

RENATA BALDISSERA CARDOSO

**INTENSIFICAÇÃO PRECOCE E
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULA
PROGENITORA HEMATOPOÉTICA VERSUS
QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL EM
PACIENTES PORTADORES DE LINFOMAS
NÃO-HODGKIN AGRESSIVOS E DE ALTO
RISCO COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA**



UNICAMP

2005

**INTENSIFICAÇÃO PRECOCE E TRANSPLANTE
AUTÓLOGO DE CÉLULA PROGENITORA
HEMATOPOÉTICA VERSUS QUIMIOTERAPIA
CONVENCIONAL EM PACIENTES PORTADORES
DE LINFOMAS NÃO-HODGKIN AGRESSIVOS E DE
ALTO RISCO COMO TERAPIA DE PRIMEIRA LINHA**

Aluna: Renata Baldissera Cardoso

Orientador: Prof. Dr. Cármino Antonio de Souza

Tese apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do título de Doutor em Clínica Médica, área de Clínica Médica.

Campinas-SP

2005

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

C179i Cardoso, Renata Baldissera
Intensificação precoce e transplante autólogo de célula progenitora hematopoética versus quimioterapia convencional em pacientes portadores de linfoma não-Hodgkin agressivos e de alto risco como terapia de primeira linha. / Luiz Odorico Monteiro de Andrade. Campinas, SP : [s.n.], 2005.

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

1. Linfoma não-Hodgkin. 2. Transplante autólogo. 3. Transplante de células – tronco hematopoéticas. 4. Quimioterapia. I. Souza, Cármino Antonio de. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

*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.*

*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 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 doutorado.

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

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

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

À **Nicete**, secretária da Divisão de Hematologia e secretária do TMO, pela constante disponibilidade em colaborar.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS	vii
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE TABELAS	ix
RESUMO	x
SUMMARY	xii
I. INTRODUÇÃO	13
I.1. Considerações Históricas – O transplante de medula óssea como terapia	14
I.2. Linfomas não-Hodgkin – considerações terapêuticas	15
I.2.2. O papel do TAMO no tratamento de primeira linha dos LNH agressivos	19
I.3. Técnicas para transplante autólogo em Linfomas não-Hodgkin	20
II. OBJETIVOS	23
II.1 Primário	24
II.2 Objetivos Secundários	24
III. CASUÍSTICA E MÉTODO	25
III.1. Elegibilidade	26
III.2. Estadiamento	27
III.2.1. Exames complementares:	27
III.3. Plano de Tratamento	28
III.3.1 Re-estadiamento e avaliação da resposta	29
III.3.2. Avaliação da Toxicidade	30
III.3.3. Seguimento	30
III.4. Regime de mobilização e coleta de células progenitoras periféricas (CPP).	31
III.4.1. Megaterapia sequencial	31
III.5. Randomização e avaliação de eficácia	32
III.6. Análise estatística e cálculo do tamanho amostral	33
III.6.1 Dimensão da amostra	33

III.6.2 Análise estatística	34
IV. RESULTADOS	36
IV.1. Características dos pacientes.....	37
IV.2. Resposta à terapia.....	39
IV.2.1. Braço A.....	39
IV.2.2. Braço B.....	41
IV.3. Taxas de Sobrevida.....	42
IV.4. Toxicidade (WHO).....	47
IV.4.1. VACOP-B.....	47
IV.4.2. CY e Mobilização de células progenitoras periféricas.....	47
IV.4.3. Condicionamento e Transplante Autólogo de CPP.....	48
IV.5. Mortalidade.....	49
V. DISCUSSÃO.....	50
VI. CONCLUSÃO.....	59
VII. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	61
VIII. ANEXOS.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AloTMO	Transplante alogênico de medula óssea
CPP	Células progenitoras periféricas
CY	Ciclofosfamida
DHL	Desidrogenase láctica
EBMT	<i>European Bone Marrow Transplantation</i>
ECG	Eletrocardiograma
G-CSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
HBsAg	Antígeno de superfície do vírus B
HCV	Vírus da hepatite C
IC	Intervalo de Confiança
IPI	Índice Prognóstico Internacional
LNH	Linfoma não-Hodgkin
MRT	Mortalidade relacionada ao transplante
NR	Não-resposta
PD	Progressão de doença
PS	<i>Performance Status</i>
QT	Quimioterapia
RC	Remissão completa
REAL	<i>Revised European American Lymphoma Classification</i>
RP	Remissão parcial
RR	Risco relativo
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida livre de doença
SLE	Sobrevida livre de eventos
SLP	Sobrevida livre de progressão
TAD	Terapia de alta dose
TAMO	Transplante autólogo de medula óssea
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VP-16	Etoposide
WF	<i>Working Formulation Lymphoma Classification</i>
WHO/OMS	Organização Mundial de Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Resposta à terapia, para todas as fases para os 56 pacientes inseridos no estudo... 40	40
Figura 2: Taxas de sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de eventos (SLE) para os 56 pacientes inseridos no estudo. 43	43
Figura 3: Taxas de Sobrevida Global para os pacientes inseridos nos dois braços terapêuticos (A/B)..... 44	44
Figura 4: Sobrevida livre de doença para os dois braços terapêuticos (A/B). 45	45
Figura 5: Sobrevida livre de eventos para os pacientes inseridos nos dois braços terapêuticos (A/B)..... 46	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características dos pacientes ao diagnóstico	38
Tabela 2: Resultado da análise multivariada para SG, SLD e SLE.....	46
Tabela 3: Características do autotransplante	48

