrado para o transplante, após repetidas aféreses (KORBLING *et al*, 1986; KESSINGER *et al*, 1986). Também, o reconhecimento que os fatores de crescimento hematopoéticos aumentavam a eficiência da coleta dos precursores circulantes e aceleravam a recuperação hematopoética seguindo-se ao transplante (KESSINGER *et al*, 1986). Essas observações, somadas às melhorias técnicas dos cuidados de suporte, tornaram o transplante autólogo um procedimento muito seguro e com taxas de mortalidade muito baixas. Estas, caíram de 30% na década de 80, para 1-2% na década de 90 (BENNETT *et al*, 1995).

## 1.2. CONSIDERAÇÕES TERAPÊUTICAS

### 1.2.1. Linfoma não-Hodgkin

Os Linfomas têm sido conhecidos como uma das malignidades mais sensíveis à quimioterapia (ARMITAGE JO, 1997). São frequentemente subdivididos em Doença de Hodgkin (DH) e Linfoma não-Hodgkin (LNH), e representam um dos mais curáveis câncer(s) que apresentam-se como tumores sólidos (ARMITAGE JO, 2000). Os linfomas são malignidades clonais heterogêneas, que têm sido classificados de diferentes formas; novas técnicas laboratoriais têm sido desenvolvidas, correlação com dados clínicos tem sido considerada, e novas entidades clinicopatológicas têm sido descritas (HARRIS *et al*, 1994; 1999). Na classificação REAL, cada doença é definida como uma entidade distinta baseada na integração da morfologia, dos aspectos imunofenotípicos e genéticos, do comportamento clínico e da célula normal que deu origem à neoplasia.

Os pacientes com doença localizada, estágio I e II (segundo *Ann Arbor*), são muitas vezes curados com quimioterapia em doses convencionais e irradiação (MILLER *et al*, 1998), e àqueles com doença avançada têm resultados menos favoráveis (JOHNSTON & HORNING, 1999). Pacientes com doença localizada podem obter 75% de sobrevida livre de doença (SLD), em 5 anos, com quimioterapia (QTX) ou quimioterapia + radioterapia (RTX). Pacientes com doença avançada (estádio III e IV), a taxa de remissão completa (RC) é aproximadamente de 50%, dos quais apenas 2/3 dos pacientes, permanecerão livres de doença (SCHMITZ N, 2000). Estes pacientes, diagnosticados com estágio avançado de doença têm uma taxa de SLD, a longo prazo, estimada em 40 a 50%, com poliquimioterapia (LAPORT & WILLIAMS, 1998). A Tabela abaixo, apresenta os resultados de quimioterapia tradicional, no tratamento de doença de Hodgkin, linfoma difuso de grandes células e linfoma folicular (ARMITAGE, 1997).

**Tabela.** Taxas de curabilidade dos linfomas disseminados

	<b>Doença de Hodgkin</b>	<b>Linfoma difuso de grandes células</b>	<b>Linfoma folicular</b>
50 – 80%	30 – 40%	?	
10 – 30%	5 – 10%	0%	
Sobrevida após recidiva	Anos	Meses	Anos

Regimes contendo antraciclínicos, especificamente CHOP (ciclofosfamida (CY), doxorubicina, vincristina, e prednisona), têm sido a principal terapia para linfomas agressivos desde 1970 (FISHER *et al*, 1993). Aproximadamente 70% a 80% dos pacientes, responderão ao CHOP, mas muitos recidivarão de suas doenças. A taxa de cura a longo prazo com CHOP é somente da ordem de 35% (MILLS *et al*, 1995), e não há evidências que regimes de segunda ou terceira geração, são superiores na eficácia (SAVARESE, 1997).

FISCHER *et al*, em 1993, publicou os resultados de um estudo prospectivo, randomizado, comparando CHOP, m-BACOD, Promace-Cytabom e MACOP-B: não houve diferença nas taxas de resposta e sobrevida, entre o CHOP e os outros tratamentos, embora o protocolo CHOP tenha sido de menor custo e menos tóxico. GORDON *et al* (1992), SERTOLI *et al* (1994) e COOPER *et al*, também não conseguiram demonstrar que regimes como m-BACOD, MACOP-B, e ProMACE-MOPP, têm melhores resultados que CHOP, no tratamento de linfomas de graus intermediário e alto.

É geralmente aceito que, pacientes com linfomas de grau intermediário e alto grau, que tenham uma recaída após terapia inicial, têm um prognóstico reservado e a quimioterapia adicional, raramente induz a segunda remissão de longa duração (ROSEMBERG AS, 1987). Recidivas de linfoma, ocorrerão em cerca de 40% dos casos, após terapia de indução, e doença refratária será vista em 10 a 20% dos pacientes ao diagnóstico. Terapia de salvamento com quimioterapia incluindo agentes citostáticos, geralmente não utilizados como terapia de primeira linha, foram introduzidos como tentativa de resgatar esses pacientes (GISSELBRECHT, 1996).

Terapêutica de salvamento com regimes quimioterápicos como DHAP, dexametasona, citarabina, cisplatina (VELASQUEZ,1988); ESHAP etoposide, metilprednisolona, citarabina, cisplatina (VELASQUEZ,1994); IMVP-16, mesna, ifosfamida, metrotexate, etoposide (CABANILLAS, 1992); conferem taxas de remissão completa que variam de 10 a 37%, porém com sobrevida em dois anos, em torno de 25%. De fato, uma revisão de aproximadamente 700 pacientes jovens com linfoma difuso de grandes células avançado, tratados com quimioterapia de resgate em 29 diferentes “trials”, mostrou taxas de sobrevida livre de doença, em 2 anos, inferiores a 5% (SURBONE *et al*, 1991).

PHILIP *et al*, em 1987, comentaram que experiência adquirida com Linfoma de Burkitt, mostrava que estes linfomas ainda poderiam ser sensíveis à quimioterapia com doses intensificadas, após falência com terapêutica com doses convencionais. A combinação de quimioterapia de altas doses e resgate com transplante autólogo de medula óssea, foi considerado promissor. Este estudo multiinstitucional, incluiu 100 pacientes portadores de linfomas primariamente refratários, com recidiva sensível, ou recidiva resistente. A taxa de sobrevida livre de doença foi 0% no grupo primariamente refratário, 14% no grupo com recidiva resistente, e 36% no grupo com recidiva sensível. Estas diferenças foram estatisticamente significantes.

### **1.2.2. O papel do transplante autólogo**

O objetivo da terapia de alta dose com suporte de transplante autólogo de medula óssea ou células progenitoras periféricas, é suplantar a resistência da célula tumoral, através de drogas citotóxicas em doses mieloablativas (SAVARESE, 1997). Inúmeros estudos clínicos em linfomas agressivos recidivados ou refratários, têm sido realizados, utilizando-se quimioterapia em altas doses e resgate com transplante autólogo de medula óssea ou células-tronco periféricas. Estes estudos, demonstram benefícios em pacientes com doença ainda quimiossensível, previamente ao transplante. A maioria dos estudos utilizou protocolo BEAM, como condicionamento e infusão de CPP como resgate. As taxas de sobrevida global, em 2 a 5 anos, variaram de 60% a 30%. Sobrevida livre de doença



variou de 51% a 27% e sobrevida livre de eventos de 48% a 26% (TAKVORIAN, 1987; BOSLY, 1992; RAPOPORT, 1993; HARIG, 1998; ADLER-REICHEL, 1998; ENGERT, 1998; STEIN, 2000; WEAVER, 1997; KLEINER, 1997; BOLWELL, 1997; PRINCE, 1996; MAJOLINO, 1997; MILLS, 1995; STIFF, 1998; SANTINI, 1999). Estes estudos apresentaram taxas de mortalidade relacionada ao procedimento, variando de 2.5% a 15% e ainda permanecem altas as taxas de recidiva pós-transplante, 35% a 57%. Alguns estudos controlados, prospectivos e randomizados compararam os resultados de ATMO e quimioterapia convencional como terapêutica de salvamento em respondedores “lentos”, sem diferenças significantes em termos de taxas de sobrevida (VERDONCK *et al*, 1995; MARTELLI *et al*, 1996).

PHILIP *et al*, em 1995, demonstraram, convincentemente, a superioridade da abordagem com ATMO em comparação com protocolo DHAP, para pacientes ainda quimiossensíveis, como terapia de salvamento. Os autores demonstraram taxas de sobrevida de 53% para ATMO e 32%, para salvamento com DHAP ( $P=0.038$ ).

### 1.2.3. Fatores prognósticos

Inúmeros fatores prognósticos têm sido identificados, e de diversas formas associados ao resultado final dos tratamentos utilizados em linfomas. Em 1993, foi proposto pelo International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project, um sistema de índice prognóstico internacional (IPI). Foram estudadas as características clínicas de 3273 pacientes, com linfoma difuso misto, de grandes células, e imunoblástico tratados com regimes contendo doxorubicina. Os fatores de risco considerados independentes e ajustados pela idade foram: desidrogenase láctica (DHL), “Performance Status” (segundo WHO) e estadiamento, III e IV, segundo “Ann Arbor” (SHIPP *et al*, 1993). Este sistema de classificação é extremamente útil para indicação da terapêutica mais eficaz, dependendo do risco atribuído à doença. O IPI separa os pacientes ao diagnóstico, em quatro grupos de risco: baixo, baixo-intermediário, intermediário-alto, e alto, com taxas de sobrevida global projetadas, em 5 anos, de 73%, 51%, 43% e 26%, respectivamente, independente da idade. Para pacientes com idade inferior a 60 anos, taxas de sobrevida de

83%, 69%, 46%, e 32%, respectivamente. Em pacientes acima de 60 anos, as taxas de sobrevida global, foram 56%, 44%, 37%, e 21%.

O aumento da experiência com o transplante autólogo para o tratamento dos linfomas não Hodgkin, tem identificado fatores prognósticos que são preditivos para o resultado desta modalidade terapêutica. Estes fatores são úteis em determinar a situabilidade para o transplante, bem como a seleção dos pacientes que mais se beneficiarão do procedimento (NADEMANEE, 1997).

A sensibilidade à quimioterapia, prévia ao transplante, é a mais importante variável relacionada ao resultado do transplante, em pacientes portadores de linfomas agressivos refratários ou recidivados. Em 1987, este importante conceito foi demonstrado em um dos primeiros estudos sobre transplante autólogo de medula óssea em linfomas não-Hodgkin, por PHILIP *et al.* Pacientes com recidiva sensível tiveram, significativamente, maiores taxas de sobrevida que aqueles com recidiva resistente (sobrevida livre de doença em 3 anos, 36% vs. 14%;  $P<0.003$ ). A obtenção de remissão completa com quimioterapia inicial, foi o principal fator para o resultado após o transplante (sobrevida livre de doença em 3 anos, 30% vs. 0%;  $P<0.001$ ).

Outro fator prognóstico importante para o resultado do transplante autólogo, relaciona-se à extensão do tratamento prévio (BIERMAN & ARMITAGE, 1998). Em 1993, VOSE *et al.*, demonstraram que pacientes recebendo mais que três esquemas quimioterápicos, previamente ao transplante, tinham piores resultados, em termos de resposta global e taxas de sobrevida. Outros fatores prognósticos adversos incluem altos níveis de DHL, número de sítios extra-nodais e presença de grandes massas (*bulky*) tumorais (RAPOPORT *et al.*, 1993).

### **1.3. DOENÇA DE HODGKIN**

#### **1.3.1. Considerações terapêuticas**

O uso de moderna quimioterapia ou radioterapia convencionais tem transformado o prognóstico da doença de Hodgkin (DH); 80% dos pacientes com doença em estágio precoce e 60% dos pacientes com doença avançada, podem ser curados



(LAURENCE & GOLDSTONE, 1999). Protocolos de quimioterapia combinada, usados para tratar pacientes com doença avançada, incluem MOPP (mechloretoxina, vincristina, procarbazona e prednisona), ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), ou regimes híbridos como uma composição de MOPP e ABVD (LINCH, 1999).

Pacientes com estadió avançado de doença, em torno de 30 a 40%, falharão à terapia de indução ou recidivarão após quimioterapia (SWEETENHAM *et al*, 1997). Em torno de 10 a 40% dos pacientes que adquirem remissão completa, recairão após terapia inicial (BRICE *et al*, 1997).

O tratamento convencional para doença de Hodgkin recorrente, a qual pode ser primariamente refratária ou recidivada, consiste geralmente de combinação quimioterápica, sem resistência cruzada com o protocolo de indução inicial, e radioterapia em massas residuais (BOLWELL *et al*, 1997). Os resultados desta terapia de segunda linha, tem sido desapontadores, principalmente nos paciente que falham à indução e aqueles com períodos breves de remissão (YUEN *et al*, 1997; HORNING *et al*, 1997). O sucesso da terapia de salvamento depende de um número de fatores incluindo: apresentação ou recidiva com doença agressiva (estádio 4 +/- sintomas B); o tempo da recaída; o tipo, a natureza e o tempo de tratamento prévio (LAURENCE & GOLDSTONE, 1999). A eficácia da terapêutica de segunda linha, está diretamente relacionada à duração da resposta inicial (HORNING *et al*, 1997).

Em pacientes com recidiva após um ano, seguindo-se à aquisição de remissão completa com radioterapia local, remissão foi novamente alcançada com combinação quimioterápica em 90% dos casos, e mais de 70%, estão livres de doença, a longo prazo. Em contraste, pacientes que recidivam dentro do período de uma ano após MOPP, tem somente 20% de chances de sobrevida em cinco anos (LONGO D.L., 1990).

BONFANTE *et al*, estudaram 115 pacientes que tinham recidivado após quimioterapia (MOPP alternando com ABVD); um terço recebeu radioterapia local adicional, para áreas com grande massa. Essa terapia, com protocolos de salvamento convencionais, apresentou taxas de sobrevida, em oito anos, de 54% e 28% para pacientes

com recaída após ou dentro de um ano, respectivamente, e somente 8% destes, foram tratados devido à doença primariamente resistente.

Terapia de salvamento com programas de terapia mieloablativa de alta dose, seguidos por resgate com transplante autólogo de medula óssea, pode induzir RC em 50% dos pacientes e sobrevida livre de doença prolongada nos respondedores (AISEMBERG AC, 1999). Estudos em DH refratária ou recidivada, com transplante autólogo de medula óssea, têm demonstrado taxas de sobrevida global variando de 38% a 70% e taxas de mortalidade relacionada ao procedimento, variando de 6% a 18% (BRICE *et al*, 1997; SWEETENHAM *et al*, 1997; YUEN *et al*, 1997; HORNING *et al*, 1997; ANDRÉ *et al*, 1999; PERRY *et al*, 1999; FERNANDEZ-JIMENEZ, *et al*, 1999; SWEETENHAM *et al*, 1999; ANSELMO *et al*, 2000; SUBIRA *et al*, 2000)

Apenas dois estudos compararam, prospectivamente e randomicamente, regimes de salvamento em doses *standard* com terapia de alta dose usando as drogas BCNU, etoposide, citarabina, e melphalan (BEAM), para pacientes portadores de DH refratária ou recidivada. No primeiro estudo realizado por LINCH *et al*, em 1993, pacientes refratários ou recidivados eram randomizados para receber protocolo BEAM seguido por transplante autólogo de medula óssea ou três cursos das mesmas drogas em doses reduzidas (mini-BEAM) que não requer suporte com célula-tronco hematopoiética. Houve uma vantagem altamente significativa em termos de sobrevida livre de eventos, em três anos, para o braço do transplante ( $P=0.025$ ). Entretanto não houve diferença, estatisticamente significativa, em relação à sobrevida global, entre os dois braços terapêuticos.

O segundo estudo foi publicado na forma de resumo pelo *German Hodgkin's Disease Study Group e Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*, em 1999 (Shmitz *et al*). Pacientes menores que 60 anos, eram estratificados pelo status da recidiva e randomizados para receber 4 cursos de DexaBEAM (dexametazona e uma variação do mini-BEAM) versus 2 cursos de DexaBEAM seguido por BEAM e resgate com células progenitoras hematopoiéticas. Foram randomizados 161 pacientes, dos quais 123 realizaram todos os quatro cursos de DexaBEAM ou a terapia de alta dose seguida por transplante. A análise, segundo “a intenção de tratar”, com uma mediana de seguimento de 34 meses, demonstrou menor tempo de falência de tratamento

nos pacientes quimiossensíveis ( $P= 0.02$ ), bem como nos subgrupos de recaída precoce ou primeira recaída tardia ( $P= 0.04$ ), com terapia de alta dose e transplante. As taxas de sobrevida global não foram estatisticamente diferentes. Este fato, muito provavelmente, secundário ao seguimento limitado do estudo.

### **1.3.2. Fatores prognósticos**

Os principais fatores prognósticos em pacientes portadores de DH refratária ou recidivada, influenciando o resultado da terapêutica com transplante de células hematopoiéticas, são tempo da recidiva, maior ou menor que um ano (HORNING *et al*, 1997), *status* de doença à terapia de alta dose (MAJOLINO *et al*, 1997), quimiossensibilidade (YUEN *et al*, 1997), presença de doença “bulk” à recidiva (RAPOPORT *et al*, 1993) e recidiva extranodal (BRICE *et al*, 1997; HORNING *et al*, 1997; JOHNSTON & HORNING, 2000).

## **1.4. REGIMES PREPARATIVOS E COLETA DE STEM CELL PERIFÉRICA**

Protocolos com alta dose de quimioterapia/radioterapia com suporte de célula progenitora periférica, têm sido utilizados para tratar uma série de doenças neoplásicas (BLUME & THOMAS, 1999). A descoberta que a célula progenitora circulava (KORBLING *et al*, 1986) e que quimioterapia e fator de crescimento hematopoético, como G-CSF ou GM-CSF, sozinhos ou em combinação com drogas citotóxicas, aumentavam consideravelmente o número de células progenitoras periféricas (CPP) circulantes (KESSINGER *et al*, 1986), fez o transplante de CPP mobilizadas, inicialmente utilizado em pacientes não elegíveis para coleta de medula óssea, devido à contraindicação de anestesia geral, fibrose medular extensa, ou envolvimento tumoral (MAJOLINO, 1997), tornar-se amplamente utilizado como alternativa ao transplante autólogo de medula óssea.

A utilização de alta dose de ciclofosfamida (CY), apresentou uma coleta doze vezes maior do que em coletas não mobilizadas. Este fato introduziu o conceito de que quimioterapia mielotóxica poderia promover uma coleta de células progenitoras periféricas mais eficiente (GIANNI *et al*, 1992). A CY em particular, é um fármaco de amplo espectro, com a melhor capacidade mobilizante e um dos mais utilizados em regimes de mobilização. Doses entre 4 e 7g/m<sup>2</sup> são as de maior capacidade mobilizante e na obtenção de melhores respostas objetivas (SANTINI *et al*, 1999). WATTS *et al* (1997), demonstraram eficiente mobilização com dose de CY de até 1.5g/m<sup>2</sup>. A administração de quimioterapia seguida por fator de crescimento hematopoético, resulta em um efeito sinérgico com aumento da mobilização das células progenitoras hematopoéticas, para o sangue periférico (CARACCILO *et al*, 1993).