RESUMO

O tratamento convencional dos linfomas não-Hodgkin (LNH) com protocolo CHOP, promove taxas de remissão em aproximadamente 70% dos pacientes, as recidivas são freqüentes e, apenas 40% serão curados. Regimes poliquimioterápicos de segunda ou terceira gerações, não melhoraram estes índices. Atualmente, o transplante autólogo de medula óssea é a terapia de escolha para pacientes com LNH agressivos, em primeira recidiva sensível. Estudos de fase II em LNH agressivos, incorporando terapia de alta dose (TAD) seguida por transplante autólogo de medula óssea (TAMO) ou células progenitoras periféricas (CPP) em primeira linha, têm mostrado melhores taxas de sobrevida livre de doença (SLD), a longo prazo, em uma proporção substancial de pacientes. Porém, os resultados de estudos randomizados não confirmaram estes achados e foram muito heterogêneos. Análises retrospectivas de dois destes estudos, sugeriram o benefício do TAMO em pacientes com LNH agressivos e com IPI alto risco, após terapia de indução completa. Outros estudos, incorporando TAMO após terapia de indução abreviada, mostraram resultados conflitantes. Com o objetivo de analisar se intensificação precoce é mais efetiva que quimioterapia convencional, no tratamento dos pacientes portadores de LNH agressivos e de alto risco, conduzimos um estudo prospectivo, randomizado, de setembro de 1998 a dezembro de 2003. Um total de 56 pacientes com LNH IPI alto intermediário e alto risco, foram randomizados para receber 12 ciclos de VACOP-B (Braço A) ou 6 ciclos de VACOP-B seguido por TAD - CY 4g/m², VP16 2g/m² e resgate com CPP (Braço B). Foram analisadas as taxas de sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD), sobrevida livre de eventos (SLE), toxicidade e taxas de mortalidade. Foram randomizados 27 pacientes para o braço A e 29 pacientes para o braço B. Destes, 73.2% (41/56) dos pacientes foram do sexo masculino e 26.8%, do sexo feminino. A mediana de idade foi de 38 anos. Mortalidade precoce (< 100 dias) ocorreu em 17% dos pacientes durante o tratamento e a principal causa foi progressão de doença. Com uma mediana de observação de 23 meses, 14 (52%) pacientes no braço A e 16 (55%) pacientes no braço B obtiveram remissão completa ($P=0,08$). As taxas de SG não diferiram entre os dois braços terapêuticos ($P=0.8$). Em análise multivariada, o IPI foi fator

adverso influenciando a SG. A SLD foi de 93% no braço A comparado com 47% no braço B ($P=0,02$), apesar do maior número de pacientes com IPI de alto risco no braço A ($P=0,02$). A análise da SLE, não mostrou diferença estatisticamente significativa (47% braço A e 30% braço B; $P=NS$). IPI foi fator adverso significativo associado à SLE. Considerando a baixa SLD no braço B, nós não podemos considerar terapia seqüencial de alta dose e resgate com CPP, após indução quimioterápica abreviada, como terapia de primeira linha em LNH agressivos e IPI de risco intermediário-alto e alto risco.

SUMMARY

Despite the improvement of treatment of aggressive non-Hodgkin's lymphomas in the past 20 years, only 40% are cured. No differences have been observed in terms of overall results using protocols of 1st, 2nd or 3rd generations. Autologous bone marrow transplantation (ABMT) seems to be the salvage treatment of choice in sensitive diseases. However, the role of ABMT as front line therapy is not clear. France and Italian randomized studies, in a retrospective analysis, suggested that ABMT had better results than conventional CT for high-risk NHL. From September 1998, a multicenter phase III prospective randomized study was carried out comparing: VACOP-B 12 weeks (group A) and VACOP-B (6 weeks) + high dose sequential therapy (CY, 4g/m²; VP-16, 2g/m²) followed by ABMT (group B), focusing on overall survival, DFS, EFS and mortality rate. Valuable patients were 27 (A) and 29 (B). Male gender 41 (73.2%) and female 15 (26.8%). Median age was 38.3 years (17-60). At the diagnosis, more patients in arm A were classified as high-risk by the IPI score (59% vs 27%; $P=0,02$). 17% of patients died early during treatment, most of them progression disease. With a median of observation of 23 months; 14 patients obtained CR (52%) in arm A and 16 (55%) pts in arm B ($P=0,08$). No difference in OS was observed between arm A and arm B, 47% and 40%, respectively ($P=0.8$). The high IPI was significantly associated with shorted OS ($P=0,004$). The DFS in arm A was 93%, compared to 47% in arm B ($P=0,02$). There was no statistically significant difference to EFS (47% in arm A vs 30% in arm B, $P=NS$). By multivariate analysis only high IPI was an adverse factor influencing EFS ($P=0,009$). Considering the low DFS in arm B, we cannot consider HDT and ASCT as front-line therapy in high-risk NHL patients.

I. INTRODUÇÃO

I.1. Considerações Históricas –

O transplante de medula óssea como terapia

Em meados de 1930, ocorreu a primeira tentativa de transplante alogênico de medula óssea (Alo TMO), em um paciente portador de aplasia (OSGOOD *et al*, 1939). Na ausência de conhecimento sobre antígenos humanos relacionados ao transplante e células progenitoras hematopoéticas (CPP), 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 AloTMO 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 do anos 80, o AloTMO tornou-se terapia aceita para uma série de malignidades hematopoéticas.

As primeiras tentativas de transplante autólogo de medula óssea (TAMO), 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 (TAD) e TAMO, 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 agressivos, 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 TAMO 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).

I.2. Linfomas não-Hodgkin – considerações terapêuticas

Os linfomas têm sido conhecidos como uma das malignidades mais sensíveis à quimioterapia (ARMITAGE JO, 1997), e representam um dos mais curáveis câncer(s) que se apresentam como tumores sólidos (ARMITAGE JO, 2000). Os linfomas são malignidades clonais heterogêneas do sistema linfóide que têm sido classificados de diferentes formas. Novas técnicas laboratoriais foram desenvolvidas, correlação com dados clínicos foram feitas e novas entidades clínico-patológicas têm sido descritas (HARRIS *et al* 1999; WHO 2001). Nestas atuais classificações, cada doença é definida como uma entidade clínica distinta baseada na integração da morfologia, dos aspectos imunofenotípicos e genéticos, do comportamento clínico e da célula normal que deu origem à neoplasia.

A incidência dos linfomas não-Hodgkin (LNH) vem aumentando por razões ainda não totalmente esclarecidas. No ano de 2000, a expectativa era de 54.000 novos casos diagnosticados (GREENLEE *et al*, 2000).

O efeito da terapia na história natural dos linfomas tem sido dramático (LISTER TA, 2004). A primeira demonstração de cura em pacientes com linfoma não-Hodgkin (LNH) agressivos foi demonstrada há 25 anos, com a primeira descrição do regime CHOP (De VITA *et al*, 1975).

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 (QT) ou quimioterapia + radioterapia (RT). Pacientes com doença avançada (estádio III e IV), a taxa de remissão completa (RC) é aproximadamente de 50%, dos quais apenas 2/3, 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% (LAPORT & WILLIAMS, 1998, MINK *et al*, 2001).

Em LNH agressivos, CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, e prednisona) tem sido a principal terapia desde 1970 (FISHER *et al* 1993; COURDEC *et al* 2000). 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 35-40% (MILLS *et al*, 1995; FISHER 2004) e está fortemente associada à obtenção de RC (PETTENGELL *et al*, 1996). Não há evidências que regimes de segunda ou terceira geração, são superiores na eficácia (GORDON 1992; 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, além do protocolo CHOP ter sido menos tóxico e de menor custo. Além disto, estes regimes também chamados escalonados, não são significativamente mais intensificados que o regime CHOP original. GORDON *et al* (1992), SERTOLI *et al* (1994) e COOPER *et al* (1994), 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.

As taxas de RC permanecem insatisfatórias, variando de 44% a 56%, com SLD em 3 anos, de 41% a 46% (NADEMANEE *et al*, 1997). Estes dados confirmam que aproximadamente 60% dos pacientes com LNH continuam a morrer de linfoma progressivo.

Os resultados da terapêutica nos LNH sofrem interferência direta de fatores clínico-biológicos associados a estes tumores, conferindo-lhes comportamento distinto, independente do diagnóstico histo-patológico. Inúmeros fatores prognósticos têm sido identificados, e de diversas formas associados ao resultado final do tratamento. 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 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* (OS), 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 SG projetadas, em 5 anos, de 73%, 51%, 43% e 26%, respectivamente, independente da idade. Para pacientes com idade inferior a 60 anos, taxas de SG de 83%, 69%, 46%, e 32%, respectivamente. Em pacientes acima de 60 anos, as taxas de sobrevida global, foram 56%, 44%, 37%, e 21%. Tentativas estão sendo feitas para definir o prognóstico de sub-setores do linfoma difuso de grandes células-B (LDGC-B), definidos biologicamente. Estudos moleculares (*Leukemia-Lymphoma Molecular Profiling Project*) têm utilizado técnicas de c-DNA *microarray* para demonstrar duas sub-populações distintas de LDGC-B, com diferentes características genéticas e prognósticas. Os pacientes com células de características de centro germinativo têm evolução mais favorável do que aqueles pacientes com células de característica B-ativada (ROSENWALD *et al*, 2002). Estas diferenças existem dentro de cada grupo de risco identificado pelo IPI. LOSSOS *et al*, demonstraram a possibilidade de um novo sistema para estimativa de sobrevida nos LDGC-B, através da análise de seis genes. O conhecimento de características genéticas de cada grupo, poderia permitir no futuro o uso de terapias-alvo em vias celulares específicas (SHIPP *et al*, 2002).

Desde a introdução do esquema CHOP, tentativas têm sido feitas para melhorar as taxas de resposta dos LNH agressivos, intensificando a terapia administrada. Modelos de “dose efetiva”, os quais levam em consideração a quantidade de QT administrada e a heterogeneidade de LNH agressivos, com relação à quimiossensibilidade e a taxa de crescimento tumoral, têm sido propostos (LINCH 2004).

Nos LNH agressivos recidivados, está bem demonstrado o papel da terapia de alta dose e resgate com TAMO. 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 RC 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 portadores de linfoma difuso de grandes

células avançado, tratados com QT de resgate em 29 estudos diferentes, mostrou taxas de SLD, em 2 anos, inferiores a 5% (SURBONE *et al*, 1991). Estudos clínicos de fase 2, demonstraram benefícios em pacientes com doença ainda quimiossensível, previamente ao transplante. As taxas de SG, em 2 a 5 anos, variaram de 60% a 30%. As taxas de SLD variaram de 51% a 37% e as taxas de SLE de 48% a 36% (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; BALDISSERA, 2001). Estes estudos apresentaram taxas de mortalidade relacionada ao procedimento (MRT), variando de 2,5% a 12% e ainda permaneceram altas as taxas de recidiva pós-transplante, variando de 35% a 57%.