A racionalidade deste procedimento está em promover a redução da massa tumoral, obtida com o escalonamento de doses; e uma coleta eficiente, obtida pela associação com o fator de crescimento hematopoético (SIENA *et al*, 1994). Atualmente, os esquemas mais amplamente utilizados são compostos de CY 4 ou 7g/m<sup>2</sup>, seguida por fator de crescimento hematopoético recombinantes, estes, geralmente iniciados no dia seguinte à administração do citostático (SANTINI *et al*, 1999).

SCHIMTZ, em 1996, no primeiro estudo prospectivo controlado randomizado, comparou os resultados com transplante autólogo utilizando medula óssea ou células-tronco periféricas mobilizadas com fator de crescimento hematopoético, em pacientes com linfomas, tratados com alta-dose de quimioterapia. Neste estudo, encontrou significativamente, redução no número de transfusão de plaquetas, redução no tempo para recuperação do número de plaquetas e neutrófilos, além de menor tempo de internação com o uso de células tronco mobilizadas, como fonte de células para o transplante autólogo.

A recuperação hematopoética seguindo-se ao transplante autólogo com CPP é dependente do número de células infundidas e é adversamente afetada por radioterapia e número de linhas quimioterápicas prévias (WATTS, 1997).

Outros estudos, confirmaram os achados de vantagens na recuperação hematopoética, com o transplante autólogo com CPP, porém estes, falharam em encontrar alguma superioridade em termos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão a longo prazo (HARTMANN, 1997; MAJOLINO, 1997; VELA-OJEDA, 2000). Talvez, isto seja explicado pelo fato de que ambos os enxertos são frequentemente contaminados com células do clone maligno (KANTETI, 1999).

### 1.5. O PAPEL DO TRANSPLANTE ALOGÊNICO

Inicialmente desenvolvido para o tratamento das leucemias, o transplante alogênico tem sua eficácia à partir do escalonamento de dose, efeito enxerto-versus-malignidade das células imunocompetentes do doador e, possivelmente, do fato que o enxerto é “livre” de tumor (GOLDMAN, 1998)

Evidências sugerem a existência de um efeito enxerto-versus-linfoma após transplante hematopoético alogênico (CHOPRA, 1992; BESIEN, 1997; DANN, 1997), mesmo naqueles pacientes usando esquemas não mieloablativos no condicionamento (KHOURI, 1998; NAGLER, 2000). Isto explicaria as taxas de recidiva menores com este tipo de procedimento. Nestes estudos, as taxas de mortalidade precoce relacionada ao procedimento variaram de 20% a 43%. Em 1992, CHOPRA, estudou os dados de 938 pacientes com LNH que realizaram transplante autólogo de medula óssea e 122 pacientes que realizaram transplante alogênico, reportados ao “EBMT Lymphoma Registry”. Este estudo mostrou SLP de 46% para transplante autólogo e 49% para transplante alogênico (NS). Taxas de recidiva de 38% para autólogo e 23% para alogênico (NS). A presença de GVHD crônico foi, significativamente, associada a menores taxas de recidiva e progressão para linfoma linfoblástico. As taxas de mortalidade relacionada ao procedimento foi de 1.2% para transplante autólogo e 20.5%, para alogênico.

RATANATHERATHORN *et al*, em 1994, compararam prospectivamente, pacientes com linfomas agressivos refratários ou recidivados recebendo transplante autólogo e alogênico de medula óssea. Neste estudo, metade dos pacientes tinham linfoma

de grau intermediário. Em 2 anos, a sobrevida livre de progressão foi melhor para os pacientes recebendo transplante alogênico (47% versus 24%). Esta diferença não foi estatisticamente significativa, talvez pelo pequeno número da amostra. Entretanto, a probabilidade de progressão de doença, foi significativamente maior no grupo autólogo (69%) do que no grupo alogênico (20%;  $P=0.001$ ).

MENDOZA, 1995, em um estudo com 23 pacientes, portadores de linfomas agressivos recidivados ou refratários, relatou taxa de sobrevida global de 29%, em 34 meses. A taxa de mortalidade precoce relacionada ao procedimento foi de 21.7%. Neste estudo, foi significativamente melhor para o resultado, a presença de doença quimiossensível, previamente ao transplante.

Em relato do European Bone Marrow Transplantation, 1997, taxas de recidiva foram menores com o transplante alogênico, do que com transplante autólogo, mas não houve diferenças em termos de sobrevida global, em decorrência da maior taxa de mortalidade relacionada ao procedimento, associada ao transplante alogênico (TARELLA *et al*, 1997). A taxa de mortalidade relacionada ao procedimento de 41%, foi relatada em estudo realizado em 36 pacientes, portadores de linfomas agressivos, passando por transplante alogênico de medula óssea, em 1997, relatado por DANN *et al*. A principal causa de morte esteve relacionada à infecções fúngicas, oportunistas.

Em Doença de Hodgkin refratária ou recidivada, em 1993, ANDERSEN *et al*, em experiência de Seattle com 127 pacientes, demonstraram que o resultado do transplante é melhorado se realizado precocemente após recidiva, quando há menores massas tumorais, quando a sensibilidade à quimioterapia é grande. Este estudo também concluiu que os resultados com transplante com doador idêntico, resulta em menores taxas de recidiva, e apesar das maiores taxas de mortalidade relacionada ao procedimento, poderia ser indicado em casos muito particulares. MILPIED *et al*, em 1996, demonstrou não haver benefícios do transplante alogênico em relação à sobrevida livre de progressão. Apresentou sobrevida global de 30% em 5 anos, comparada com 64% para transplante autólogo. Esta diferença, estritamente relacionada às altas taxas de MRP de 65% do transplante alogênico e 12% do transplante autólogo ( $P=0.005$ ).



A aplicabilidade do transplante alogênico de medula óssea na tentativa de resgatar pacientes com linfomas agressivos refratários e ou recidivados, teria a vantagem de não promover a reinfusão de células tumorais e um potencial efeito enxerto-versus-linfoma, ambos responsáveis pelos menores índices de recidiva. Entretanto, o procedimento tem altas taxas de mortalidade precoce relacionada ao procedimento. Este fator, associado à falta de disponibilidade de doadores compatíveis, na grande maioria dos casos, faz com o transplante alogênico, neste grupo de pacientes, se restrinja a casos muito específicos (BIERMAN, P.J., 1999); principalmente para pacientes jovens, com alto risco para recidivas, como linfoma linfoblástico (VAN BESIEN, 1997).

Evidências recentes têm demonstrado a importância dos linfócitos alogênicos do doador (mini-transplantes), contra uma variedade de neoplasias hematológicas, usados com regimes condicionantes não-mieloablativos e portanto, menos tóxicos (CHAMPLIN *et al*, 2000). Os regimes de imunoterapia não-mieloablativos promoveriam o efeito enxerto-versus-malignidade (linfoma), diminuindo drasticamente as taxas de recidiva dos linfomas pós-transplante (SLAVIN & NAGLER, 1998; BIERMAN, 1999). Estes, apresentam taxas de mortalidade relacionada ao procedimento menores, podendo assim, serem aplicados a um maior número de pacientes, que são inelegíveis, por qualquer razão, para regimes de condicionamento convencionais (GRIGG *et al*, 1999).

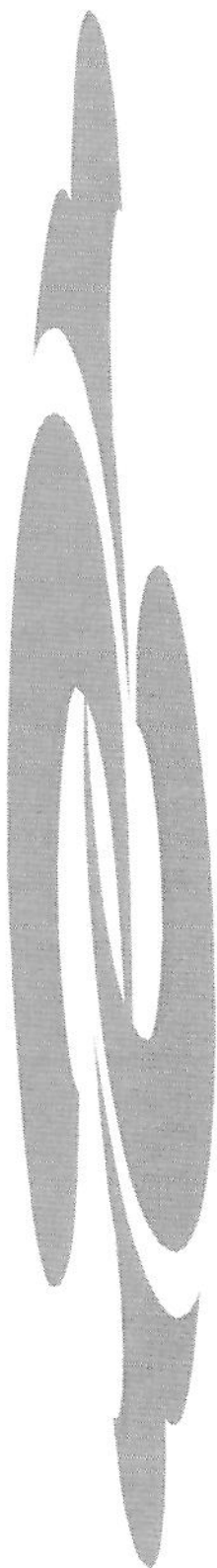
Em acordo com estudos prévios aqui relatados, propusemos a realização deste estudo, como forma de comprovar a atividade de alta dose de ciclofosfamida e da sequência terapêutica com dose escalonada e resgate com transplante autólogo de células progenitoras periféricas, como terapia de salvamento, nesta categoria de pacientes.



## ***2. OBJETIVOS***



- Analisar a capacidade potencial de alta dose de ciclofosfamida em reduzir o crescimento tumoral e obter remissão completa.
- Analisar a capacidade da ciclofosfamida, como agente mobilizante de células CD34+.
- Demonstrar a efetividade e segurança da seqüência terapêutica, com de alta dose de ciclofosfamida + VP-16 (e MTX em DH), seguida por transplante autólogo de células progenitoras periféricas, na obtenção de sobrevida livre de doença estável, como terapia de salvamento em pacientes portadores de Linfomas não-Hodgkin e doença de Hodgkin.



### ***3. CASUÍSTICA E MÉTODOS***

### 3.1. ELEGIBILIDADE

Foram analisados os dados de pacientes portadores de Linfoma não-Hodgkin (LNH) e Doença de Hodgkin (DH) que receberam alta dose de ciclofosfamida (CY), seguida de autotransplante de células progenitoras periféricas (CPP), como terapia de salvamento para doença persistente ou recidivada, referentes ao período de julho de 1997 a 15 de setembro de 2000. Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Idade: limite entre 15 e 65 anos, ao diagnóstico
- Diagnóstico: pacientes portadores de LNH de grau intermediário e alto grau de malignidade, excetuando-se linfoma linfoblástico e linfoma de Burkitt, segundo o sistema de classificação *Working Formulation* (Cancer, 1992), e pacientes portadores de DH que não obtiveram remissão completa. Também foram incluídos pacientes portadores de LNH e DH, com recidiva sensível ou resistente à quimioterapia. E àqueles primariamente refratários à quimioterapia com múltiplos agentes. No caso de DH, tempo de recidiva < 1 ano e 6 meses.
- Presença de função cardíaca, pulmonar e hepática normais.
- Sorologias negativas para HIV, HTLV<sub>III</sub>, hepatites virais B e C.

### 3.2. DEFINIÇÃO DE STATUS DE DOENÇA

Todos os pacientes realizaram reestadiamento completo da doença previamente à utilização de alta dose de ciclofosfamida e ao transplante autólogo de células tronco hematopoéticas. Foram realizados ultrassom e/ou tomografia abdominal, Rx de tórax, dosagens de DHL e biópsia de medula óssea. Cintilografia com gálio foi realizada nos casos duvidosos.

#### Definições:

- Remissão Parcial (RP): pacientes que apresentaram diminuição na massa tumoral, maior que 50%, após tratamento convencional com poliquimioterapia.
- Não Responsivos (NR) ou Progressão de Doença (PD): àqueles que apresentaram diminuição menor que 50%, ou aumento progressivo da massa tumoral.
- Recidiva Sensível (RS): pacientes que recidivaram após aquisição de Remissão Completa (RC), que mostraram uma resposta parcial à quimioterapia convencional.
- Recidiva Resistente (RR): pacientes que recidivaram após adquirir RC, porém com resposta menor que 50% à 2ª quimioterapia convencional ou sem resposta.

### 3.3. REGIME DE MOBILIZAÇÃO E COLETA DE CÉLULAS PROGENITORAS PERIFÉRICAS.

A fase de mobilização de células progenitoras hematopoéticas para o sangue periférico, é definida como o período entre o dia da administração da quimioterapia mobilizante, definido como o dia zero, até o dia do último procedimento de coleta por leucaférese.

O processo de mobilização e redução de massa tumoral, foi realizado com Ciclofosfamida  $7\text{g/m}^2$  (ou  $4\text{g/m}^2$  naqueles pacientes com condições clínicas limítrofes), divididos em 4 a 5 dosagens, conforme Protocolo Institucional (Anexo I), seguido da administração diária de fator de crescimento hematopoético (rh-CSF-Granulokine<sup>R</sup>, Roche, São Paulo-Brasil), a partir do dia 1 da administração da ciclofosfamida até o último procedimento de leucaférese para coleta de células progenitoras hematopoéticas. Pacientes que utilizaram outros esquemas mobilizantes, como DHAP (VELASQUEZ *et al*, 1998),

também foram incluídos no estudo. Por se tratarem de pacientes que invariavelmente, já tinham sido submetidos à quimioterapia endovenosa, todos receberam catéter tunelizado de duplo lúmen, calibroso, tipo Hickman, calibre 13.5, no sentido de se administrar a quimioterapia de mobilização, outros medicamentos e componentes sanguíneos, bem como o procedimento de leucaférese, com maior facilidade técnica.

Os procedimentos de leucaférese foram iniciados quando a contagem leucocitária periférica chegava a  $1,0 \times 10^9/L$ , após o período de aplasia induzido pela ciclofosfamida.

O alvo foi coletar mais que  $5 \times 10^6$  células  $CD34^+$ /Kg de peso do paciente. Os pacientes eram submetidos diariamente à contagem das células sanguíneas periféricas e células  $CD34^+$ , durante todo o período de mobilização, e imediatamente pré e pós cada procedimento de leucaférese. A quantificação das células  $CD34^+$  foi determinada por citometria de fluxo, como previamente descrita por SUTHERLAND et al (1994). O produto de aférese foi criopreservado como descrito por DREYFUS et al, 1992.

### 3.4. CUIDADOS DE SUPORTE

Os pacientes receberam ciclofosfamida em altas dosagens, internados. Durante todo o período de mobilização, os pacientes receberam fluconazol na dose de  $200\mu g/dia$  por via oral, como profilaxia para infecções fúngicas oportunistas e ciprofloxacina na dose de  $1000mg/dia$ , por via oral, como profilaxia de infecções bacterianas. Concentrados de hemácias deleucocitados foram administrados quando nível de hemoglobina apresentava queda, ficando abaixo de  $8,0g/dl$ . Concentrados de plaquetas, randomizados ou por aférese, eram administrados quando contagem era inferior a  $20 \times 10^9/L$ .

### 3.5. MEGATERAPIA SEQUENCIAL

Após a fase aplásica da ciclofosfamida (CY), os pacientes receberam, na sequência, etoposide (VP-16) na dose de  $2g/m^2$  (CARACCIOLO et al, 1993). Os pacientes portadores de DH receberam metrotexate  $8g/m^2$  entre a administração da ciclofosfamida e VP-16 (Anexo II). Após o término desta fase, os pacientes eram reestadiados para definição

de novo *status* da doença previamente à terapia de altas doses (condicionamento) e resgate com células tronco periféricas.

Todos os pacientes receberam protocolo BEAM (anexo III) como regime de condicionamento. O produto de aférese com células progenitoras periféricas, foi infundido seguindo-se ao término do condicionamento, nominalmente o dia zero do procedimento do transplante. Os pacientes não receberam fator de crescimento hematopoético, rotineiramente, após o transplante autólogo. Durante todo o período de condicionamento, resgate, até a recuperação do período de aplasia, os pacientes permaneceram internados em unidade específica para este fim.

Os cuidados de suporte nesta fase, foram profilaxia para infecções fúngicas e bacterianas, proteção de trato gastro-intestinal, monitorização contínua de balanço hídrico-eletrolítico, controle nutricional, e transfusão de hemocomponentes, conforme descrito para CY.

A avaliação de toxicidade relacionada ao procedimento, fase de condicionamento + resgate com células progenitoras periféricas, foi continuamente realizada, e baseada nos critérios da escala WHO (anexo IV).

Explicações detalhadas acerca do procedimento de coleta e transplante autólogo e suas potenciais complicações, através de termo de consentimento informado e assinado, foram fornecidas a todos os pacientes. Para este fim, foram utilizados protocolos e impressos de acordo com regulamentação institucional, previamente elaborados. (anexo V)

### 3.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise foi baseada no *status* de doença em 15 de setembro de 2000. Todos os dados de resultados foram analisados utilizando-se métodos estatísticos descritivos, com tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão.

Análises de sobrevida foram realizadas para Sobrevida Global (SG), Sobrevida Livre de Progressão (SLP), Sobrevida Livre de Doença (SLD), além de Mortalidade-Relacionada ao Procedimento (MRP), conforme definições a seguir (EBMT):

- SG: probabilidade de estar vivo sem levar em consideração a ocorrência ou não de recaída. Foi calculada a partir da data da CY até a data de óbito ou data de último *follow-up*. Todos os pacientes entram na análise e os dados censurados correspondem aos pacientes vivos.
- SLP: definida como a probabilidade de estar vivo e sem indicação de progressão de doença ou óbito independente da causa, como evento relevante. Os dados censurados são os pacientes vivos e sem indicação de doença em progressão. Todos os pacientes entram na análise.
- SLD: é definida como a probabilidade de estar vivo e livre de doença, após obtenção de remissão completa. A análise foi realizada apenas com os pacientes que adquiriram RC antes ou após o transplante. O evento relevante é recaída de doença ou óbito independente da causa. Os dados censurados são pacientes vivos em remissão completa.
- MRT/TRM: é definida como a probabilidade de morte, sem evidências de recidiva de doença ou progressão. Todos os pacientes participam da análise.

As probabilidades de um evento e as curvas actuais foram estimadas de acordo com o método de Kaplan-Meier e comparadas por teste de log-rank para variáveis resultado do estudo, calculadas em “tempo até evento”.

Todos os cálculos foram realizados com software comercialmente disponível SPSS, versão 7.5. O nível de significância estatística adotado foi de 5% (ARMITAGE, 1994).



## ***4. RESULTADOS***



#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES

No período de junho de 1997 a setembro de 2000, foram estudados prospectivamente, trinta e cinco pacientes acometidos de linfomas malignos persistentes, refratários ou recidivados (LNH e DH), no Centro de Hematologia e Hemoterapia da Universidade Estadual de Campinas- UNICAMP, que receberam alta dose de ciclofosfamida + VP-16 + MTX (DH) e resgate com células progenitoras periféricas, como terapia de salvamento. Todos os pacientes do estudo seguiram os critérios de inclusão previamente estabelecidos. A Tabela 1 resume as principais características dos pacientes à mobilização com ciclofosfamida. Dezoito (51.4%) pacientes eram do sexo masculino e dezessete (48.6%), do sexo feminino. A mediana de idade foi de 33 anos (15-65 anos). Vinte e um pacientes (60%) eram portadores de LNH e quinze (40%), portadores de DH. Os pacientes com LNH foram classificados de acordo com a *Working Formulation* em: grupo D, 1 paciente (2.9%); grupo E, 1 paciente (2.9%); grupo F, 2 pacientes (5.7%); grupo G, 15 (42.8%); grupo H, 1 paciente (2.9%); e grupo K, um paciente (2.9%). O estadiamento, segundo a classificação de *Ann Arbor*, demonstrou que treze (37.2%) pacientes apresentavam estágio I e II de doença; sete (20%) pacientes, estágio III e quinze pacientes (42.9%), estágio IV, ao diagnóstico. A presença de sintomas B, ocorreu em vinte e um pacientes (60%); localização extranodal em cinco (14.3%); e envolvimento de medula óssea em dez (28.6%) pacientes.