PHILIP *et al* (*Parma Study*) em 1995 demonstraram, definitivamente, a superioridade da abordagem com TAMO em comparação com protocolo DHAP, para pacientes portadores de LNH com recidiva quimiossensível, como terapia de salvamento. Os autores demonstraram taxas de SG de 53% para o TAMO e 32% para salvamento com DHAP ($P=0,038$). As taxas de SLE foram de 46% e 12% ($P=0,001$), respectivamente. BLAY *et al* (1998) analisaram neste estudo, a importância do IPI nos resultados. Em pacientes com IPI de baixo risco, não houve diferença significativa entre os dois braços terapêuticos. Em pacientes com um ou mais fatores prognósticos, houve diferença estatisticamente significativa, favorecendo as taxas de SLP no braço transplantado ($P<0,0001$).

Esta abordagem sugeria a possibilidade de melhora nos resultados dos pacientes com linfomas agressivos, incorporando o TAMO como parte da terapia de primeira linha. De fato, dados de estudos de fase II (PETTENGELL *et al* 1996; WEAVER *et al* 1997; BOLWELL *et al* 1997, Vitolo *et al* 1997; CORTELAZZO *et al* 1997, CUTTICA *et al* 2003) sustentavam que o uso desta estratégia poderia ser superior à terapia convencional em pacientes jovens selecionados, produzindo remissões duráveis em 70 a 80% dos pacientes.

I.2.2. O papel do TAMO no tratamento de primeira linha dos LNH agressivos

O objetivo da terapia de alta dose com suporte de TAMO ou CPP, é suplantando a resistência da célula tumoral, através de drogas citotóxicas em doses mieloablativas (SAVARESE, 1997).

O melhor momento para se incorporar a terapia de alta dose e TAMO no tratamento dos LNH agressivos de alto risco ainda é incerto (KEWALRAMANI & MOSKOWITZ, 2001; PHILIP 2002). A incorporação do TAMO tem sido estudada em ensaios clínicos randomizados, em diferentes estratégias, com resultados conflitantes (SHIPP 1999; PHILIP & BIRON 2002; STREHL *et al* 2003; LIN & COPELAN 2003).

Qual o melhor momento para abordagem com o transplante autólogo? O TAMO deve ser incorporado na terapêutica de primeira linha em pacientes com características clínicas adversas ao diagnóstico? Ou ser oferecido apenas à pacientes com doença recidivada ou refratária? Inúmeros estudos clínicos têm tentado responder esses questionamentos.

Estes estudos têm incluído o TAMO, no tratamento de primeira linha em LNH, de diferentes formas: em pacientes em remissão parcial (RP), na terapia de indução após curso completo e após terapia de indução abreviada. Tem sido sugerido que os pacientes que alcançam RC previamente ao transplante, tem maior probabilidade de SG do que aqueles que respondem parcialmente (ARMITAGE 1986). Além disso, a velocidade com se alcança a RC durante terapia de primeira linha convencional, fortemente correlaciona-se com resultados mais favoráveis em termos de SLD (HAW *et al*, 1994).

VERDONCK *et al* (1995) em estudo randomizado com pacientes portadores de LNH “respondedores lentos”, não encontraram diferenças significantes nas taxas de sobrevida entre TAMO e quimioterapia convencional. Resultados similares foram encontrados por MARTELLI *et al* (1996).

Um estudo publicado por Haioun *et al* (LNH-87 *trial*) em 1997, randomizou 916 pacientes em primeira RC, após terapia de indução completa, para receber TAD com TAMO ou quimioterapia seqüencial, como consolidação. A análise não mostrou diferença nas taxas de SG nos dois braços terapêuticos. Porém, análise final, após oito anos de seguimento (HAIOUN *et al* 2000), demonstrou vantagem

significante nas taxas de SLD e SG para os pacientes com IPI de risco intermediário-alto e alto risco. Neste estudo, a SLD foi de 55% para TAD e TAMO versus 39% para quimioterapia convencional ($P=0,02$). As taxas de SG foram 64% e 49% ($P=0,04$). Resultados similares foram encontrados por Santini *et al* (1998), que randomizaram 124 pacientes para VACOP-B (doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, prednisona e bleomicina); ou VACOP-B mais transplante autólogo. Como no estudo anterior, vantagem inicial nas taxas de sobrevida também não foi encontrada, mas quando os dados foram analisados retrospectivamente, o grupo de IPI de risco intermediário-alto e alto risco apresentaram taxa de SLD de 87% para o transplante e 48% para terapia convencional ($P=0,008$).