**Tabela 1: Características dos pacientes**

<i>Características</i>	<i>N</i>	<i>(%)</i>
Mediana de idade	33 (15-65)	
Sexo		
Masculino	18	51.4
Feminino	17	48.6
Diagnóstico		
LNH	21	60
DH	14	40
Estadiamento		
I-II	13	37.2
III	7	20
IV	15	42.9
Sintomas B	21	60
Local. Extra-nodal	5	14.3
Envolvimento medular	10	28.6
Nível de DHL (mediana)	345 (125-1342)	
Linhas QTX prévias		
1	22	62.8
2	11	31.5
> 2	02	5.7
Status de Doença		
Remissão parcial	13	37.1
Recidiva sensível	12	34.3
Progressão	10	28.6
Sobrevida global	407 (40-1308)	
Sobrevida global (vivos)	574.5 (167-1308)	
Status presens		
Vivo/morto	26/9	74.3/25.7

A mediana das dosagens de Lactato Desidrogenase (DHL), na fase de mobilização foi 345 U/L (125- 1342) e pré-ATMO, 265 U/L (196-717). Todos os pacientes receberam tratamento quimioterápico convencional, antes da alta dose de ciclofosfamida. Os pacientes portadores de LNH, receberam CHOP, F-MACHOP, VACOP-B (WIERNICK et al, 1998) e DHAP (VELASQUEZ et al, 1988). Em DH, as linhas quimioterápicas foram: MOPP, MOPP-ABVD e ABVD (WIERNICK et al, 1998).

Os pacientes foram pré-tratados com uma mediana de 2 linhas quimioterápicas (1-4), antes da fase de mobilização. Vinte e três pacientes (65.7%) receberam uma linha quimioterápica; dez (28.6%), 2 linhas; e dois (5.7%), 3 ou mais linhas. Com relação ao *status* de doença, previamente à fase de mobilização com CY, treze (37.1%) pacientes encontravam-se em RP, após terapêutica de primeira linha; doze (34.3%) pacientes, eram portadores de recidiva sensível (RS); e dez pacientes (28.6%) eram não-responsivos (NR/PD) ao tratamento convencional. Sendo assim, vinte e cinco pacientes (71.4%) apresentavam doença quimiossensível e dez (28.6%), doença quimiorresistente.

#### 4. 2. MOBILIZAÇÃO E COLETA DE CÉLULAS TRONCO-PERIFÉRICAS

O resumo dos dados dos regimes de mobilização utilizados, é mostrado na tabela 2. Com exceção de um paciente que foi mobilizado apenas com fator de crescimento hematopoiético (G-CSF), todos os pacientes foram mobilizados usando quimioterapia associada a fator de crescimento (G-CSF). Vinte e cinco (71.4%) pacientes, receberam ciclofosfamida na dose de  $7\text{g/m}^2$ , divididas em cinco doses, em apenas um dia. Seis pacientes, receberam CY  $4\text{g/m}^2$ , dividido em 3 doses, devido à contra-indicações clínicas. Todos os pacientes receberam medidas profiláticas e de controle rigorosos, previamente estabelecidas para ciclofosfamida de altas doses (anexo I). Quatro pacientes (11.5%), receberam outros regimes quimioterápicos de mobilização e ciclofosfamida na sequência. Três pacientes receberam protocolo DHAP e em paciente recebeu apenas G-CSF.

A partir do dia seguinte à administração de quimioterapia de mobilização, foi administrado fator de crescimento hematopoiético, G-CSF, na dose de  $5\mu\text{g/kg}$ .

**Tabela 2:** Característica dos regimes de mobilização das CPP\* com quimioterapia e fator de crescimento hemopoético.

Mobilização	n = 35
Quimioterapia	
Ciclofosfamida 7g/m2	25/ 71.4%
Ciclofosfamida 4g/m2	06/ 17.1%
DHAP	03/ 8.6%
G-CSF	01/ 2.9%

Trinta e três (97.1%) pacientes submeteram-se à leucaférese em uma mediana de 10 dias (variação de 11 a 18 dias), período para os leucócitos atingirem  $1 \times 10^9/L$ , após a mobilização. Uma mediana de 3 (1-8) procedimentos de leucaférese foi realizada. A mediana da quantidade de células mononucleadas coletadas foi  $1.35 \times 10^8/kg$  (0.28-13.2) e  $CD34^+$ ,  $6.42 \times 10^8/kg$  (1.07-29.3). Em todos os pacientes foi obtido um número suficiente de células  $CD34^+$  (maior que  $5.0 \times 10^8/kg$ ).

Todos os procedimentos de leucaférese foram bem tolerados, a despeito da grande quantidade de volume sanguíneo processado. Após a recuperação da fase aplásica, pós-ciclofosfamida e coleta de células progenitoras periféricas, doze pacientes, com diagnóstico de DH, receberam MTX, na dose de  $8g/m^2$ , entre a administração de ciclofosfamida e VP-16.

A fase de mobilização, transcorreu com toxicidade aceitável, apesar da pancitopenia ("nadir" de leucócitos  $01-02 \times 10^9/L$ ), relacionada à ciclofosfamida. Seguindo-se à administração desta, a mediana para os leucócitos atingirem  $1,0 \times 10^9/L$  foi de dez dias (11-18). Dezenove (54.2%) de 35 pacientes requereram transfusão de concentrados de hemácias e/ou plaquetas durante a fase aplásica, após a administração de ciclofosfamida. A maioria dos pacientes apresentou náuseas e vômitos (Grau I-II). Seis pacientes (17.1%) apresentaram febre, como complicação infecciosa relacionada ao catéter de longa permanência. Em cinco pacientes, o tratamento foi feito com antibioticoterapia de amplo

espectro e, um dos principais agentes isolados foi *Stafilococcus sp.* Em um paciente, houve a necessidade de retirada do catéter, em decorrência de agente multi-resistente, *Acinetobacter sp.*, isolado. Dois pacientes (5.7%) apresentaram febre de origem indeterminada. Um paciente (2.9%) apresentou rash cutâneo e um paciente, toxicidade hepática transitória (Grau II). Dois pacientes morreram durante a fase aplásica, seguindo-se alta dose de ciclofosfamida. Um paciente apresentou toxicidade cardíaca e outro, sepsis. A taxa de mortalidade relacionada à fase de mobilização foi 6.5%.

#### 4.3. AUTO TRANSPLANTE E TOXICIDADE

Trinta e três pacientes passaram por megaterapia sequencial. Todos os pacientes receberam condicionamento com quimioterapia, por um período de seis dias, de acordo com o protocolo BEAM (Anexo III). O produto das leucaféreses, era reinfundido no dia seguinte ao término do condicionamento, denominado dia zero do procedimento de transplante. A grande maioria, trinta e um pacientes (88.6%), recebeu células progenitoras autólogas periféricas (CPP). Um paciente recebeu medula óssea autóloga e outro, medula óssea e células progenitoras periféricas. A reconstituição hematológica completa ocorreu em 32 pacientes. A mediana para a “pega” de granulócitos (contagem de neutrófilos maior  $0.5 \times 10^9/L$ ) foi de 11 dias (range 7-26) e a mediana para a “pega” de plaquetas (contagem plaquetária maior  $20 \times 10^9/L$ ) foi de 17 dias (0-62). Os pacientes permaneceram hospitalizados por uma mediana de 15 dias (4-43). Estes dados estão sumarizados na Tabela 3.

Nenhum paciente permaneceu dependente de transfusão, após o procedimento. Todos os pacientes apresentaram náuseas e vômitos (Grau II-III), 30% dos pacientes apresentaram diarreia (grau 2 e 3), controlado satisfatoriamente com medidas de suporte. Mucosite, grau 2 e 3, foi observada em todos os pacientes.

**Tabela 3. Características do autotransplante**

<b>Autotransplante</b>	<b>n</b>	<b>mediana</b>	<b>%</b>
CPP	31		88.6
M0	01		2.9
CPP/M0	01		2.9
TAD			
BEAM	33		94.2
Dias de Hospitalização		15 (4-43)	
“Pega” de granulócitos		11 (7-26)	
“Pega” de plaquetas		17 (0-62)	
Células CD34 <sup>+</sup>		6.42x10 <sup>8</sup> / Kg (1.07-29.3)	
Células Mononucleares		1.35x10 <sup>8</sup> /Kg (0.28-13.2)	
Leucaféreses		3 (1-8)	

A maioria dos pacientes necessitou de antibioticoterapia e transfusão durante a fase aplásica. Toxicidade hepática transitória, grau 1 e 2, foi observada. Um paciente permaneceu trombocitopênico, com plaquetas < 50x10<sup>9</sup>/L, três meses após o transplante, porém sem sangramento. Dois pacientes morreram em remissão completa de doença. Um paciente de causa cardíaca, sete dias após o transplante e um, de sepsis, após 10 dias. Um total de cinco pacientes morreram em progressão de doença, após o transplante autólogo. A taxa de mortalidade relacionada ao autotransplante foi de 6% (2 pacientes).



## 4.4. RESPOSTA E TAXAS DE SOBREVIVÊNCIA

### 4.4.1. O impacto da ciclofosfamida

Todos os pacientes foram reestadiados e avaliados para resposta terapêutica após a fase de mobilização com CY de altas doses e ao transplante autólogo. Um reestadiamento completo, clínico e laboratorial, incluindo cintilografia com gálio, quando necessário, foi realizado para todos os pacientes. Dois pacientes morreram durante a fase aplásica pós-ciclofosfamida de altas doses. Esta avaliação, após a terapia de mobilização, mostrou que vinte pacientes (57.1%) obtiveram RC antes da megaterapia e autotransplante. A distribuição do status de doença em todas as fases do tratamento, está detalhada na Tabela 4. A maioria dos pacientes que obtiveram RC eram quimiossensíveis (RC+RP).

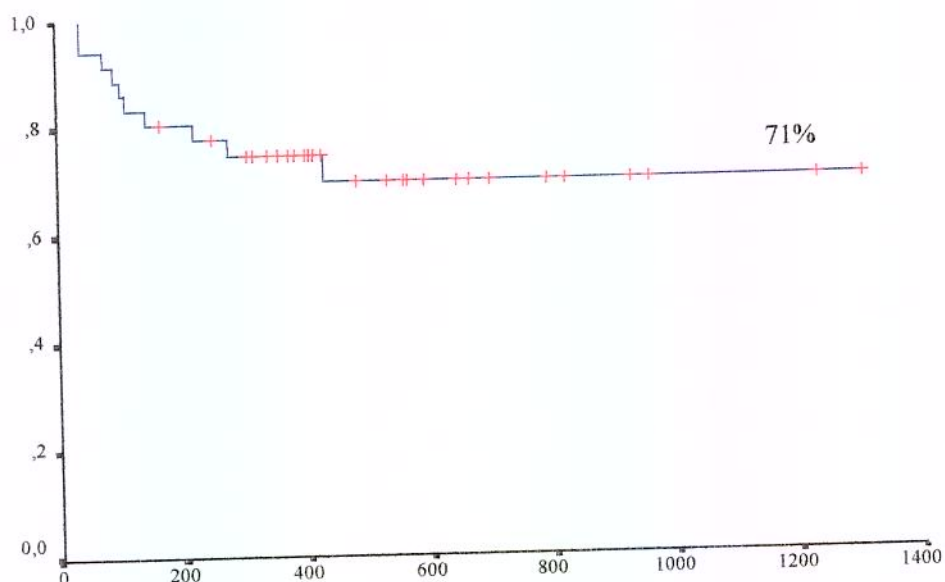
**Tabela 4:** Distribuição de taxas de Remissão Completa de acordo com o status de doença, após Ciclofosfamida e Autotransplante

Status de Dc pré-CY	Pacientes	Após CY	Após Megaterapia	RC final
	n	RC n/(%)	n (%)	n (%)
Remissão Parcial	13	8 (61.5)	5 (38.5)	13/13 (100)
Recidiva sensível	12	10 (83.4)	2 (25)	12/12 (100)
Progressão de Doença	10	2 (20)	0	2/10 (20)
		*		
Total	35	20 (57.1)	7 (20)	27 (77.1)

\*2 pacientes morreram de toxicidade à CY

Nesta categoria, quimiossensível, vinte e cinco pacientes, adquiriram RC, enquanto que do grupo quimiorresistente (10 pacientes) apenas dois (20%) adquiriram RC. Trinta e três pacientes passaram pela sequência terapêutica completa. De acordo com a intenção de tratar, 27 (77.1%), entraram em remissão completa, sendo que dois pacientes morreram em decorrência de toxicidade relacionada ao transplante (6.0%). Um total de 6

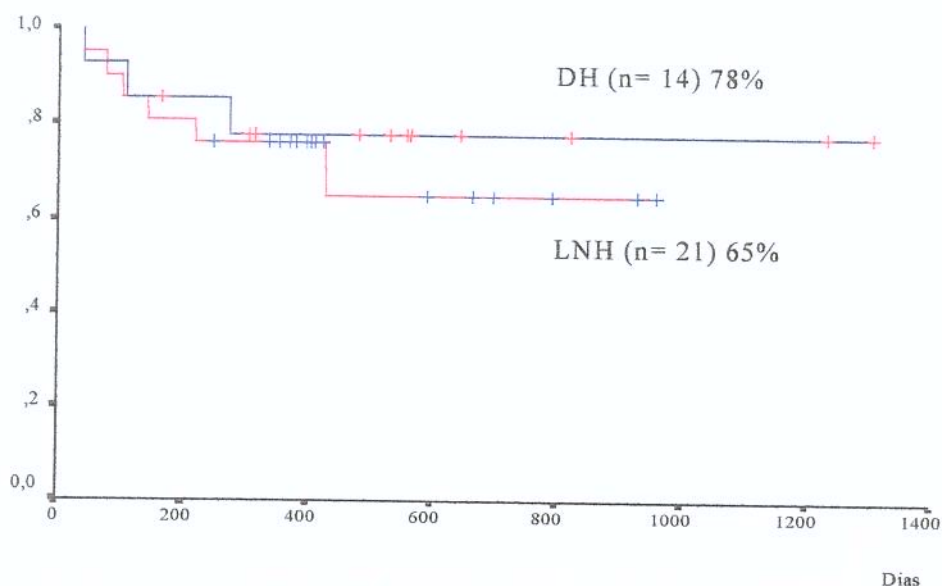
pacientes, não entraram em remissão após toda a sequência; um paciente está vivo, em terapia e cinco pacientes morreram em decorrência de progressão de doença, em uma mediana de 6 meses (3-14). Um paciente apresentou recaída de doença após 12 meses e está vivo em tratamento. No momento do encerramento do estudo, vinte e seis pacientes encontravam-se vivos, em uma mediana de 574 dias (40-1308), após a sequência terapêutica completa. Estão livres de doença, vinte e quatro pacientes, numa mediana de 890 dias (35-1224) após o autotransplante. A figura 1, mostra a taxa de sobrevida global (SG) de 71% para os 35 pacientes analisados.



**Figura 1:** Sobrevida Global de 35 pacientes analisados



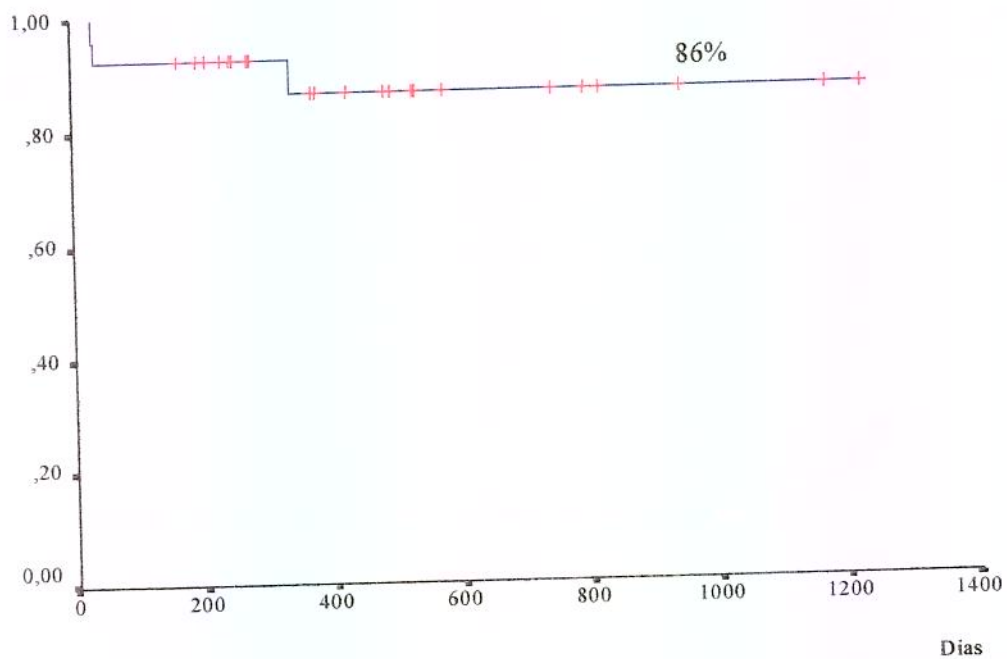
Quando comparamos a sobrevida global, em relação ao diagnóstico, encontramos uma taxa de 65% para os pacientes portadores de LNH e 72% para os pacientes portadores de DH (figura 2). Esta diferença não foi estatisticamente significativa (NS).



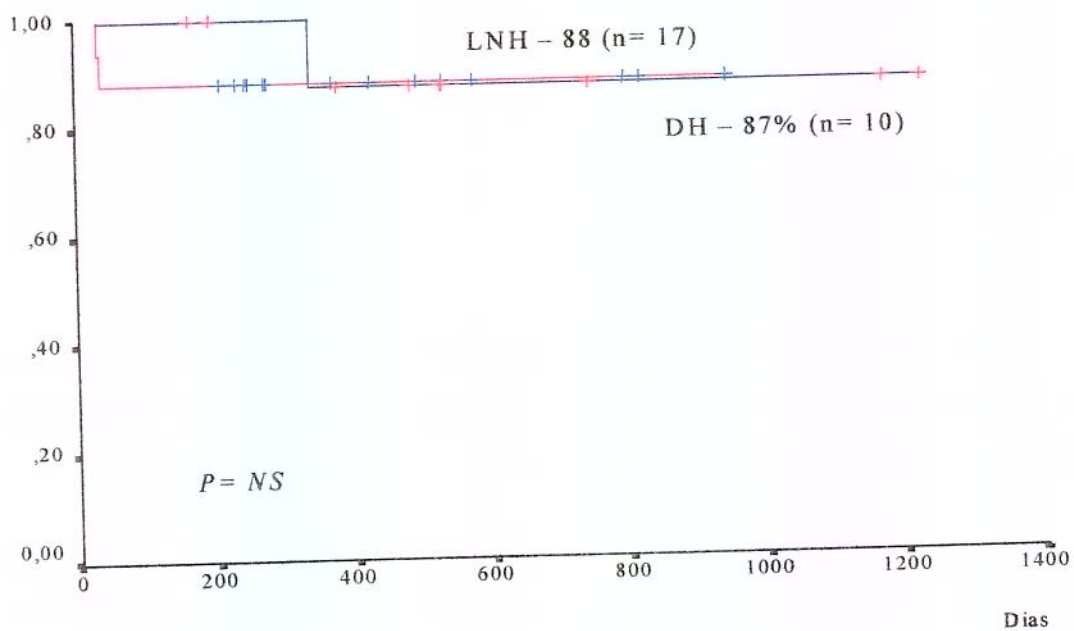
**Figura 2:** Sobrevida global por Dx.

A taxa de sobrevida livre de doença, foi de 86% (Figura 3). Quando comparou-se esta, por diagnóstico, encontramos taxa de 65% para LNH e 78% para DH (Figura 4). Esta diferença não foi estatisticamente significativa.

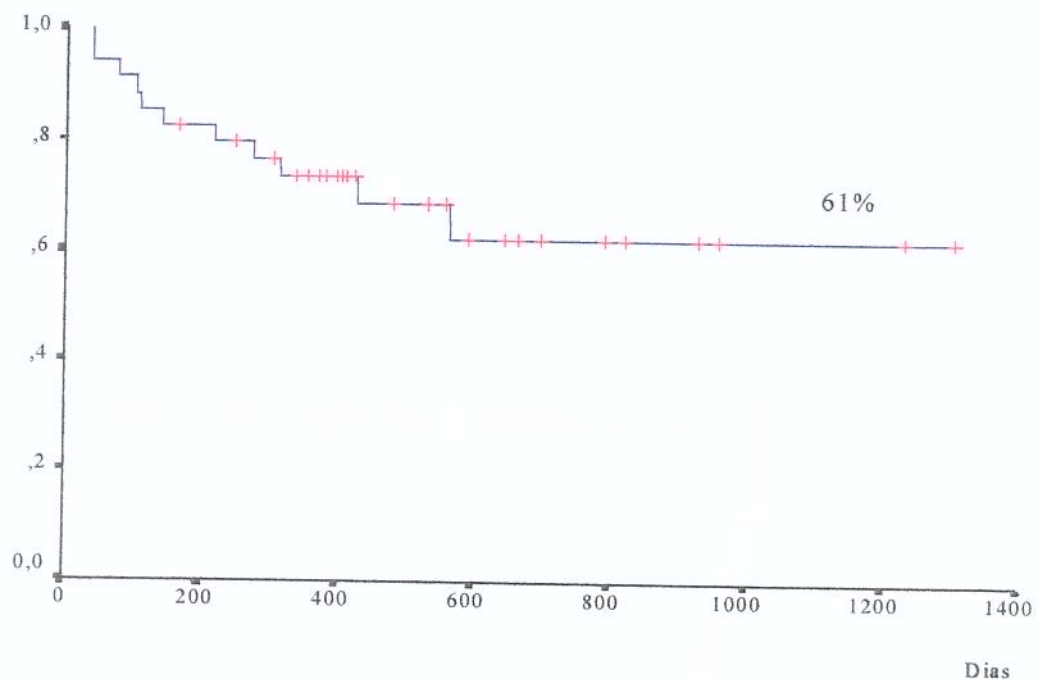
A taxa global de SLP foi 61% (Figura 5) Também não foram encontradas diferenças significantes para as taxas de SLP, para os pacientes portadores de LNH e DH (Figura 6).



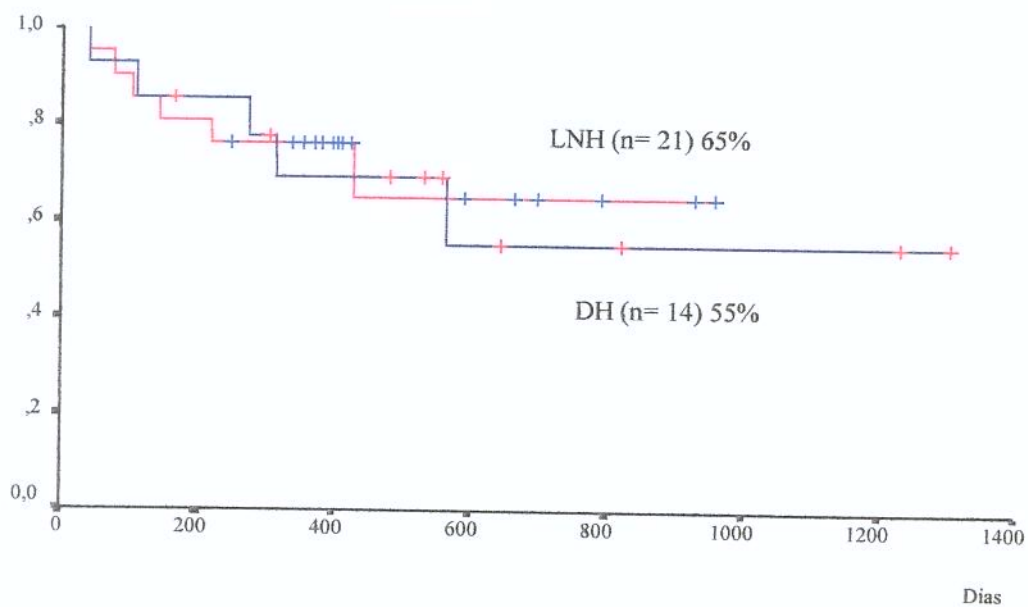
**Figura 3:** Sobrevida Livre de Doença ( $n=27$ )



**Figura 4:** Sobrevida Livre de Doença por Dx.

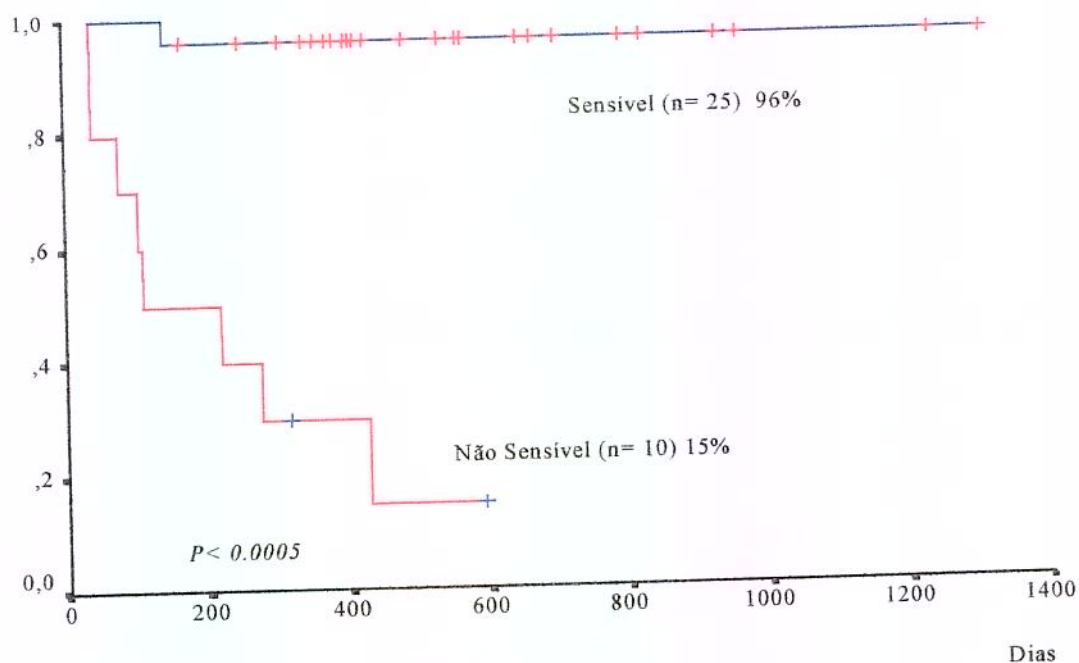


**Figura 5:** Sobrevida Livre de Progressão ( $n=35$ )

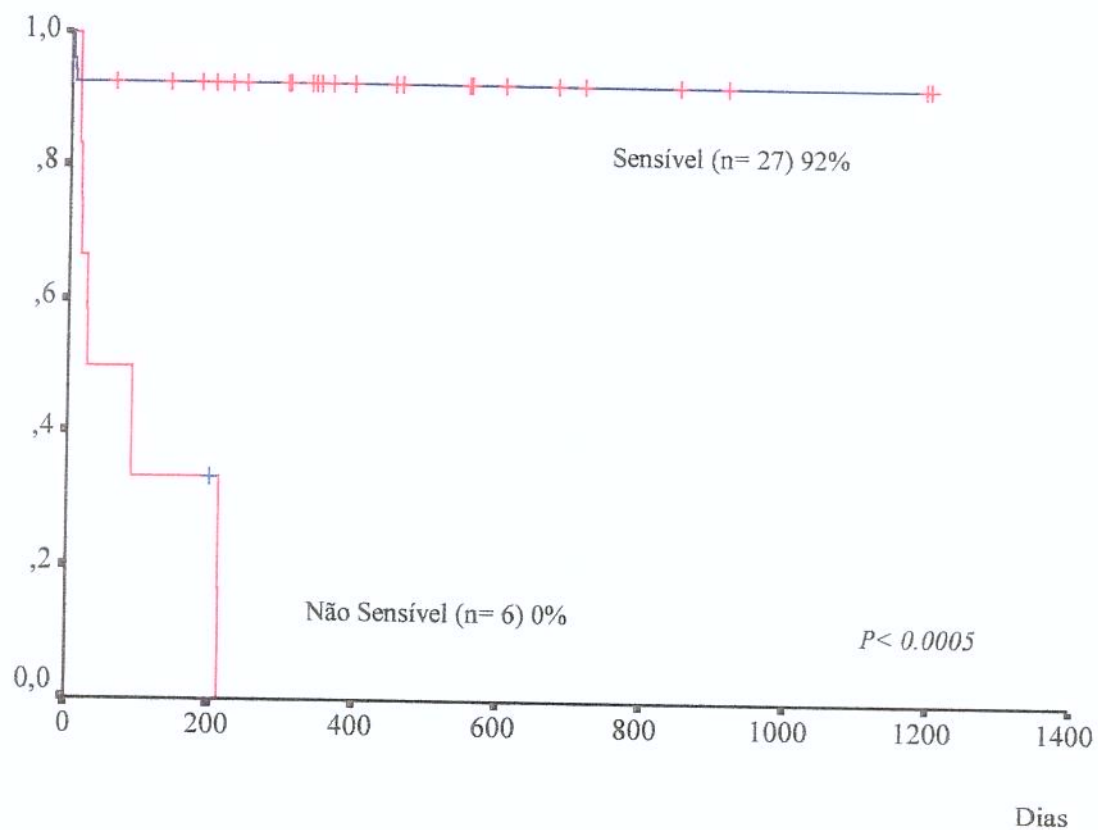


**Figura 6:** Sobrevida Livre de Progressão por Dx

A figura 7, compara as taxas de sobrevida global após o início da fase de mobilização com CY, para os pacientes sensíveis ou resistentes à quimioterapia convencional, com taxas de 96% e 14%, respectivamente ( $p=0.0005$ ). A taxa de sobrevida global, no momento da megaterapia e resgate com células-tronco periféricas foi 93% para os pacientes com doença quimiossensível e 0% para os pacientes com doença quimiorresistente ( $p=0.0005$ ), como demonstrado na figura 8.



**Figura 7:** Sobrevida Global em relação a CY



**Figura 8:** Sobrevida Global em relação ao TMO (n=33)



## ***5. DISCUSSÃO***

Este é um estudo clínico não randomizado, sobre a efetividade do escalonamento de dose da sequência terapêutica, CY+VP-16+MTX (DH), seguida por resgate com transplante autólogo de células progenitoras periféricas, como terapia de salvamento em pacientes portadores de linfomas não-Hodgkin agressivos e Doença de Hodgkin.

O presente estudo, demonstra a capacidade de alta dose de ciclofosfamida, em mobilizar células progenitoras periféricas, bem como, promover remissão de doença, promovida com o escalonamento de dose do fármaco, em pacientes ainda responsivos à quimioterapia. Além disto, demonstra a factibilidade da realização de terapia de alta dose, seguida por autotransplante de medula óssea, nesta categoria de pacientes. Os efeitos colaterais e toxicidade de ambos os procedimentos, foram aceitáveis.

A lógica do procedimento da mobilização com quimioterapia de alta dose é, não somente a de promover coleta de quantidade suficiente de células progenitoras hematopoéticas periféricas, para posterior infusão pós quimioterapia mieloablativa, mas também testar a sensibilidade do tumor à quimioterapia e, logicamente, diminuir a massa tumoral.

É bem estabelecida a atividade antitumoral da ciclofosfamida nos LNH (GISSELBRECHT *et al*, 1996), bem como a efetividade do escalonamento de dose proposto para mobilização de células progenitoras periféricas, com 4 ou 7g/m<sup>2</sup>, como previamente descrito por DREYFUS *et al* (1992), GOLDSHIMIDT *et al* (1996), PRINCE *et al* (1996). Nestes estudos, a ciclofosfamida foi eficiente apenas como agente mobilizante, com toxicidade aceitável.

A capacidade mobilizante da ciclofosfamida foi demonstrada mesmo em doses menores, como 1.5g/m<sup>2</sup> (WATTS, 1997), sem mortalidade relacionada ao seu uso.

Recentemente, MARQUES *et al* (2000), demonstraram que ciclofosfamida na dose de 4 g/m<sup>2</sup>, apresenta recuperação leucocitária mais precoce, e este resultado, mostrou ser importante preditor de um número reduzido de procedimentos de leucaféreses, para se coletar a quantidade desejada de células CD34<sup>+</sup>.

Um dos principais resultados do nosso estudo, está relacionado ao impacto da ciclofosfamida no *status* de doença. Após a fase mobilização, 51% dos pacientes adquiriram remissão completa, 18 de 25 pacientes quimiossensíveis (72%) e 2 de 10 pacientes quimiorresistentes (20%).

SANTINI *et al*, encontraram resultados semelhantes em estudo realizado em 1999, alcançando altos índices de remissão completa, em pacientes quimiossensíveis (50%) pós CY, e eficiente mobilização, mesmo em pacientes com medula óssea envolvida ou hipoplásica; com taxa de mortalidade relacionada à ciclofosfamida de 5.4%. Estes resultados tornam-se mais relevantes ainda, quando comparamos com os índices de RC atingidos com terapêutica de salvamento convencional, em doentes com malignidades linfóides refratárias ou recidivadas.

O resultado da quimioterapia de salvamento é melhor interpretada, examinando os estudos que detalham os resultados do IMVP-16 (CABANILLAS *et al*, 1982), MIME (CABANILLAS, 1987), DHAP (VELASQUEZ, 1988) e ESHAP (VELASQUEZ, 1994). Nestes estudos, a obtenção de remissão completa variou de 24% a 37%, com taxas de mortalidade relacionada ao tratamento variando de 8% a 15%.

A taxa de mortalidade relacionada à CY, em nosso estudo, foi de 6.5% (2/31); um paciente de toxicidade cardíaca e outro, de sepsis, na fase aplásica. No estudo de RAPOPORT *et al* (1993), miocardiopatia relacionada à altas doses de CY, foi de 4%. Como podemos ver, a CY foi eficiente na obtenção de remissão completa e como agente mobilizante, com inferior taxa de mortalidade relacionada ao procedimento, em comparação com terapêutica de salvamento convencional.

É descrito que pacientes com doença avançada podem ser potencialmente curados com efetiva combinação quimioterápica, alcançando taxas de sobrevida livre de doença entre 30% e 50% (FISHER *et al*, 1993). Entretanto, aproximadamente 50% destes pacientes não alcançarão remissão completa inicial ou subsequentemente, recairão de suas doenças (PHILIP *et al*, 1987). Estudos de terapêutica de salvamento convencional, com regimes baseados no uso de agentes sem reatividade cruzada, cisplatina, ifosfamida ou ambos, obtêm remissões duráveis em menos de 10% dos pacientes (VELASQUEZ, 1994; RODRIGUEZ, 1995)



Após evidências do benefício do autotransplante como terapia de salvamento em portadores de doença refratária ou recidivada, ainda responsivos à quimioterapia, sugeridas por PHILIP *et al*, em 1987, inúmeros estudos com terapia de alta dose e resgate com transplante autólogo de medula óssea, foram realizados (TAKVORIAN, 1987; COLOMBAT, 1990; RAPOPORT, 1993; BOSLY, 1992; HARIG, 1998; ADLER-REICHEL, 1998; ENGERT, 1998; STEIN, 2000; WEAVER, 1997; KLEINER, 1997; BOLWELL, 1997; PRINCE, 1996; MAJOLINO, 1997; MILLS, 1995; STIFF, 1998; SANTINI, 1999). Todos eles demonstraram melhores resultados, em termos de resposta global, quando comparados com quimioterapia de salvamento convencional. Vale ressaltar que estes estudos são heterogêneos entre si, em relação ao tamanho amostral, seleção de casos, regime de mobilização e tratamento prévio.

Em nossa casuística, 33 pacientes passaram por toda a sequência terapêutica (CY + VP-16 + autotransplante). O reestadiamento após toda a sequência, demonstrou que 77.1% dos pacientes estavam em remissão completa, evidenciando a superioridade da terapia de alta dose em resgatar esta categoria de pacientes, comparando-se com resultados obtidos com quimioterapia de salvamento convencional.

Dois estudos compararam prospectivamente e “randomicamente”, megaterapia sequencial e autotransplante, com quimioterapia convencional, em pacientes com respostas incompletas ao tratamento inicial (respondedores “lentos”).

VERDONK *et al* (1995), randomizaram 106 pacientes que apresentaram respostas incompletas (respondedores “lentos”) após três ciclos de CHOP. Estes, eram randomizados para receber autotransplante ou continuação da quimioterapia com CHOP (+ 5 ciclos). Em quatro anos, as taxas de sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de eventos foram 85%, 72%, e 53%, respectivamente, no grupo CHOP e taxas de 56%, 60%, e 41% no grupo do transplante ( $P=NS$ ).

MARTELLI *et al* (1996), compararam a eficácia de megaterapia sequencial (BEAC) e resgate com transplante autólogo de medula óssea, com protocolo DHAP, como terapia de salvamento em 49 pacientes portadores de LNH agressivos, que obtiveram remissões parciais após 2/3 da terapia de primeira-linha (F-MACHOP/ MACOP-B).

Significantemente ( $P<0.001$ ), o braço do autotransplante obteve maiores índices de resposta global (RC + RP estável), porém com taxas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, não significantemente diferentes.