Outros estudos clínicos randomizados têm apresentado resultados conflitantes, principalmente aqueles incorporando TAMO após terapia de indução abreviada. REYES *et al* (1997) no estudo LNH 93-3, randomizaram 370 pacientes com LNH agressivos, para quimioterapia convencional ou transplante autólogo inserido precocemente após curta terapia de indução. Os autores encontraram SLE em 3 anos, de 41% para o grupo do transplante e 54% para o braço da quimioterapia convencional ($P=0,01$). SG também foi favorável ao braço da quimioterapia com 63% de SLD versus 47% no grupo transplantado ($P=0,003$). Em decorrência destes resultados, este estudo foi interrompido precocemente. Estudo de Kaiser *et al* (1998) com pacientes portadores de LNH agressivos e DHL elevado, foram randomizados para receber 5 ciclos de CHOEP ou 3 ciclos de CHOEP seguido por transplante autólogo. Os resultados preliminares não demonstraram diferenças entre os braços terapêuticos. Outro estudo, publicado por Kluin-Nelemans (EORTC) em 1999, também não encontrou diferenças significantes entre quimioterapia convencional e transplante autólogo, mesmo quando a análise levava em consideração a estratificação dos pacientes de acordo com o IPI. Análises finais publicadas destes estudos (KAISER *et al*, 2002; KLUIN-NELEMANS, 2001) mantiveram estes resultados.

I.3. Técnicas para transplante autólogo em Linfomas não-Hodgkin

O tradicional método para obtenção de células progenitoras hematopoiéticas para transplante autólogo foi através da aspiração de medula óssea no paciente

sob anestesia geral (BLUME & THOMAS, 1999). Em 1986 KORBLING *et al*, demonstrou que a célula progenitora hematopoética circulava e que quimioterapia e fator de crescimento hematopoético, como G-CSF ou GM-CSF, sozinhos ou em combinação com drogas citotóxicas, aumentavam consideravelmente o seu número e poderiam ser coletadas a partir do sangue periférico. KESSINGER *et al* (1986, 1988) e JUTTNER *et al* (1988) foram os primeiros investigadores que relataram o sucesso do uso de CPP em reconstituir a medula óssea. O transplante de CPP mobilizadas, tornou-se amplamente utilizado.

A utilização de alta dose de ciclofosfamida (CY), tornou a coleta doze vezes maior do que em coletas não mobilizadas. Este fato introduziu o conceito de que quimioterapia mielotóxica poderia promover uma coleta de CPP mais eficiente (GIANNI *et al*, 1992). A CY em particular, é um fármaco com grande capacidade mobilizante e um dos mais utilizados em regimes de mobilização. Doses entre 4 e 7g/m² são as de maior capacidade mobilizante e na obtenção de melhores respostas objetivas. Recentemente, MARQUES *et al* (2000), demonstraram que ciclofosfamida na dose de 4 g/m², 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+. SANTINI *et al* (1999) e WATTS *et al* (1997), demonstraram eficiente mobilização com dose de CY de até 1.5g/m². A administração de quimioterapia seguida por fator de crescimento hematopoético (G-CSF), resulta em um efeito sinérgico (CARACCIOLO *et al*, 1993).

A racionalidade deste procedimento está em promover a redução da massa tumoral, obtida com o escalonamento de dose; e uma coleta eficiente obtida pela associação com G-CSF (SIENA *et al*, 1994). Atualmente, os esquemas mais amplamente utilizados são compostos de CY 4 ou 7g/m², associados com G-CSF, geralmente iniciados no dia seguinte à administração do citostático (SANTINI *et al*, 1999).

SCHIMTZ *et al*, em 1996, no primeiro estudo prospectivo controlado randomizado, compararam os resultados com transplante autólogo utilizando medula óssea ou CPP, em pacientes com linfomas, tratados com alta dose de quimioterapia. Neste estudo, houve aumento significativo nas taxas de “pega”, redução no número de transfusões sanguíneas, aumento na taxa de recuperação

de plaquetas e neutrófilos, além de menor tempo de hospitalização, com o uso de células tronco mobilizadas, como fonte de células para o transplante autólogo. Hoje, aproximadamente 90% dos transplantes autólogos utilizam CPP (SABA N, 2000).

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 SG e SLP 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).

Este é um estudo multicêntrico prospectivo randomizado, comparando quimioterapia convencional (12 ciclos de VACOP-B) e terapia seqüencial de alta dose (CY4g/m²+ VP16 2g/m² e resgate com CPP), após período de indução quimioterápica abreviado, com o objetivo de analisar se intensificação precoce é mais efetivo que quimioterapia convencional, no tratamento dos pacientes portadores de LNH agressivos e de alto risco com relação às taxas de RC e sobrevida.

II. OBJETIVOS

II.1 Primário

Avaliar a eficácia da seqüência VACOP-B abreviado + Cy + VP-16 + resgate com CPP comparado ao VACOP-B convencional, em termos de SG num grupo de pacientes com idade entre 18-60 anos e com diagnóstico de LNH de alto risco definidos pelo IPI.

II.2 Objetivos Secundários

Sobrevida Livre de Doença (SLD); Sobrevida Livre de Progressão (SLP); Resposta terapêutica (RC, RP, NR ou PD), toxicidade e mortalidade.

III. CASUÍSTICA E MÉTODO

III.1. Elegibilidade

Este é um estudo prospectivo multicêntrico randomizado de terapêutica em LNH agressivo, conduzido entre setembro de 1998 e julho de 2003. O estudo foi realizado a partir da inclusão de pacientes de sete instituições: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Faculdade Medicina de Marília (FAMEMA), Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Universidade Estadual de São Paulo - Ribeirão Preto, Faculdade Medicina de São José do Rio Preto, Hospital Vera Cruz - Campinas e Centro de Oncologia Campinas (COC).