O mais importante estudo comparando quimioterapia de salvamento convencional com megaterapia sequencial e resgate com ABMT, em pacientes portadores de linfomas recidivados, foi o descrito por PHILIP *et al*, em 1995 (PARMA trial). Neste estudo prospectivo, controlado e randomizado, 215 pacientes com linfoma de grau intermediário (163) e alto grau (52) de malignidade, foram tratados com dois ciclos do regime DHAP (dexametasona, alta dose de Ara-C, e cisplatina). Os critérios de elegibilidade incluíam pacientes entre 18 e 60 anos, na ausência de infiltração medular ou sistema nervoso central. Resposta objetiva foi obtida em 109 pacientes. Destes, 54 receberam 4 ciclos adicionais com DHAP e radioterapia em grandes massas ("bulky" disease). Outros 55 pacientes foram randomizados para receber megaterapia com regime BEAC (BCNU, etoposide, cytarabina, e ciclofosfamida) e transplante autólogo de medula óssea. Dos 55 pacientes arrolados para o braço do transplante, 6 não realizaram o procedimento e 4 morreram de complicações do transplante. No braço do regime DHAP nenhum paciente morreu de toxicidade. Com uma mediana de seguimento de 64 meses, a sobrevida livre de eventos foi 46%, no braço do transplante (análise de intenção-de-tratar) e 12%, no braço da quimioterapia ( $P=0.001$ ). A taxa de SG foi de 53% no grupo do transplante e 32% no grupo quimioterápico ( $P=0.038$ ). Este estudo demonstrou que, quando comparado à quimioterapia de salvamento convencional, o tratamento com megaterapia e ATMO aumenta as taxas de sobrevida livre de eventos e sobrevida global, em pacientes portadores de LNH recidivados, ainda quimiossensíveis.

Em nossa casuística, as taxas de sobrevida global, sobrevida livre de doença e sobrevida livre de progressão, foram 71%, 86% e 61%, respectivamente, e não diferiram significantemente entre os portadores de LNH e DH. A taxa de sobrevida global está em concordância com as taxas relatadas pelos estudos, supracitados, variando de 30% a 62%. Estes estudos demonstram taxas de SLD de 30% a 51% e, SLP variando de 33% a 48%. As maiores taxas observadas em termos de SLD e SLP, poderiam ser explicadas pelo fato de a maioria dos nossos pacientes ter sido pouco tratada (64% receberam apenas 1 linha

quimioterápica, previamente ao transplante), a influência da sequência terapêutica com escalonamento de dose, ciclofosfamida, VP-16 ( $\pm$  MTX na DH), não realizada na maioria dos outros estudos citados e, do pequeno tempo de seguimento do estudo.

Outro importante resultado demonstrado neste estudo, é a influência da quimiossensibilidade nas taxas de sobrevida global, à altas doses de ciclofosfamida e ao ATMO. As taxas de sobrevida global à alta dose de CY, foram 96%, para pacientes quimiossensíveis, e 14%, para os quimiorresistentes ( $P=.0001$ ). Após a megaterapia sequencial com alta dose de ciclofosfamida e VP-16 ( $\pm$  MTX na DH), demonstramos que os pacientes quimiossensíveis, obtiveram taxas de SG de 93%. Pacientes persistentes quimiorresistentes, isto é, resistente à quimioterapia convencional e alta dose de CY e VP-16, não obtiveram RC e a taxa de SG, em dois anos, foi 0% ( $P=.0001$ ). Estes achados estão em concordância com relatos previamente descritos na literatura, que relatam a presença de quimiossensibilidade prévia ao transplante, como o principal fator prognóstico influenciando o resultado de megaterapia sequencial com autotransplante, em pacientes portadores de linfomas agressivos refratários ou com doença persistente.

Em 1987, PHILIP *et al*, estudando 100 pacientes portadores de linfomas recidivados, relatou SLD significativamente maior nos pacientes quimiossensíveis (36% versus 14%). Outros estudos confirmaram o mesmo achado (TAKVORIAN, 1987; GRIBBEN, 1992; RAPOPORT, 1993; PRINCE, 1996).

MILLS *et al*, em 1995, relatou probabilidade de taxa de sobrevida livre de progressão, em 5 anos, de 49% para 55 pacientes quimiossensíveis com LNH, e 10% para 42 pacientes com linfoma quimiorresistente, tratado com megaterapia sequencial e autotransplante de medula óssea ( $P<.001$ ).

Em 1998, STIFF *et al*, usando regimes preparativos mais intensificados em 93 pacientes portadores de linfomas refratários ou recidivados, demonstraram em análise multivariada que o *status* de doença ao transplante, é fator prognóstico significativo para o resultado do tratamento. Relatou 55% de sobrevida global, para os quimiossensíveis e, 29% para quimiorresistentes, em 3 anos. SANTINI *et al*, em 1999, relataram taxas projetadas em 5 anos, de 53% para QS e 11% para QR ( $P=.008$ ).

Recentemente, STEIN *et al* (2000), estudando 99 pacientes portadores de LNH recidivados ou refratários, relataram taxas de sobrevida global de 42+/-7% nos QS e, 14+/-7% nos QR ( $P=0.025$ ). O encontro de melhores resultados nos pacientes quimiorresistentes pós-transplante, destes dois últimos estudos, pode ter relação com regimes preparativos intensificados. As taxas de mortalidade relacionada ao procedimento variaram de 9% a 10.6%. Os autores, comentam que há dois possíveis mecanismos pelos quais a resposta à terapia de salvamento, pode estar associada com melhora na sobrevida. Primeiro, selecionaria àqueles pacientes que são sensíveis à quimioterapia e que, de qualquer forma, seriam de melhor prognóstico. Alternativamente, por diminuir a extensão tumoral, a terapia de salvamento contribuiria para a efetividade global do programa terapêutico.

A taxa de mortalidade relacionada à Cy foi de 6.5%. E ao autotransplante, 6.0%. As taxas de mortalidade relacionada ao transplante autólogo de medula óssea para terapêutica de linfomas, diminuíram gradativamente com a melhoria das condições técnicas relacionadas ao procedimento, a partir da década de 80. Dentre estas, estão a introdução de fatores de crescimento hematopoiético (KESSINGER *et al*, 1986), melhor seleção de pacientes e medidas de suporte mais efetivas. Estudo realizado na Universidade de Nebraska por BENNETT *et al*, no período de 1987 a 1991, em 178 pacientes com DH e 149 pacientes com LNH, demonstrou diminuição nas taxas de mortalidade de 20% em 1987, para 0% em 1991 para DH e, de 29% para 4%, para LNH.

FREEDMAN *et al* (1990), revisaram o índice de mortalidade relacionada ao tratamento. Os autores, estudando 100 pacientes submetidos à megaterapia, seguida por transplante autólogo de medula óssea em recidiva sensível de LNH, demonstraram baixos índices de mortalidade (4%). O maior índice de mortalidade relacionada ao procedimento, ocorre antes do dia + 100 do transplante (STEIN *et al* (2000), está estritamente relacionada ao *status* de doença prévio ao transplante (RAPOPORT *et al*, 1993), sendo maior naqueles pacientes com presecção de grandes massas. Os dados de nosso estudo estão em concordância com a literatura; um paciente morreu de toxicidade cardíaca, 7 dias após o transplante e outro, 10 dias após, de sepsis (6.0%).

Demonstramos neste estudo, que a utilização de alta dose de ciclofosfamida é capaz de promover respostas objetivas, em termos de remissão completa de doença. Também promove eficiente mobilização de células progenitoras periféricas.

A seqüência terapêutica com escalonamento de dose, CY+VP-16+/-MTX (DH) e ATMO, é efetiva e segura, na obtenção de resposta objetiva e taxa de sobrevida livre de doença estável, como terapêutica de salvamento em pacientes quimiossensíveis portadores de malignidades linfóides, com toxicidade aceitável.



## **6. CONCLUSÕES**

- A ciclofosfamida de alta dose é efetiva para resgatar pacientes sensíveis à quimioterapia, promovendo remissão completa (RC) em 50% dos pacientes, com toxicidade baixa e aceitável.
- A seqüência terapêutica com alta dose de Ciclofosfamida (HDCY), VP-16 e MTX, nos portadores de DH, seguida de ATMO mostrou ser efetiva na obtenção de longa SLD no tratamento de salvamento em pacientes quimiossensíveis portadores de LNH e DH.
- É fundamental estabelecer precisamente o status da doença antes do início da megaterapia a fim de se ter um parâmetro inicial para verificar a quimiossensibilidade ou resistência do tumor à ciclofosfamida de alta dose.
- Os pacientes quimiorresistentes não obtém benefícios usando a seqüência terapêutica, e portanto, não devem ser auto-transplantados.

A mortalidade relacionada ao procedimento (autotransplante) foi baixa e semelhante à literatura (6.0%).



## ***7. SUMMARY***

**UNICAMP**  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



A substantial proportion of patients with Hodgkin's Disease (HD) and Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) will relapsed or fail to attain a complete remission with initial chemotherapy. The management of patients with refractory or relapsing HD or NHL is usually disappointing and the long term survival rate is less than 10%. Results of several series demonstrated that High dose therapy followed by ABMT or PBSCT can yield long-term disease-free survival in a substantial proportion of patients, with low transplant-related mortality. High-Dose Cyclophosphamide (HDCY) followed by growth factors is the most widely used chemotherapy for the collection of PBPC. The aim this study, a Clinical Trial non-Randomised Prospective analysis, was to demonstrate the role of High-dose Cyclophosphamide (CY) in reducing tumour burden, promoting efficient mobilisation of CD34<sup>+</sup> and also determining the effectiveness of HDCY followed by high dose of VP-16 and MTX (HD) with PBPC autografting as salvage treatment for these patients.

From 1997 to 2000, 35 patients with median age of 33 years (15-65), affected by aggressive NHL (60%) or by HD (40%) persistent or relapsed disease, were enrolled and treated using high dose escalation (HDCY plus HDVP-16 plus/minus HDMTX) followed by autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation.

According to "Intention to Treat" basis, 35 patients affected by malignant lymphomas were evaluated. The Overall median follow-up was 574 days. 33 patients (94.2%) underwent PBPC autografting and received a median of  $6.42 \times 10^8$  /Kg (1.07 29.3) of CD34<sup>+</sup> cells. Chemosensitive patients (n=25) and chemoresistant patients (n=10) at HDCY presented Overall Survival of 96% and 15%, respectively (P=0.0005). Overall Survival was 92% for chemosensitive and 0% for still chemoresistant patients before Transplantation (P=0.0005). Mortality was 6.0% (two patients) related to HDCY and two (6.5%) transplant-related.

These results are similar to those reported in the literature. HDCY + VP-16 and MTX (HD) followed by autologous PBPC showed to be effective and safe as salvage treatment in chemosensitive patients affected by aggressive NHL and HD, with acceptable mortality related-sequential treatment.

Keywords: malignant lymphomas. High-dose cyclophosphamide. Autologous Peripheral Blood Progenitor Cell Transplantation. Salvage Therapy



## ***8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS***

- ADLER-REICHEL, S.; LANGENMAYER, I.; ODUNCU, F.; CHRISTGAU, H.; BEYER, C.; KASPAR, M.; ENNE, W.; EMMERICH, B.; STRAKA, C. – Efficacy and toxicity of high-dose bussulfan/cyclophosphamide and autologous blood stem cell transplantation in patients with relapsed lymphoma. *Ann Hematol*, **76** (suppl 2), 1998.
- AHMED, T.; LAKE, D.E.; FELDMAN, E.J.; PRETI, R.A.; SEITER, K.; HELSON, L.; MITTELMAN, A.; KANCHERLA, R.; ASCENSAO, J.; AKHTAR, T.; COOK, P.; GOLDBERG, R.; COLEMAN, M. – Single and double autotransplants for relapsing/refractory Hodgkin's disease: results of two consecutive trials. *Bone Marrow transplant*, **19**:449-54, 1997.
- AISEMBERG, A.C. – Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*, **93**:761-79, 1999. [Review]
- ANDERSEN, J.E.; LITZOW, M.R.; APPELBAUM, F.R.; SCHOCH, G.; FISHER, L.D.; BUCKNER, D.; PETERSEN, F.B.; CRAWFORD, S.W.; PRESS, O.W.; SANDERS, J.E.; BESINGER, W.I.; MARTIN, P.J.; STORB, R.; SULLIVAN, K.M.; HANSEN, J.A.; THOMAS, E.D. – Allogeneic, Syngeneic, and autologous marrow transplantation for Hodgkin's disease: the 21-year Seattle experience. *J Clin Oncol*, **11**:2342-52, 1993.
- ANDRE, M.; HENRY-AMAR, M.; PICO, J.L.; BRICE, P.; BLAISE, D.; KUENTZ, M.; COIFFIER, B.; COLOMBAT, P.; ATTAL, M.; FLEURY, J.; MILPIED, N.; NEDELLEC, G.; BIRON, P.; TILLY, H.; JOUET, J.P.; GISSELBRECHT, C. – Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's Disease induction failure: a case-control study. Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol*, **17**:222-9, 1999.
- ANSELMO, A.P.; MELONI, G.; CAVALIERI, E.; PROIA, A.; ENRICE, R.M.; FUNARO, D.; PESCARMONA, E.; MANDELLI, F. – Conventional salvage chemotherapy vs. High-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease patients. *Ann Hematol*, **79**: 79-82, 2000.

- APPELBAUM, F.R.; HERZIG, G.P.; ZIEGLER, J.L.; GRAW, R.G.; LEVINE, A.S.; DEISSEROTH, A.B. – Successful engraftment of cryopreserved autologous bone marrow in patients with malignant lymphoma. *Blood*, 52:85-95, 1978.
- ARMITAGE J.O. & WEISENBURGER D.D. – New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. *J Clin Oncol*, 16:2780-95, 1998.
- ARMITAGE, J.O. – The development of bone marrow transplantation as a treatment for patients with lymphoma —Twentieth Richard and Hinda Rosenthal Foundation award lecture. *Clin Cancer Research*, 3:829-36, 1997.
- ARMITAGE, J.O.- High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic cell transplantation: the lymphoma experience and its potential relevance to solid tumors. *Oncology*, 58:198-206, 2000.
- ARMITAGE, J.O.; REIFFERS, J; GOLDMAN, J.M.; - Clinical results in peripheral blood autografting in lymphoma. *Blood Stem Transplantation*. 2 ed. London, Martin Dunitz, 1998. p. 101-127.
- ARMITAGE, P. & BERRY, G. – **Statistical methods in Medical Research**. 3 ed. Oxford, 1994.
- BENNET, C.L.; ARMITAGE, J.L.; ARMITAGE, G.O.; VOSE, J.M.; BIERMAN, P.J.; ARMITAGE, J.O.; ANDERSON, J.R. – Costs of care and outcomes for high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancies: results from the University of Nebraska 1987 through 1991. *J Clin Oncol*, 13:969-73, 1995.
- BIERMAN, P.J. – Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Reviews*, 14:1-13, 2000.
- BLAY, J.Y.; GOMEZ, F.; SEBBAN, F.; BACHELOT, T.; BIRON, P.; GUGLIELMI, C.; HAGENBEEK, A.; SOMERS, R.; CHAUVIN, F.; and T. PHILIP on behalf of the PARMA group. – The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA Trial. *Blood*, 10:3562-68, 1998.

- BLUME, K.G. & THOMAS, E.D. – A review of autologous hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplant*, 6:1-12, 2000.
- BOLWELL, B.; GOORMASTIC, M.; ANDRESEN, S. – Durability of remission after ABMT for NHL: the importance of the 2-year evaluation point. *Bone Marrow Transplant*, 19:443-48, 1997.
- BOLWELL, B.J.; KALAYCIO, M.; GOORMASTIC, M.; DANNLEY, R.; ANDRESEN, S.W.; LICHTIN, A.; OVERMOYER, B.; POHLMAN, B. – Progressive disease after ABMT for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*, 20:761-65, 1997.
- BONFANTE, V.; SANTORO, A.; VIVIANI, A.; DEVIZZI, S.; BALZAROTTI, M.; SONCINI, F.; ZANINI, M.; VALAGUSSA, P.; BONADONNA, G. – Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol*, 15:528-34, 1997.
- BOSLY, A.; COIFFER, B.; GISSELBRECHT, C.; TILLY, H.; AUZANNEAU, G.; ANDRIEN, F.; HERBRECHT, R.; LEGROS, M.; DEVAUX, Y.; JAUBERT, J. – Bone marrow transplantation prolongs survival after relapse in aggressive-lymphoma patients treated with the LNH-84 regimen. *J Clin Oncol*, 10:1615-623, 1992.
- BRICE, P.; BOUABDALLAH, R.; MOREAU, P.; DIVINE, M.; ANDRÉ, M.; AOUDJANE, M.; FLEURY, J.; ANGLARET, B.; BARUCHEL, A.; SENSEBE, L.; COLOMBAT, P. – Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: analysis of 280 patients from the French registry. *Bone Marrow Transplant*, 20:21-26, 1997.
- CABANILLAS, F.; HAGEMEISTER, F.B.; BODEY, G.P.; FREIREICH, E.J. – IMVP-16: an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. *Blood*, 60:693-97, 1982.
- CARACCILO, D.; GAVAROTTI, P.; AGLIETA, M.; BONDESAN, P.; FALDA, M.; GALLO, E.; LOCATELLI, F.; NOVARINO, A.; PAOLINO, F.; SANAVIO, F. – High-dose sequential (HDS) chemotherapy with blood and marrow cell autograft as salvage treatment in very poor prognosis, relapsed non-hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow transplant*, 12:621-5, 1993.

- CHAMPLIN, R.; KHOURI, I.; SHIMONI, A.; GAJEWSKI, J.; KORNBLAU, S.; MOLLDREM, J., UENO, N.; GIRALT, S.A.; ANDERLINI, P. – Haenensing graft-versus-malignancy: non-myeloablative preparative regimens for allogeneic haematopoietic transplantation, an evolving strategy for adoptive immunotherapy. *Br J Haematol*, 111:18-29, 2000.
- CHOPRA, R.; GOLDSTONE, A.H.; PEARCE, R.; PHILIP, T.; PETERSEN, F.; APPELBAUM, F.; De VOL, E.; ERNST, P. – Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplantation Group Registry data. *J Clin Oncol*, 11:1690-695, 1992.
- COLOMBAT, P.; GORIN, N-C.; LEMONNIER, M.P.; BINET, C.; LAPORTE, J-P.; DOUAY, L.; DESBOIS, I.; LOPEZ, M.; LAMAGNERE, J.P.; NAJMAN, A. – The role of bone marrow transplantation in 46 adult patients with non-hodgkin's lymphomas. *J Clin Oncol*, 8:630-37, 1990.
- COOPER, I.A.; WOLF, M.M.; ROBERTSON, T.I.; FOX, R.M.; MATTHEWS, J.P.; STONE, J.M.; DING, J.C.; DART, G.; MATTHEWS, J.; FIRKIN, F.C.; LOWENTAL, R.M.; IRONSIDE, P. – Randomized comparison of MACOP-B with CHOP in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 12:769-78, 1994.
- DANN, E. J.; DAUGHERTY, C.K.; LARSON, R.A.; – Allogeneic bone marrow transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 20:369-374.
- DREYFUS, F.; LEBLOND, V.; BELANDER, C.; GABARRE, J.; SUTTON, L.; BOCCACCIO, C.; QUARRE, M.R.; RIBRAG, V.; GOY, A. – Peripheral blood stem cell collection and autografting in high risk lymphomas. *Bone Marrow Transplant*, 10:409-13, 1992.

- ENGERT, A.; JOSTING, A.; REISER, M.; DRAUBE, A.; SOHNGEN, D.; BORCHMANN, P.; SCHEID, C.; SIEBER, M.; TESCH, H.; WOLF, J.; DORKEN, B.; DIEHL, V. – High-dose sequential chemotherapy and autologous stem cell support for relapsed or refractory Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma – interim analyses of a multicenter phase II trial. *Ann Hematol*, 76 (suppl 2), 1998.
- FERNANDEZ-JIMENEZ, M.C.; CANALES, M.A.; OJEDA, E.; DE BUSTOS, J.G.; AGUADO, M.J.; HERNANDEZ-NAVARRO, F. – Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed or refractory Hodgkin's disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematol*, 84:1007-11, 1999.
- FISHER, R.I.; GAYNOR, E.R.; DAHLBERG, S.; OKEN, M.M.; GROGAN, T.M.; MIZE, E.M.; GLICK, J.H.; COLTMAN, C.A.; MILLER, T.P. – Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 328:1002-6, 1993.
- FREEDMAN, A.S.; TAKVORIAN, T.; ANDERSON, K.C.; MAUCH, P.; RABINOWE, S.N.; BLAKE, K.; YEAP, P.; SOIFFER, R.; CORAL, F.; HEFLIN, L. – Autologous bone marrow transplantation in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: very low treatment-related mortality in 100 patients in sensitive relapse. *J Clin Oncol*, 7 8:784-91, 1990.
- GIANNI, A.M.; BREGNI, M.; SIENA, S.; MAGNI, M.; DI NICOLA, M.; LOMBARDI, F.; PILERI, A.; BONADONNA, G. – Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor of granulocyte colony-stimulating factor infusion makes high-dose etoposide a safe outpatient regimen that is effective in lymphoma and myeloma patients. *J Clin Oncol*, 10:1955-62, 1992.
- GISSELBRECHT, C. – Autologous stem cell transplantation in aggressive non-hodgkins lymphoma. *Hematol Cell Ther*, 38:297-304, 1996.
- GOLDMAN, J.M.; SCHMITZ, N.; NIETHAMMER, D.; GRATWOHL, A. – Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe in 1998. *Bone Marrow Transplant*, 21:1-7, 1998.



- GOLDSHIMIDT, H.; HEGENBART, U.; HAAS, R.; HUNSTEIN, W. – Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m<sup>2</sup>) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*, 17:691-7, 1996.
- GORDON, L.I.; HARRINGTON, D.; ANDERSEN, J.; COLGAN, J.; GLICK, J.; NEIMAN, R.; RESNICK, G.D.; BARCOS, M.; GOTTLIEB, A. – Comparison of a second-generation combination chemotherapeutic regimen (m-BACOD) with standard regimen (CHOP) for advanced diffuse non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*, 327:1342-49, 1992.
- GRIBBEN, J.G.; GOLDSTONE, A.H.; LINCH, D.C.; TAGHIPOUR, G.; MACMILLAN, A.K.; SOUHAMI, R.L.; EARL, H.; RICHARDS, J.D. – Effectiveness of high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma who are still responsive to conventional-dose therapy. *J Clin Oncol*, 7:1621-29, 1989.
- GRIGG, A.; BARDY, P.; BYRON, K.; SEYMOR, J.F.; SZER, J. – Fludarabine-based non-myeloablative chemotherapy followed by infusion of HLA-identical stem cells for relapsed leukaemia and lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, 23:107-10, 1999.
- HAQ, R.; SAWKA, C.A.; FRANSSEN, E.; BERINSTEIN, N.L. – Significance of a partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: a literature review. *J Clin Oncol*, 12:1074-84, 1994.
- HARIG, L.; TRUMPER, J.; SCHIMKE, H.; PEES, M.; SCHIMTZ, N.; PFREUNDSCHUH, M. – Autologous blood stem cell transplantation after sequential high-dose chemotherapie with modified – BEAM (BCNU, VP-16, Alexan, Melphalan) in relapsed non-Hodgkin's lymphoma. Feasibility and toxicity in a single center study. *Ann Hematol*, 76 (suppl 2), 1998.



- HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; DIEBOLD, J.; FLANDRIN, G.; MULLER-HERMELINK, H.K.; VARDIMAN, J.; LISTER, T.A.; BLOOMFIELD, C.D. – The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues. Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Ann Oncol*, **10**:1419-32, 1999.
- HARRIS, N.L.; JAFFE, E.S.; STEIN, H.; BANKS, P.M.; CHAN, J.K.; CLEARY, M.L.; DELSOL, G.; DE WOLF-PEETERS, C.; FALINI, B.; GATTER, K.C. – A revised European American classification of Lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, **84**:1361-92, 1994.
- HARTMANN, O.; Le CORROLER, A.G.; BLAISE, D.; MICHON, J.; PHILIP, I.; NOROL, F.; JANVIER, M.; PICO, J.L.; BARANZELLI, M.C.; RUBIE, H.; COZE, C.; PINNA, A.; MÉRESSE, V.; BENHAMOU, E. – Peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation for solid tumors and lymphomas: hematologic recovery and costs – a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, **126**:600-07, 1997.
- HORNING, S.J.; CHAO, N.J.; NEGRIN, R.S.; HOPPE, R.T.; LONG, G.D.; HU, W.W.; WONG, R.M.; BYRON, W.B.; BLUME, K.G. – High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic factors. *Blood*, **89**:801-13, 1997.
- JOHNSTON, L.J. & HORNING, S.J. – Autologous hematopoietic cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, **13**:889-918, 1999.
- JOHNSTON, L.J. & HORNING, S.J. – Autologous hematopoietic cell transplantation in Hodgkin's disease. *American Society for Blood and Marrow Transplant*, **17**:326-29, 2000.
- KANTETI, R.; MILLER, K.B.; McCANN, J.C.; ROITMAN, D.; MORELLI, J.; HURLEY, C.; BERKMAN, E.; SCHENKEIN, D.P. – Randomized trial of peripheral blood progenitor cell vs bone marrow as hematopoietic support for high-dose chemotherapy in patients with non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease: a clinical and molecular analysis. *Bone Marrow Transplant*, **24**:473-81, 1999.

- KELINER, S.; KIRSCH, A.; SCHWANER, I.; KINGREEN, D.; SCHWELLA, N.; HUH, D.; SIEGERT, W. – High-dose chemotherapy with carboplatin, etoposid and ifosfamide followed by autologous stem cell rescue in patients with relapsed or refractory malignant lymphomas: a phase I/II study. *Bone Marrow Transplant*, 20:953-59, 1997.
- KESSINGER, A.; ARMITAGE, J.O.; LANDMARK, J.D.; WEISENBURGER, D.D. – Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*, 14:192-96, 1986.
- KHOURI, I.F.; KEATING, M.; KORBLING, M.; PRZEPIORKA, D.; ANDERLINI, P.; O'BRIEN, S.; GIRALT, S.; IPPOLITI, C.; VON WOLFF, B.; GAJEWSKI, J.; DONATO, M.; CLAXTON, D.; UENO, N.; ANDERSSON, B.; GEE, A.; CHAMPLIN, R.; - Transplant-lite: induction of graft-versus-malignancy using fludarabine-based nonablative chemotherapy and allogeneic blood progenitor-cell transplantation as treatment for lymphoid malignancies. *J Clin Oncol*, 8:2817-824, 1998.
- KORBLING, M.; DORKEN, B.; HO, A.D.; PEZZUTTO, A.; HUNSTEIN, W.; FLIEDNER, T.M. – Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*, 67:529-32, 1986.
- KURNICK, N.B.; MONTANO, A.; GERDES, J.C.; FEDER, B.H. – Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Ann Intern Med*, 49:973-86, 1958.
- LAPORT, G.F. & WILLIAMS, S.F. – The role of high-dose chemotherapy in patients with Hodgkin's Disease and non-Hodgkin's lymphoma. *Seminars in Oncology*, 25:503-17, 1998.
- LAURENCE, A.D.J. & GOLDSTONE, A.H. – High-dose therapy with hematopoietic transplantation for Hodgkin's Lymphoma. *Semin Hematol*, 36:303-12, 1999.

- LINCH, D.C. – High-dose therapy for Hodgkin's Disease [review]. *British J Haematol*, **107**:685-90, 1999.
- LINCH, D.C.; WINFIELD, D.; GOLDSTONE, A.H.; MOIR, D.; HANCOCK, B.; McMILLAN, A.; CHOPRA, R.; MILLIGAN, D.; VAUGHAN HUDSON, G. – Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomized trial. *Lancet*, **341**:1051-54, 1993.
- LONGO, D.L. – The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Seminars Oncol*, **17**:716-35, 1990.
- MAJOLINO, I.; PEARCE, R.; TAGHIPOUR, G., GOLDSTONE, A.H. – Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry data. *J Clin Oncol*, **15**:509-17, 1997.
- MARQUES, J.F.C.; VIGORITO, A.C.; ARANHA, F.J.P.; LORAND-METZE, I.; MIRANDA, E.C.M.; LIMA FILHO, E.C.; VALBONESI, M.; SANTINI, G.; DE SOUZA, C.A. – Early total white blood cell recovery is a predictor of low number of apheresis and good CD34+ cell yield. *Transfusion Science*, **23**:91-100, 2000.
- MARTELLI, M.; VIGNETTI, M.; ZINZANI, P.L.; GHERLINZONI, F.; MELONI, G.; FIACCHINI, M.; DE SANCTIS, V.; PAPA, G.; MARTELLI, M.F.; CALABRESI, F.; TURA, S.; MANDELI, F. – High-dose chemotherapy followed by autologous bone marrow transplantation versus dexamethasone, cisplatin, and cytarabine in aggressive non-Hodgkin's lymphoma with partial response to front-line chemotherapy: a prospective randomized Italian Multicenter Study. *J Clin Oncol*, **14**:534-42, 1996.
- MENDOZA, E.; TERRITO, M.; SCHILLER, G.; LILL, M.; KUNKEL, L.; WOLIN, M. – Allogeneic bone marrow transplantation for Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, **15**:299-303, 1995.

- MILLER, T.P.; DAHLBERG, S.; CASSADY, J.R.; ADELSTEIN, D.J.; SPIER, C.M.; GROGAN, T.M.; LeBLANC, M.; CARLIN, S.; CHASE, E.; FISHER, R.I. – Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, **339**:21-6, 1998.
- MILLS, W.; CHOPRA, R.; MACMILLAN, A.; PEARCE, R.; LINCH, D.C.; GOLDSTONE, A.H. – BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **13**:588-95, 1995.
- MILPIED, N.; FIELDING, A.K.; PEARCE, R.M.; ERNST, P.; GOLDSTONE, A.H. – Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*, **14**:1291-96, 1996.
- NADEMANEE, A.; MOLINA, A.; O'DONNELL, M.R.; DAGIS, A.; SNYDER, D.S.; PARKER, P.; STEIN, A.; SMITH, E.; PLANÁS, A.; KASHYAP, SPIELBERGER, R.; FUNG, H.; WONG, K.K.; SOMLO, G.; MARGOLIM, K.; CHOW, W.; SNIECINSKI, I.; VORA, N.; BLUME, K.G.; NILAND, J.; FORMAN, S.J. – Results of high-dose therapy and autologous bone marrow/stem cell transplantation during remission in poor-risk intermediate- and high-grade lymphoma: International Index high and high-intermediate risk group. *Blood*, **10**:3844-52, 1997.
- NAGLER, A.; SLAVIN, S.; VARADI, G.; NAPARSTEK, E.; SAMUEL, S.; OR, R. – Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using a fludarabine-based low intensity conditioning regimen for malignant lymphoma. *Bone Marrow Transplant*, **25**:1021-028, 2000.
- National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphoma: Summary and description of a working formulation for clinical use. *Cancer*, **49**: 2112-2135, 1988.
- OSGOOD, E.E.; RIDDLE, M.C.; MATHEWS, T.J. - Aplastic anemia treated with daily transfusions and intravenous marrow; case report. *Ann Intern Med*, **13**:357-67, 1939.

- PERRY, A.R.; PENIKET, A.J.; WATTS, M.J.; LEVERETT, D.; GOLDSTONE, A.H.; LINCH, D.C. – Peripheral blood stem cell versus autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease: equivalent survival outcome in a single-centre matched-pair analysis. *British J Hematol*, **105**:280-87, 1999.
- PHILIP, T.; GUGLIELMI, C.; HAGENBEEK, A.; SOMERS, R.; GISSELBRECHT, C.; VAN DER LELIE, H.; BRON, D.; SONNEVELD, P.; GAHN, J.I.; HAROUSSEAU, J.L.; COIFFER, B.; BIRON, P.; MANDELLI, F.; CHAUVIN, F. – Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, **333**: 1540-5, 1995.
- PHILIP, T.; ARMITAGE, J.O.; SPITZER, G.; CHAUVIN, F.; JAGANNATH, S.; CAHN, J.-Y.; COLOMBAT, F.; GOLDSTONE, A.H.; GORIN, N.C.; FLESH, M.; LAPORTE, J.-P.; MARANINCHI, D.; PICO, J.; BOSLY, A.; ANDERSON, C.; SCHOT, R.; BIRON, P.; CABANILLAS, F.; DICKE, K.; - High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, **316**:1493-98, 1987.
- PRINCE, H.M.; IMRIE, M.; CRUMO, M.; STEWART, K.; GIRIARD, C.; COLWILL, R.; BRANDWEIN, J.; TSANG, R.W.; SCOTT, J.G.; SUTTON, D.M.C.; PANTALONY, D.; CARSTAIRS, K.; SUTCLIFFE, S.B.; KEATING, A. – The role of intensive therapy and autologous blood and marrow transplantation for chemotherapy-sensitive relapsed and primary refractory non-Hodgkin's lymphoma: identification of major prognostic groups. *British J Haematol*, **92**:880-889, 1996.
- RAPOPORT, A.P.; ROWE, J.M.; KOUIDES, P.A.; DUERST, R.A.; ABOUD, C.N.; LIESVELD, J.L.; PACKMAN, C.H.; EBERLY, S.; SHERMAN, M.; TANNER, M.A.; CONSTINE, L.S.; DiPERSIO, J.F. – One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol*, **11**:2351-61, 1993.

- RATANATHARATHORN, V.; UBERTI, J; KARANES, C; ABELLA, E.; LUM, LG.; MOMIN, F.; CUMMINGS, G.; SENSEBRENNER, LL. – Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood*, **84**:1050-1055, 1994.
- RODRIGUEZ, M.A.; CABANILLAS, F.C.; VELASQUEZ, W.; HAGEMEISTER, F.B.; MCLAUGHLIN, P.; SWAN, F.; ROMAGUERA, J.E. – Results of a salvage treatment program for relapsing lymphoma: MINE consolidated with ESHAP. *J Clin Oncol*, **13**:1734-41, 1995.
- ROSEMBERG, A.S. - Autologous bone marrow transplantation in non-Hodgkin's Lymphoma. *N England J Med*, **316**:1541-42, 1987 [editorial]
- SANTINI, G.; DE SOUZA, C.A.; CONGIU, A.M.; NATI, S.; MARINO, G.; SORACCO, M.; SERTOLI, M.R.; RUBAGOTI, A.; SPRIANO, M.; VASSALO, F.; ROSSI, E.; VIMERCATI, R.; PIAGGIO, G.; FIGARI, O.; BENVENUTO, F.; ABATE, M.; TRUINI, M.; RAVETTI, J.L.; RIBIZZI, I.; DAMAZIO, E. – High-dose cyclophosphamide followed autografting can improve the outcome of relapsed or resistant non-Hodgkin's lymphomas with involved or hypoplastic bone marrow. *Leuk lymphoma*, **33**:321-330, 1999.
- SAVARESE, D.M.F.; HSIEH, C.; STEWART, F.M. – Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematologic malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol*, **15**:2981-95, 1997.
- SCHMITZ, N. – Relapsed lymphoma. Fifth Congress of the European Haematology Association. Birmingham, UK, June 2000.
- SCHMITZ, N.; LINCH, D.C.; DREGER, P.; GOLDSTONE, A.H.; BOOGAERTS, M.A.; FERRANT, A.; DEMUYNCK, H.M.S.; LINK, H.; ZANDER, A.; BARGE, A.; BORKETT, K. – Randomized trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus bone marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet*, **347**:353-57, 1996.



- SCHMITZ, N.; SEZTRO, M.; PFISTNER, B.; FERRANT, A.; DEMUYNCK, H.M.S.; GOLDSTONE, A.H.; LINCH, D.C. – High-dose therapy followed by hematopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease (HD); final results of the randomised GHSG and EBMT trial (HD-R1). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:5, 1999 (abstr).
- SERTOLI, M.R.; SANTINI, G.; CHISESI, T.; CONGIU, A.M.; RUBAGOTTI, A.; CONTU, A.; SALVAGNO, L.; COSER, P.; POCELLINI, A.; VESPIGNANI, M. – MACOP-B versus ProMACE-MOPP in the treatment of advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol*, 12:1366-74, 1994.
- SHIPP et al - A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma – The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 30:987-94, 1993.
- SHIPP, M.A.; ABELOFF, K.H.; ANTMAN, G.; CARROLL, A.; HAGENBEEK, M.; LOEFFLER, E.; MONTSERRAT, J.A.; SALLES, G.; SCHMITZ, N.; SYMANN, M.; ARMITAGE, J.O.; PHILIP, T.; COIFFIER, B. – International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. *J Clin Oncol*, 17:423-29, 1999.
- SIENA, S.; BREGNI, M.; DI NICOLA, M.; RAVAGNANI, F.; PECCATORI, F.; GANDOLA, L.; LOMBARDI, F.; TARELLA, C.; BONADONNA, G.; GIANNI, A.M. – Durability of hematopoiesis following autografting with peripheral blood hematopoietic progenitors. *Ann Oncol*, 5:935-41, 1994.
- SLAVIN, S. & NAGLER, A. – Immunotherapy in conjunction with autologous and allogeneic blood or marrow transplantation in lymphoma. *Ann Oncol*, suppl 1: S31-9, 1998.