Os critérios de inclusão e exclusão são descritos a seguir:

Critérios de Inclusão e Exclusão:

Inclusão:

- Idade: 18 - 60 anos.
- Histologia (difusa): Grupo: F, G, H, K do Sistema de classificação *Working Formulation*. A imunofenotipagem, no material histológico, estabeleceu a linhagem B ou T.
- Estadiamento (Ann Arbor): II *Bulky*, III e IV de *Ann Arbor*
- IPI: risco intermediário alto e alto risco (Anexo I)
- Aspectos funcionais: ECG normal; Ecocardiograma evidenciando fração de ejeção ventricular > 55%); Creatinina: < 1,7 mg/dl; Função respiratória, hepática e renal normais
- Termo de Consentimento: assinado pelo paciente ou responsável.

Crítérios de Exclusão:

- Quimioterapia e/ou radioterapia pregressa (1ª linha);
- Comprometimento da função respiratória, renal (creatinina > 1,7mg/dl), hepática (bilirrubina e/ou transaminases com valores > 1,5 limite normal);
- Patologia neoplásica maligna pregressa ou concomitantemente;
- Presença de transtorno cognitivo e/ou impossibilidade para um seguimento adequado;
- Sorologia positiva para HIV.

III.2. Estadiamento

III.2.1. Exames complementares:

- Radiografia (RX) de tórax, scan com gálio
- Tomografia Computadorizada (TC) de tórax, abdome e pélvis
- Ecografia do abdome superior e inferior
- ECG
- VHS
- exames bioquímicos: albumina sérica, creatinina, DHL, cálcio (nos pacientes HTLV+)
- Perfil sorológico (Anti-HIV, Anti-HCV, e HBsAg)
- Biópsia medular bilateral

*No caso de dúvida, foi realizada linfografia, laparoscopia e a laparotomia exploradora. As massas tumorais foram medidas em centímetros.

** A biópsia medular foi feita bilateralmente, com aspirado medular bilateral e fenotipagem em caso de infiltração. O envolvimento do órgão e do tecido extralinfático, foi documentado através de biópsia e imagem radiodiagnóstica (tomografia computadorizada, ultrassonografia, cintilografia).

III.3. Plano de Tratamento

ESTUDO RANDOMIZADO - DESENHO DO ESTUDO (Anexo III)

Braço A: Paciente randomizado no braço VACOP-B (Anexo IV):

Receberam 6 ciclos de VACOP-B com re-estadiamento a seguir e a conduta foi baseada na avaliação da resposta:

- I. Nos casos de RC ou RP, os pacientes receberam mais 6 ciclos de VACOP-B, completando os 12 ciclos. Para os pacientes que obtiveram ou permaneceram em RC, foram para seguimento apenas; enquanto que os pacientes em RP, após os 12 ciclos, receberam terapia de salvamento com 2 ciclos de DHAP e a seguir $CY4g/m^2 + VP16 2g/m^2 +$ resgate com CPP.
- II. Já os pacientes que após os 6 ciclos, no re-estadiamento, apresentaram progressão de doença (PD) ou não resposta (NR) foram diretamente para a terapia de salvamento com $CY4g/m^2 + VP16 2g/m^2 +$ CPP.

Braço B: Paciente randomizado para o braço VACOP-B + CY4 + VP-16 + resgate com CPP:

Os pacientes foram tratados com 6 ciclos de VACOP-B e independente do *status* de doença (RC, RP, NR, DP), passaram às fases sucessivas do tratamento: CY, VP-16 e resgate com transplante autólogo de CPP.

Os pacientes que obtiveram RC, após completarem toda a seqüência terapêutica do braço B, permaneceram apenas em seguimento. Os pacientes em RP, PD ou NR, receberam terapia de salvamento, a critério de cada Instituição.

Após 15-30 dias do fim do VACOP-B, os pacientes fizeram a citoredução com a utilização de Cy 4 gr/m² + G-CSF, com objetivo de redução de massa tumoral e coleta de CPP (Anexo V).

Após 30-45 dias da utilização do Cy os pacientes foram submetidos à redução de massa tumoral com a utilização do VP-16 2 gr/m² + G-CSF (Anexo VI).

Após 30-45 dias do término do VP-16, foi efetuado uma quimioterapia mieloablativa utilizando o esquema de condicionamento BEAM (Anexo VII) com infusão de CPP, no dia zero do transplante. G-CSF foi administrado na dose de 5 µg/kg, subcutâneo, a partir do dia +1. O alvo de infusão de células CD34+ foi de 5,0 x 10⁶/Kg.

NOTA1: A radioterapia em massas residuais foi administrada após o transplante. Os pacientes com suspeita de massa mediastinal residual foram observados por três meses e quando persistiram dúvidas, cintilografia diagnóstica com gálio-67 foi realizada. Em caso de crescimento da massa no período ou captação anormal, o paciente foi submetido à radioterapia em campo envolvido.

III.3.1 Re-estadiamento e avaliação da resposta

O re-estadiamento foi feito depois de 6 ciclos de VACOP-B; e posteriormente realizado ao término de cada fase terapêutica. Após a conclusão do tratamento, o re-estadiamento e avaliações das respostas foram feitos durante os 3 – 6 – 18 e 24 meses. O perfil bioquímico foi realizado ao menos semanalmente durante o decorrer do tratamento.

As respostas foram avaliadas nas seguintes modalidades:

Remissão Completa (RC): paciente sem sinais e sintomas de doença ativa, com subsequente estabilização por pelo menos 3 meses após o tratamento.