- STEIN, R.S.; GREER, J.P.; GOODMAN, S.; BRANDT, S.J.; MORGAN, D.S.; MACON, W.R.; McCURLEY, T.L.; WOLFF, S.N. – Intensified preparative regimens and autologous transplantation in refractory or relapsed intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. *Bone marrow Transplant*, **25**:257-62, 2000.
- STIFF, P.J.; DAHLBERG, S.; FORMAN, S.J.; McCALL, A.R. HORNING, S.J.; NADEMANEE, A.P.; BLUME, K.G.; LeBLANC, M.; FISHER, R.I. – Autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: value of augmented preparative regimens—a Southwest Oncology Group trial. *J Clin Oncol*, **16**:48-55, 1998.
- SUBIRA, M.; SUREDA, A.; MARTINO, R.; GARCIA, J.; ALTES, A.; CANALS, C.; BRUNET, S.; SIERRA, J. – Autologous stem cell transplantation for high-risk Hodgkin's disease: improvement over time and impact of conditionant regimen. *Haematol*, **85**:167-72, 2000.
- SURBONE, A.; ARMITAGE, J.O.; GALE, R.P. – Autotransplantation in lymphoma: better therapy or healthier patients? *Ann Intern Med*, **114**:1059-60, 1991.
- SUTHERLAND, D.R.; KEATING, A.; NAYAR, R.; ANANIA, S.; STEWART, A.K.; - Sensitive detection and enumeration of CD34+ cells in peripheral and cord blood by flow cytometry. *Exp Hematol*, **22**:1003-10, 1994.
- SWEETENHAM, J.W.; CARELLA, A.M.; GOLNAZ, T.; CUNNINGHAM, D.; MARCUS, R.; VOLPE, A.D.; LINCH, D.C.; SCHMITZ, N.; GOLDSTONE, A.H. – High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*, **17**:3101-09, 1999.
- SWEETENHAM, J.W.; TAGHIPOUR, G.; MILLIGAN, D.; BLYSTAD, A.K.; CABALLERO, D.; FASSAS, A.; GOLDSTONE, A.H. – High-dose therapy and autologous stem cell rescue for patients with Hodgkin's disease in first relapsed after chemotherapy: results from the EBMT. *Bone Marrow Transplant*, **20**:745-52, 1997.



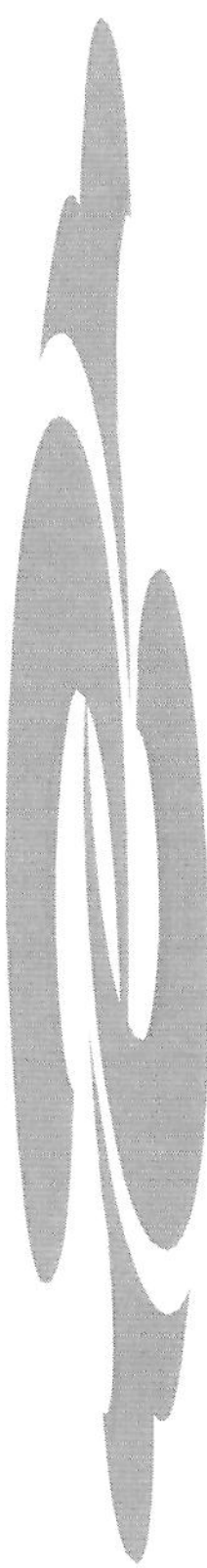
- TAKVORIAN, T.; CANELLOS, G.P.; RITZ, J.; FREEDMAN, A.S.; ANDERSON, K.C.; MAUCH, P.; TARBELL, N.; CORAL, F.; DALEY, H.; YEAP, B.; SCHLOSSMAN, S.F.; NADLER, L.M. – Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. *N Engl J Med*, **316**:1499-505, 1987.
- TARELLA, C.; CASTELLINI, C.; CHERASCO, C.; BONDESAN, P.; GIARETTA, F.; CORRADINE, P.; CARACCIOLLO, D.; GAVAROTTI, P.; PHIERI, A. – Peripheral blood progenitor cell mobilization in patients with primary refractory lymphoma or at first relapse: comparison with patients at diagnosis and impact on clinical outcome. *British J Hematol*, **99**:41-6, 1997.
- THOMAS, E. D. & STORB, R. – Technique for human marrow grafting. *Blood*, **36**:507-15, 1970.
- THOMAS, E.D.; STORB, R.; CLIFT, R.A.; FEFER, A.; JOHNSON, F.L.; NEIMAN, P.E.; LERNER, K.J.; CLUCKSBERG, H.; BUCKNER, D. – Bone marrow transplantation. *N Engl J Med*, **292**:832-43, 895-92, 1975.
- VAN BESIEEN, K.W.; DE LIMA, M.; GIRALT, S.A.; MOORE, D.F.; KHOURI, I.F.; RONDÓN, G.; MEHRA, R.; ANDERSSON, B.S.; DYER, C.; CLEARY, K.; PRZEPIORKA, D.; GAJEWSKI, J.L.; CHAMPLIN, R.E. – Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant*, **19**:977-82, 1997.
- VELA-OJEDA, J.; TRIPP-VILLANUEVA, F.; MONTIEL-CERVANTES, L.; SANCHEZ-CORTÉS, E.; AYALA-SÁNCHEZ, M.; GUEVARA-MORENO, M.E.; GARCÍA-LEON, L.D.; ROSAS-CABRAL, A.; GARCÍA-RUIZ ESPARZA, M.A. – Prospective randomized trial comparing high-dose ifosfamide+ GM-CSF for blood progenitor cell mobilization. *Bone Marrow Transplant*, **25**:1141-146, 2000.
- VELASQUEZ, W.S.; MCLAUGHLIN, P.; TUCKER, S.; HAGEMEISTER, F.B.; SWAN, F.; RODRIGUEZ, M.A.; ROMAGUERA, J.; RUBENSTEIN, E.; CABANILLAS, F. – ESHAP—an effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma: a 4-year follow-up study. *J Clin Oncol*, **12**:1169-76, 1994.

- VELASQUEZ, W.S.; CABANILLAS, F.; SALVADOR, P. - Effective salvage therapy for lymphoma with cisplatin in combination with high-dose Ara-C and dexamethasone (DHAP). *Blood*, 71:117-122, 1988.
- VERDONK, L.F.; VAN PUTEN, W.L.J.; HAGENBEEK, A.; SCHOUTEN, H.C.; SONNEVELD, P.; VAN IMHOF, G.W.; KLUIN-NELEMANS, H.C.; RAEMAEEKERS, J.M.M.; VAN OERS, R.H.J.; HAAK, H.L.; SCHOTS, R.; DEKKER, W.; DE GAST, G.C.; LOWENBERG, B. - Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 332:1045-51, 1995.
- VOSE, J.M.; ANDERSON, I.R.; KESSINGER, A.; BIERMAN, P.J.; COCCIA, P.; REED, E.C.; OORDON, B.; ARMITAGE, J.O. - High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, 11:1846-51, 1993.
- WATTS, M.J.; SULLIVAN, A.M.; JAMIESON, E.; PEARCE, R.; FIELDING, A.; DEVEREAUX, S.; GOLDSTONE, A.H.; LINCH, D.C. - Progenitor-cell mobilization after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 15:535-46, 1997.
- WATTS, M.J.; SULLIVAN, A.M.; JAMIESON, E.; PEARCE, R.; FIELDING, A.; DEVEREUX, S.; GOLDSTONE, A.H.; LINCH, D.C. - progenitor-cell mobilisation after low-dose cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor: an analysis of progenitor-cell quantity and quality and factors predicting for these parameters in 101 pretreated patients with malignant lymphoma. *J Clin Oncol*, 15:535-46, 1997.

WEAVER, C.H.; SCHWARTZBERG, L.; ZHEN, B.; MANGUM, M.; LEFF, R.; TAUER, K.; ROSEMBERG, A.; PENDERGRASS, K.; KAYWIN, P.; HAINSWORTH, J.; GRECO, F.A.; WEST, W.H.; BUCKNER, C.D. – High-dose chemotherapy and peripheral blood stem cell infusion in patients with non-Hodgkin's lymphoma: results of outpatient treatment in community cancer centers. *Bone Marrow Transplant*, **20**:753-60, 1997.

WIERNICK, P.H.; CANELLOS, G.P.; DUTCHER, J.P.; KYLE, R.A.; - Neoplastic diseases of the blood. 3.ed. New York. Churchill Livingstone, 1998. 1204 p.

YUEN, A.R.; ROSEMBERG, S.A.; HOPPE, R.T.; HALPERN, J.D.; HORNING, S.J. – Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*, **89**:814-22, 1997.



## ***9. ANEXOS***

### Protocolo de tratamento para Cy (4 g/m<sup>2</sup>)

Hora	Cyclofosfamida	Uromitexan
0	Cy 1.0 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
1		1.0 g / i.v. / bolus
3	Cy 1.0 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
4		1.0 g / i.v. / bolus
6	Cy 1.0 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
7		1.0 g / i.v. / bolus
9	Cy 1.0 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
10		1.0 g / i.v. / bolus
12/15/18/21/24/27/30		

- Hiper-hidratação: S. F. + KCL 30 mEq/L + NaHCO<sub>3</sub> 30 mEq/L (3000 mL/m<sup>2</sup>/24 horas)
  - Furosemide 20 mg antes da primeira administração do Cy.
  - pH Urina > 7, avaliação a cada 2 horas, NaHCO<sub>3</sub> 8.4% quando necessário.
  - Diurese a cada 2 horas, balanço a cada 12 horas - a ser corrigido com furosemide quando necessário.
  - Acetazolamide 250 mg p.o a cada 6 horas, começando 4 horas antes do Cy.
  - Ondansetrone 8 mg antes do Cy e toda 8 hs i.v. quando necessário
- \* Começo da hiper-hidratação, deve ser de no mínimo 12 horas antes de iniciar a Cyclofosfamida.

### Protocolo de tratamento para Cy (7 g/m<sup>2</sup>)

Hora	Cyclofosfamida	Uromitexan
0	Cy 1.4 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
1		1.5 g / i.v. / bolus
3	Cy 1.4 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
4		1.5 g / i.v. / bolus
6	Cy 1.4 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
7		1.5 g / i.v. / bolus
9	Cy 1.4 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
10		1.5 g / i.v. / bolus
12	Cy 1.4 g/m <sup>2</sup> / i.v. / 1 hora	
13		1.5 g / i.v. / bolus
15/18/21/24/27/30		1.0 g / i.v. / bolus

- Hiper-hidratação: S. F. + KCL 30 mEq/L + NaHCO<sub>3</sub> 30 mEq/L (3000 mL/m<sup>2</sup>/24 horas)
  - Furosemide 20 mg antes da primeira administração do Cy.
  - pH Urina > 7, avaliação a cada 2 horas, NaHCO<sub>3</sub> 8.4% quando necessário.
  - Diurese a cada 2 horas, balanço a cada 12 horas - a ser corrigido com furosemide quando necessário.
  - Acetazolamide 250 mg p.o a cada 6 horas, começando 4 horas antes do Cy.
  - Ondansetrone 8 mg antes do Cy e toda 8 hs i.v. quando necessário
- \* Começo da hiper-hidratação, deve ser de no mínimo 12 horas antes de iniciar a Cyclofosfamida.

**Protocolo de tratamento para VP-16**Paciente: \_\_\_\_\_ SC: \_\_\_\_\_ m<sup>2</sup>Dose Total Administrada de VP-16 (2 gr/m<sup>2</sup>) = \_\_\_\_\_ / gr**Hidratação:** Total de 24 horas (2 l/m<sup>2</sup>/24 h) \_\_\_\_\_ cc/24 h

Início: hora 20:00 do dia anterior a administração do Vepesid \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

e término na hora 20:00 do dia posterior \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, como segue:

Via no. 1: Fisiológica: 500 cc + K 30 mEq de infusão - \_\_\_\_\_ cc/h

Via no. 2: Glicosada 5% 500 cc + NaHCO<sub>3</sub> 30 mEq de infusão - \_\_\_\_\_ cc/h

A partir da hora 20:00 do dia posterior \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, a hidratação continua com a fisiológica, alternando com a glicosada 5% (K 15 mEq + NaHCO<sub>3</sub> 15 mEq), infusão via única com 120 cc/h.

**Pré Administração:**

SOLUMEDROL: 125 mg e.v. hora 9:00 do dia 0: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

VEPESID: \_\_\_\_ gr (\_\_\_\_ total em ml) em seringa bomba (ou bomba de infusão) com 20 ml/h – não diluída

Duração total: 8 horas

Dia 0: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ das 10:00 às 18:00 h

DIAMOX 250mg: Dia 0: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
1 cp a cada 6 horas (6 – 12 – 18 – 24)ZOFTRAN Dia 1: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ 1 cp na hora 6:00  
2 ampolas em solução fisiológica de 100 ml em 15 minutos  
Dia ) \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ - hora: 9:00

1 ampola em solução fisiológica de 100 ml em 15 minutos

Dia 0: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ - hora 17:00

Dia 1: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ - hora 1:00; 9:00; 17:00

Dia 2: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ - hora 1:00; 9:00; 17:00

---

TYLENOL

1 cp na hora 14:00 se tiver febre ou se necessário posteriormente.

---

DIURESE

Dia 0: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a cada 2 horas

Dia 1: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ a cada 4 horas

Se diurese < 100 ml/hora ou peso > 1 kg em relação ao basal pré hidratação, fazer Lasix – 1 ampola e.v.



**Protocolo BEAM**

<b>Carmustina</b>	300mg/m <sup>2</sup>	Dia -6
<b>Etoposide</b>	200mg/m <sup>2</sup>	Dias -5,-4,-3,-2
<b>Citarabina</b>	200mg/m <sup>2</sup>	Dias -5,-4,-3,-2
<b>Melphalan</b>	140mg/m <sup>2</sup>	Dia -1

## TOXICIDADE (CRITÉRIOS: WHO)

TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
<b>Hematológica (adulto)</b>					
Hemoglobina g/100ml	$\geq 11,0$	9,5 - 10,9	8,0 - 9,4	6,5 - 7,9	$< 6,5$
Leucócitos 1000/mm <sup>3</sup>	$\geq 4,0$	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	$< 1,0$
Granulócitos 1000/mm <sup>3</sup>	$\geq 2,0$	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	$< 0,5$
Plaquetas 1000/mm <sup>3</sup>	$\geq 100$	75 - 99	50 - 74	25 - 49	$< 25$
Hemorragia	nenhuma	petéquias	perda leve de sangue	perda significativa de sangue	debilidade por perda de sangue
<b>Gastrointestinal</b>					
Bilirrubina	$\leq 1,25 \times N$	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	$> 10 \times N$
TGO / TGP	$\leq 1,25 \times N$	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	$> 10 \times N$
Fosfatase Alcalina	$\leq 1,25 \times N$	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	$> 10 \times N$
ORAL	nenhuma	irritação local/eritema	eritema, estomatite; pode ingerir alimentos sólidos	estomatite; necessidade de dieta líquida	impossibilidade de se alimentar
Náuseas / vômitos	nenhuma	náuseas	vômitos transitórios	vômitos que requerem terapia	vômitos intratáveis
Diarréia	nenhuma	transitória < 2 dias	tolerável, $\geq 2$ dias	intolerável, requer terapia	desidratação
<b>Renal-Vesical</b>					
Uréia sérica	$\leq 1,25 \times N$	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	$> 10 \times N$
Creatinina sérica	$\leq 1,25 \times N$	1,26 - 2,5 x N	2,6 - 5 x N	5,1 - 10 x N	$> 10 \times N$
Proteinúria	nenhuma	1 + < 0,3 g/dl	2 - 3 + 0,3 - 1,0 g/dl	4 + > 1,0 g/dl	síndrome nefrótica
Hematúria	nenhuma	microscópica	macroscópica	macroscópica + coágulos	uropatia obstrutiva
<b>Pulmonar</b>	nenhuma	sintomas leves	dispnéia de esforço	dispnéia em repouso	necessidade de repouso absoluto no leito
<b>Febre induzida pela droga</b>	nenhuma	febre < 38°C	febre 38 - 40°C	febre > 40°C	febre com hipotensão
<b>Alérgica</b>	nenhuma	edema	broncoespasmo NÃO precisando de terapia parenteral	broncoespasmo precisando de terapia parenteral	anafilaxia
<b>Cutânea</b>	nenhuma	eritema	descamação seca, vesiculação, prurido	descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, necrose requerendo cirurgia
<b>Cabelo</b>	nenhuma	perda mínima de cabelo	alopecia escamosa moderada	alopecia completa porém reversível	alopecia não reversível
<b>Infecção (especificar o local)</b>	nenhuma	infecção leve	infecção moderada	infecção grave	infecção grave com hipotensão
<b>Cardíaca</b>					
Ritmo	Nenhuma	taquicardia sinusal > 110 bpm / repouso	EVs unifocais, arritmia atrial	EVs multifocais	Taquicardia ventricular
Função	Nenhuma	assintomática, porém com sinais anormais	disfunção sintomática transitória, terapia desnecessária	disfunção sintomática que responde à terapia	disfunção sintomática refratária à terapia
Pericardite	Nenhuma	derrame assintomático	sintomática, não há necessidade de drenagem	tamponamento cardíaco, drenagem necessária	tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia

<b>Neurotoxicidade</b>					
Estado de consciência	atento	letargia transitória	sonolência <50% do tempo que fica acordado	sonolência ≥50% do tempo que fica acordado	Estado de coma
Periférica	nenhuma	parestesia e/ou redução dos reflexos dos tendões	parestesia severa e/ou pequena redução motora	parestesia intolerável e/ou perda acentuada da capacidade motora	paralisia
Constipação**	nenhuma	leve	moderada	distensão abdominal	distensão e vômitos
<b>Dor ***</b>	nenhuma	Leve	moderada	severa	intratável
<b>Medula Óssea</b>	normal	Discretamente hipocelular (até 25%)	moderadamente hipocelular (até 50%)	marcadamente hipocelular (até 75%)	aplasia
<b>Eletrólitos</b>					
Sódio	135 - 145	146-149 / 130-134	150-155 / 125-129	156-164 / 116-124	>165 / < 115
Potássio	3,5 - 5,4	5,5-5,9 / 3,1-3,4	6,0-6,4 / 2,6-3,0	6,5-6,9 / 2,1-2,5	> 7,0 / < 2,0
Cálcio	8,5 - 10,5	10,6-11,2 / 7,8-8,4	11,3-11,9 / 7,0-7,7	12,0-12,9 / 6,1-6,9	> 13,0 / < 6,0
Magnésio	1,5 - 2,0	1,2 - 1,4	0,9-1,1	0,5 - 0,8	< 0,5
<b>Peso Corpóreo</b>	Estável	perda < 5 %	perda de 5 a 10%	perda de 10 a 20 %	perda > 20 %
<b>Performance * *</b> (Karnofsky)	0 = norma (90/100)	1 = média restrição (70 - < 90)	2 =restrição+intens ( 50 - < 70)	3 = cama ou cadeira de rodas ( 30 - < 50)	4 =total dependência ( < 30)

**TERMO DE CONSENTIMENTO PARA TMO AUTÓLOGO**

Instituição: .....

Eu, ....., fui convidado a participar do estudo clínico randomizado e autorizo à equipe médica desta instituição, sob a coordenação do Dr. ...., realizar em minha pessoa um *Transplante Autólogo de Células-Tronco Periféricas*, estando plenamente informado das minhas condições clínicas atuais, do prognóstico da minha doença, das chances de cura, enfim, dos riscos inerentes a tal procedimento (alguns eventualmente fatais).