Remissão Parcial (RP): redução parcial da massa e/ou da infiltração medular >50% em comparação ao diagnóstico;

Não responsivos (NR): redução de 0 - 50% comparado ao diagnóstico;

Progressão de Doença (PD): doença progressiva durante o tratamento.

III.3.2. Avaliação da Toxicidade

Avaliada por ciclo terapêutico e baseada na tabela da Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO - anexo VIII)

- a) eventual atraso dos ciclos;
- b) eventual redução da dosagem dos fármacos por cada ciclo;
- c) eventual toxicidade do organismo de acordo com a escala WHO por ciclo.
- d) eventuais complicações: infecções, hemorragias.

III.3.3. Seguimento

O período de seguimento após o término da seqüência terapêutica foi feito como se segue:

- * do primeiro ao sexto mês: controle clínico, laboratorial e radiológico (se necessário) mensalmente;
- * do sexto ao 24° mês: controle clínico, laboratorial e radiológico (se necessário) a cada 3 meses;
- * do 24° ao 60° mês: controle clínico, laboratorial e radiológico (se necessário) a cada 6 meses;
- * acima do 60° mês: controle clínico, laboratorial e radiológico (se necessário) a cada 12 meses;

III.4. Regime de mobilização e coleta de células progenitoras periféricas (CPP).

A fase de mobilização de CPP para o sangue periférico, é definida como o período entre o dia da administração da QT mobilizante, definido como o dia zero, até o dia do último procedimento de coleta feita por leucaférese. O processo de mobilização foi realizado com CY 4g/m², conforme Protocolo Institucional, seguido da administração diária de G-CSF (rh-CSF-GranulokineR, Roche, São Paulo-Brasil), a partir do dia 1 da administração da CY até o último procedimento de leucaférese para coleta de CPP.

Os procedimentos de leucaférese foram iniciados quando a contagem leucocitária periférica chegava a 1,0x 10⁹/L, após o período de aplasia induzido pela CY. O alvo foi coletar mais que 5 x 10⁶ 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 MARQUES *et al*, 2000.

III.4.1. Megaterapia sequencial

Após a recuperação da fase aplásica após CY, os pacientes receberam etoposide (VP-16) na dose de 2g/m² (CARACCILO *et al*, 1993). Após o término desta fase, os pacientes foram reestadiados para definição de novo *status* da doença previamente ao condicionamento e resgate com CPP.

Todos os pacientes alocados para megaterapia seqüencial, receberam protocolo BEAM (Anexo VII) como regime de condicionamento. O produto de aférese foi infundido 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.

A avaliação de toxicidade relacionada ao procedimento, fase de condicionamento + resgate com CPP, foi continuamente realizada, e baseada nos critérios da escala WHO (Anexo VIII).

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.

III.5. Randomização e avaliação de eficácia

A alocação dos pacientes foi feita por uma central de randomização, onde as fichas de dados dos pacientes foram encaminhadas por fax. A alocação do tipo de tratamento foi balanceada em blocos de seis. Os pacientes eram randomizados logo após o diagnóstico. A análise da eficácia de resposta dos braços terapêuticos foi feita após 6 e 12 semanas de VACOP-B no braço A, após seis ciclos de VACOP-B no braço B e após cada fase terapêutica para avaliação de taxas de RC, RP, NR, PD, conforme definições acima descritas.

A toxicidade da quimioterapia convencional, da terapia seqüencial de alta dose e transplante autólogo de CPP foram analisados de acordo com a escala de toxidade WHO. Após o tratamento, os pacientes foram avaliados a cada 3 meses por 2 anos e após, a cada 6 meses.

Considerando como base de análise a “intenção de tratar”, todos os pacientes randomizados foram inseridos na análise final dos resultados. As análises de sobrevida foram realizadas, para os dois braços terapêuticos, de acordo com os critérios internacionais definidos pelo *European Bone Marrow Transplantation* (EBMT):

- **Sobrevida Global (SG):** Foi calculada a partir da data da randomização no estudo até a data de óbito ou último seguimento. Todos os pacientes entraram na análise, sendo que os casos censurados corresponderam ao pacientes vivos e os eventos foram os pacientes que morreram, por qualquer motivo.
- **Sobrevida livre de Eventos (SLE):** Todos os pacientes entraram na análise. Esta curva de sobrevida é 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 PD.
- **Sobrevida livre de Doença (SLD):** é definida como a probabilidade de estar vivo e livre de doença, após obtenção de RC. A análise foi realizada apenas com os pacientes que adquiriram RC, em qualquer etapa das sequências terapêuticas. O evento relevante é recidiva de doença ou óbito, independente da causa. Os dados censurados são pacientes vivos em RC.
- **Mortalidade relacionada ao Transplante/MRT:** é definida como a probabilidade de morte, relacionada ao procedimento, sem evidências de recidiva de doença ou progressão. Todos os pacientes participaram da análise.

III.6. Análise estatística e cálculo do tamanho amostral

III.6.1 Dimensão da amostra

Quisemos testar a hipótese de que o braço terapêutico B (6 ciclos de VACOP-B + CY + VP16+ transplante autólogo) é diferente nos pacientes com LNH agressivos e de alto risco, em relação ao braço A (12 ciclos de VACOP-B).

Como sabemos, a literatura nos mostra que a sobrevida dos pacientes em um período de 3 anos tratados somente com a terapia VACOP-B é de 50%, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 23/100 pacientes ao ano.