Os detalhes do procedimento foram discutidos comigo, inclusive as drogas que serão utilizadas e os efeitos colaterais esperados. Também foram enfatizados 3 pontos:

- 1) A ocorrência certa de um quadro transitório de *Aplasia Medular* durante o qual o número de leucócitos e plaquetas se reduzem a níveis críticos, podendo causar a necessidade de transfusões de sangue e risco de infecções e hemorragias potencialmente graves, que só cessará quando a medula óssea transplantada começar a funcionar, cerca de 3 a 4 semanas após o transplante;
- 2) A ocorrência de *Efeitos Tóxicos*, na sua grande maioria transitórios, mas eventualmente graves e/ou fatais a curto ou longo prazo, provocados pelos medicamentos administrados, principalmente sobre fígado, pulmões, pele, rins e vias urinárias, tubo digestivo e sistema nervoso, que foi abordado com detalhes, assim como as medidas adequadas ao seu tratamento;
- 3) A possibilidade de *Falha ou Insuficiência de Pega do Enxerto e os Efeitos Colaterais tardios* provocados pelo procedimento e medicamentos administrados, dentre eles a esterilidade e o aumento de chance de se adquirir outras doenças malignas, mesmo que vários anos após o transplante.

Portanto, concordo em participar do estudo, autorizando também a manipulação dos dados e se necessário o armazenamento de material biológico pelos pesquisadores envolvidos.

.....  
Paciente.....  
Médico.....  
Testemunha

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

UPN	Sexo	DIAG	Diag/esp	DHL	Estad	SITIO	SINTE	Dt Diagn	idade/TM	Qdade/CY	Dt Nasc	PreColeta	Sit	CatCol	LDH	Dt CY
1	F	LH	150	ND	4	MO	B	08/out/1992	32	30	15/jan/1969	RS	Vivo	Sens	ND	08/dez/1998
2	F	LH	150	215	2		A	21/set/1995	45	41	28/set/1955	RS	Vivo	Sens	138	15/fev/1997
3	M	LNH	107	ND	3		B	15/mar/1997	53	52	28/fev/1946	PD	Morto	Nsens	ND	08/dez/1997
4	F	LNH	107	692	4	Pulmão	B	19/jan/1999	65	64	17/jun/1935	RP	Morto	Sens	840	22/set/1999
5	F	LNH	106	381	3		B	15/set/1997	24	21	24/dez/1976	RP	Vivo	Sens	ND	01/mar/1998
6	M	LNH	115	546	4	MO	B	15/jan/1999	50	49	07/nov/1950	RP	Vivo	Sens	365	05/ago/1999
7	M	LNH	106	382	4	MO	A	26/jun/1999	57	56	28/mar/1943	RP	Vivo	Sens	ND	08/set/1999
8	M	LNH	103	245	4	MO	B	06/out/1994	80	59	29/jan/1941	RS	Vivo	Sens	275	10/jan/2000
9	F	LNH	107	520	2		B	15/out/1998	37	35	23/out/1963	PD	Vivo	Nsens	400	01/fev/1999
10	M	LNH	107	393	4	MO	A	20/abr/1998	23	21	17/nov/1977	RP	Vivo	Sens	546	20/nov/1998
11	F	LNH	107	146	4	Pulmão	B	04/nov/1998	46	45	01/mar/1954	RP	Vivo	Sens	249	24/set/1999
12	M	LH	150	323	4	Fígado	B	01/mar/1998	16	15	30/mar/1984	RP	Vivo	Sens	220	04/mar/1999
13	M	LNH	107	284	4	MO	A	09/fev/1999	48	47	26/jun/1952	RP	Vivo	Sens	259	12/ago/1999
14	M	LNH	107	750	4	MO	B	09/nov/1998	57	56	04/fev/1944	RP	Vivo	Sens	ND	30/jul/1999
15	F	LH	150	356	2		B	15/ago/1998	13	12	18/nov/1986	PD	Morto	Nsens	125	21/abr/1999
16	F	LH	150	338	4	Pulmão	B	09/jan/1999	19	18	29/out/1981	PD	Vivo	Nsens	370	04/nov/1999
17	M	LNH	107	319	3		A	09/set/1997	21	19	10/jan/1980	RP	Vivo	Sens	ND	15/out/1998
18	M	LH	150	465	4	MO	B	16/jun/1997	26	25	15/mar/1975	RS	Vivo	Sens	399	01/abr/2000
19	F	LNH	131	350	3		B	15/jul/1998	54	53	05/fev/1946	PD	Morto	Nsens	392	03/mar/1999
20	F	LH	150	538	2		A	15/ago/1998	37	35	17/jun/1963	RS	Vivo	Sens	398	16/jun/1998
21	M	LNH	107	403	3		B	15/fev/1995	49	48	21/abr/1951	RS	Vivo	Sens	678	16/jul/1999
22	M	LNH	107	338	4	MO	A	15/out/1998	50	49	04/nov/1950	RP	Vivo	Sens	298	10/out/1999
23	M	LNH	107	876	4	MO	B	27/jan/1997	24	24	15/mar/1974	PD	Morto	Nsens	ND	16/abr/1998
24	M	LH	150	369	3		A	16/set/1992	22	19	16/abr/1978	RS	Vivo	Sens	ND	01/mar/1997
25	F	LNH	117	185	2		B	25/out/1996	28	26	14/nov/1972	RS	Vivo	Sens	146	15/jul/1998
26	F	LH	150	ND	2		A	09/dez/1998	55	54	17/jun/1945	RP	Vivo	Sens	ND	13/nov/1999
27	F	LH	150	319	2		A	07/mar/1997	22	20	24/dez/1978	RS	Vivo	Sens	280	25/fev/1999
28	F	LNH	107	622	2		B	17/mar/1997	33	33	22/mar/1965	PD	Morto	Nsens	312	15/mar/1998
29	M	LH	150	256	2		A	15/jan/1996	30	28	19/dez/1970	RS	Vivo	Sens	240	20/mar/1999
30	F	LH	150	220	2		A	15/jul/1992	27	26	03/out/1973	PD	Morto	Nsens	350	11/set/1999
31	F	LNH	107	82	1		A	15/jun/1993	48	45	15/jan/1953	RS	Vivo	Sens	ND	28/jan/1998
32	F	LNH	107	838	2		A	15/out/1998	32	31	06/jun/1968	RP	Vivo	Sens	ND	28/ago/1999
33	M	LH	150	252	2		B	15/ago/1996	20	19	17/jul/1980	RS	Vivo	Sens	345	02/abr/1999
34	M	LNH	107	ND	4	Fígado	B	15/out/1998	50	50	14/fev/1950	NR	Morto	Nsens	ND	30/dez/1999
35	M	LH	150	1112	3		B	15/set/1998	33	33	10/jun/1967	PD	Morto	Nsens	1342	20/jan/2000



UPN	DOSE	Data de Outras Q	Dt MTX	Dt VP	Pre TMO	Cat TMO	LDH1	Dt TMO	Dt Alta Hosp	Total Hosp	Dia Pega Gran
1	7		06/jan/1999	28/jan/1999	RP	Sens	351	08/mar/1999	27/mar/1999	19	11
2	0	15/fev/1997	30/mar/1997	20/abr/1997	RC	Sens	ND	03/jun/1997	04/jul/1997	31	17
3	7			01/jun/1998	PD	Nsens	ND	11/jul/1998	30/jul/1998	19	13
4	0	22/set/1999		20/dez/1999	RC	Sens	572	05/fev/2000	12/fev/2000	7	
5	7			01/abr/1998	RP	Sens	324	20/mar/1998	04/jun/1998	15	11
6	7			12/set/1999	RC	Sens	350	17/nov/1999	29/nov/1999	12	11
7	7			01/out/1999	RP	Sens	382	12/nov/1999	27/nov/1999	15	11
8	4			01/mar/2000	RC	Sens	234	27/abr/2000	12/mar/2000	15	15
9	7			10/mar/1999	RC	Sens	250	11/jun/1999	28/jun/1999	17	12
10	4			20/jan/1999	RP	Sens	329	04/mar/1999	17/mar/1999	13	11
11	7			28/out/1999	RC	Sens	200	25/fev/2000	19/mar/2000	23	22
12	7		07/abr/1999	03/mar/1999	RC	Sens	239	21/jun/1999	07/jul/1999	16	11
13	7			15/set/1999	RC	Sens	259	14/jan/2000	24/jan/2000	10	9
14	4			15/set/1999	RC	Sens	290	08/out/1999	27/out/1999	19	11
15	7		02/mar/1999	19/mar/1999	PD	Nsens	717	13/jul/1999	10/ago/1999	28	
16	7		02/dez/1999	18/dez/1999	PD	Nsens	ND	29/fev/2000	21/mar/2000	21	11
17	0	15/out/1998		28/nov/1998	RP	Sens	ND	19/jan/1999	05/fev/1999	17	10
18	7		21/abr/2000	18/mar/2000	RC	Sens	265	14/jul/2000	25/jul/2000	11	9
19	4			20/abr/1999	PD	Nsens	246	12/jul/1999	29/jul/1999	17	15
20	7		08/jul/1998	21/jul/1998	RC	Sens	196	01/out/1998	27/out/1998	26	26
21	7			02/set/1999	RC	Sens	340	13/out/1999	26/out/1999	13	11
22	4			07/dez/1999	RC	Sens	ND	17/mar/2000	31/mar/2000	14	12
23	7			20/mar/1998	RC	Sens	ND	29/jun/1998	03/jul/1998	4	
24	0	01/mar/1997		25/mar/1997	RC	Sens	ND	30/jun/1997	23/jul/1997	23	23
25	7			10/set/1998	RC	Sens	240	05/nov/1998	28/nov/1998	13	12
26	7		05/dez/1999	29/dez/1999	RP	Sens	262	02/fev/2000	17/fev/2000	15	9
27	7		30/mar/1999	24/abr/1999	RP	Sens	200	09/set/1999	22/set/1999	13	10
28	7			29/abr/1998	PD	Nsens	443	15/jun/1998	27/jun/1998	12	
29	4		10/jun/1999	23/jun/1999	RC	Sens	198	01/out/1999	13/out/1999	12	11
30	7		28/out/1999	28/nov/1999	PD	Nsens	655	29/mar/2000	14/jun/2000	16	
31	7			19/fev/1998	RC	Sens	ND	13/mar/1998	26/mar/1998	13	7
32	7			29/set/1999	RC	Sens	240	14/jan/2000	27/jan/2000	13	12
33	7		13/mar/1999	01/jun/1999	RC	Sens	280	16/ago/1999	28/ago/1999	12	11
34	7										
35	7										

UPNDia	PegaPlaq	Dt PegaGran	DtPegaPlaq	Sit	Dt Óbito	CausaOb	Tipo Enxerto	Condico/TMC	Recalda	Dt Recaida	Cls Monoc
1	9	19/mar/1999	17/mar/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,40
2	17	20/jun/1997	20/jun/1997	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,80
3	14	24/jul/1998	25/jul/1998	Morto	10/fev/1999	ProgDça	CPP	BEAM	Não		1,24
4				Morto	12/fev/2000	Infec Bact	CPP	BEAM	Não		9,79
5	13	31/mar/1998	02/jun/1998	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,80
6	19	28/nov/1999	06/dez/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		2,06
7	14	23/nov/1999	26/nov/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,56
8	34	12/mar/2000	31/mar/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,24
9	56	23/jun/1999	06/ago/1999	Vivo			MO + CPP	BEAM	Não		5,27
10	19	15/mar/1999	23/mar/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,24
11	27	18/mar/2000	23/mar/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,95
12	17	02/jul/1999	08/jul/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,63
13	8	23/jan/2000	22/jan/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,79
14	42	19/out/1999	19/nov/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,73
15				Morto	10/ago/1999	ProgDça	CPP	BEAM	Não		7,50
16	16	11/mar/2000	16/mar/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		2,78
17	13	29/jan/1999	01/fev/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,80
18	9	23/jul/2000	23/jul/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,25
19	0	27/jul/1999	12/jul/1999	Morto	10/out/1999	ProgDça	CPP	BEAM	Não		1,25
20	46	27/out/1998	16/nov/1998	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,73
21	12	24/out/1999	25/out/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,56
22	38	29/mar/2000	24/abr/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		3,53
23				Morto	03/jul/1998	Cardiaca	CPP	BEAM	Não		1,73
24	62	03/jul/1997	11/ago/1997	Vivo			CPP	BEAM	Não		ND
25	25	17/nov/1998	30/nov/1998	Vivo			CPP	BEAM	Não		ND
26	9	11/fev/2000	11/fev/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,35
27	11	19/set/1999	20/set/1999	Vivo			CPP	BEAM	SIM	10/set/2000	2,28
28				Morto	27/jun/1998	ProgDça	MO	BEAM	Não		1,24
29	17	12/out/1999	18/out/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		3,03
30				Morto	14/jun/2000	ProgDça	CPP	BEAM	Não		13,25
31	10	20/mar/1998	23/mar/1998	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,07
32	20	26/jan/2000	03/fev/2000	Vivo			CPP	BEAM	Não		0,28
33	14	27/ago/1999	30/ago/1999	Vivo			CPP	BEAM	Não		1,90
34				Morto	09/fev/2000	Card Pós CTX					
35				Morto	29/fev/2000	Infec Pós CTX					

UPN	Clis Nucl	CD34	TotAfereses	Dt RC	StatusDca	Status p/Prog	Total QTs	Tipo QT	Dt Follow up
1	2,70	6,76	03	07/abr/1999	RC	RC (vivo)	01	MOPP	15/set/2000
2	1,50	8,43	02	03/jul/1997	RC	RC (vivo)	02	MOPP+EVA	15/set/2000
3	2,85	6,73	02		Morto	Prog/Rec/NR (obito)	01	CHOP-BLEO	10/fev/1999
4	12,43	6,02	03	05/jan/2000	Morto	Prog/Rec/NR (obito)	02	CHOPB+DHAP	12/fev/2000
5	2,10	29,30	02	19/jun/1998	RC	RC (vivo)	01	MACOP	15/set/2000
6	3,11	6,42	02	17/dez/1999	RC	RC (vivo)	01	VACOP	15/set/2000
7	3,00	6,19	02	12/jan/2000	RC	RC (vivo)	01	VACOP	15/set/2000
8	3,35	10,65	02	10/jan/2000	RC	RC (vivo)	01	MACOP	15/set/2000
9	9,23	3,19	07	10/mar/1999	RC	RC (vivo)	03	FMACHOP+MACOP+DHAP	15/set/2000
10	1,40	6,76	03	03/abr/1999	RC	RC (vivo)	02	MACOP+VACOP	15/set/2000
11	2,17	11,50	01	25/jan/2000	RC	RC (vivo)	01	CHOP	15/set/2000
12	2,62	7,47	03	21/mar/1999	RC	RC (vivo)	01	MOP+ABV	15/set/2000
13	1,35	15,21	02	14/dez/1999	RC	RC (vivo)	01	VACOP	15/set/2000
14	3,03	5,98	03	08/set/1999	RC	RC (vivo)	02	VACOPb+DHAP	15/set/2000
15	9,84	5,31	05		Morto	Prog/Rec/NR (obito)	02	COP+ABV(1)	10/ago/1999
16	4,59	7,87	04		NR	NR (vivo)	01	MOP+ABV	15/set/2000
17	1,50	8,43	02	18/fev/1999	RC	RC (vivo)	01	MOP+ABV	15/set/2000
18	2,97	10,63	02	01/abr/2000	RC	RC (vivo)	01	MOP+ABV	15/set/2000
19	1,95	5,77	02		Morto	Prog/Rec/NR (obito)	01	CHOPB	10/out/1999
20	3,22	4,60	06	01/set/1998	RC	RC (vivo)	01	MOPP	15/set/2000
21	1,76	6,19	02	16/jul/1999	RC	RC (vivo)	02	FMACHOP + MACOP	15/set/2000
22	6,26	2,03	06	17/fev/2000	RC	RC (vivo)	02	VACOP+DHAP	15/set/2000
23	2,88	6,73	02	29/mar/1998	Morto	Prog/Rec/NR (obito)	01	CHOPB+DHAP	03/jul/1998
24	2,39	1,07	03	10/mar/1997	RC	RC (vivo)	02	MOPP-ABV+DHAP+CEP	15/set/2000
25	1,43	8,28	01	15/jul/1998	RC	RC (vivo)	02	MACOP+MOP+ABV	15/set/2000
26	ND	15,21	01	03/mar/2000	RC	RC (vivo)	01	MOPP-ABV	15/set/2000
27	4,11	5,90	04	09/out/1999	Recalida	Prog/Rec/NR (obito)	01	MOP+ABV	15/set/2000
28	3,86	5,77	04		Morto	Prog/Rec/NR (obito)	01	MACOPB	15/set/2000
29	7,15	5,98	03	01/set/1999	RC	RC (vivo)	02	CMOP+MOPP-ABV	27/jun/1998
30	16,16	3,29	08		Morto	Prog/Rec/NR (obito)	03	CMOP+ABV+Brasil	15/set/2000
31	2,39	3,01	03	13/fev/1998	RC	RC (vivo)	01	CHOP-BLEO	14/jun/2000
32	0,60	9,82	02	14/dez/1999	RC	RC (vivo)	01	VACOP	15/set/2000
33	3,30	4,61	03	02/abr/1999	RC	RC (vivo)	01	MOP+ABV	15/set/2000
34					Morto	Prog/Rec/NR (obito)	03	HOPB+FLUDAMITO+VPPRE	09/fev/2000
35					Morto	Prog/Rec/NR (obito)	01	MOPP-ABV	29/fev/2000



UPN	Dt evento	Tempo CTX-TMO	SG-CY	TP-Prod	SitDFS	DFS	SG-TMO
1	15/set/2000	90	647	647	0	527	557
2	15/set/2000	108	1308	1308	0	1170	1200
3	10/fev/1999	215	429	429			214
4	12/fev/2000	136	143	143	1	38	7
5	15/set/2000	80	929	929	0	819	849
6	15/set/2000	104	407	407	0	273	303
7	15/set/2000	65	373	373	0	247	308
8	15/set/2000	108	249	249	0	249	141
9	15/set/2000	130	592	592	0	494	462
10	15/set/2000	104	665	665	0	531	561
11	15/set/2000	154	357	357	0	234	203
12	15/set/2000	109	561	561	0	483	452
13	15/set/2000	155	400	400	0	276	245
14	15/set/2000	70	413	413	0	373	343
15	10/ago/1999	83	111	111			28
16	15/set/2000	117	316	316			199
17	15/set/2000	96	701	701	0	575	605
18	15/set/2000	104	167	167	0	167	63
19	10/out/1999	131	221	221			90
20	15/set/2000	107	822	822	0	745	715
21	15/set/2000	89	427	427	0	427	338
22	15/set/2000	159	341	341	0	211	182
23	03/jul/1998	74	78	78	1	35	4
24	15/set/2000	40	1233	1233	0	1224	1193
25	15/set/2000	113	793	793	0	793	680
26	15/set/2000	81	307	307	0	196	226
27	10/set/2000	196	568	568	1	337	367
28	27/jun/1998	92	104	104			12
29	15/set/2000	134	484	484	0	380	350
30	14/jun/2000	261	277	277			16
31	15/set/2000	44	961	961	0	945	917
32	15/set/2000	139	384	384	0	276	245
33	15/set/2000	136	532	532	0	532	396
34	09/fev/2000		41	41			
35	29/fev/2000		40	40			