A nossa proposta foi a de comparar se as taxas de SG diferem entre si na magnitude de 20%, ou seja, se a mortalidade diminui para 14/100 pacientes ao ano. O cálculo do tamanho amostral para se detectar uma diferença na taxa de resposta de 50% para 70%, com nível de significância de $\alpha=0,05$ e um poder estatístico de $1-\beta=80\%$, resultou em 31 pacientes para cada braço aleatorizado, perfazendo 62 pacientes por ano. Estes cálculos foram baseados em testes de tamanho amostral para comparação de 2 tratamentos em relação à taxa de resposta utilizando como referência *Statistical Methods for Survival Data Analysis*, ELISA T LEE, 1980.

III.6.2 Análise estatística

A análise foi baseada na situação (*status*) de doença em 30 de dezembro de 2003. Todos os dados de resultados foram analisados utilizando-se métodos estatísticos descritivos, com tabelas de frequência e medidas de posição e dispersão.

O estudo foi primariamente desenhado para analisar se um curso abreviado quimioterapia convencional seguido por terapia seqüencial de alta dose e transplante autólogo de CPP (Braço B) é melhor que um curso completo de quimioterapia convencional (Braço A).

Uma vez randomizados, os pacientes permaneceram nas análises de sobrevida independente de eventual inegibilidade (análise segundo intenção-de-tratar), erroneamente descoberta depois da randomização ou da aceitação ao tratamento.

A eficácia foi medida em termos de sobrevida global em 36 meses. Assumindo uma sobrevida global de 3 anos de 50% dos pacientes tratados com quimioterapia, e considerando um aumento absoluto na sobrevida de 20% com HDS e transplante autólogo ($\alpha=0,05$, $\beta=0.20$), nós calculamos que seriam necessários 166 pacientes, com duração de 3 anos para a entrada dos pacientes no estudo.

Com o objetivo de comparar as características dos pacientes em ambos os grupos, nós usamos o teste exato de *Fisher* ou o χ^2 para variáveis dicotômicas; e

o teste de *Wilcoxon* para variáveis contínuas. O intervalo de confiança de 95% (95% IC) foi calculado para as diferenças entre as proporções. As probabilidades de um evento e as respectivas curvas foram estimadas de acordo com o método de Kaplan-Meier e comparadas por teste de *log-rank* (Mantel 1966) para cada braço terapêutico. Com o objetivo de avaliar a influência de fatores nas análises de sobrevida, foi realizado o modelo de regressão por Cox (GRAY 1990) e os resultados expressos através do índice do Risco Relativo (RR) com seu respectivo IC de 95%. Os fatores prognósticos incluídos na análise de regressão de Cox foram: idade, condição clínica (*PS*), segundo critérios *ECOG* (0-1 vs >1), histologia (F vs G vs H+K), sintomas B (presente vs ausente), presença de doença *Bulky* (>10cm vs <10cm), número de sítios extranodais (0 vs 1 vs >1), e nível de DHL (nl vs >1 o valor normal).

O nível de significância estatística adotado foi de 5%. Todos os cálculos estatísticos foram realizados com software comercialmente disponível SPSS (versão 11.0.1., SPSS Inc. 1989-2001).

IV. RESULTADOS

IV.1. Características dos pacientes

No período de setembro de 1998 a julho de 2003, 56 pacientes de sete centros brasileiros, foram alocados para este estudo. Destes, 27 pacientes foram randomizados para o braço A e 29 pacientes para o Braço B. Todos os pacientes do estudo seguiram os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos e assinaram o termo de consentimento informado. Este estudo foi conduzido e teve seus resultados relatados conforme normativas para planejamento e condução de estudos clínicos multicêntricos randomizados (GIRLING, 2000).

A Tabela 1 resume as principais características clínico-laboratoriais dos pacientes, ao diagnóstico. No braço A, 22 pacientes (81,5%) foram do sexo masculino e 5 (18,5%), do sexo feminino. No braço B, 19 pacientes (65,5%) do sexo masculino e 10 (34,5%), do sexo feminino. Globalmente, 41 pacientes (73,2%) foram do sexo masculino e 15 pacientes (26,8%) do sexo feminino; com uma proporção M:F=2,7:1. A mediana de idade para todos os pacientes foi de 38 anos (17-60 anos). A mediana de idade no braço A foi de 40 anos (17-58) e no braço B, 31 anos (18-60).

De acordo com a classificação histológica, a maioria dos pacientes era portador de LNH difuso de grandes células, sendo 20 pacientes (74%) no braço A e 24 (83%) no braço B. Vinte e um pacientes (78%) do braço A e 26 (90%), do braço B tinham imunofenótipo B; quatro pacientes (15%) tinham imunofenótipo T, sendo que dois pacientes eram HTLV +. Em relação ao estadiamento, 21 pacientes (78%) apresentavam estágio IV e seis (22%) estágio III no braço A. No braço B, 19 pacientes (66%) apresentavam estágio IV e sete (24%), estágio III. Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes apresentou sintomas B, 24 pacientes (89%) do braço A e, 21 pacientes (73%) do braço B.

Tabela 1: Características dos pacientes ao diagnóstico

Características	Braço A N=27	Braço B N=29	P value	95% IC
Idade (anos), mediana (range)	40 (17-58)	31 (18-61)		NA
Sexo Masc:Fem	22:5	19:10	0,18	7 – 39
Performance status, n (%)			0,58	
0	8 (29)	11 (38)		33 – 16
1	7 (26)	9 (31)		29 – 18
≥2	12 (45)	9 (31)		12 – 39
Histologia, n (%)			0,32	
F	2 (7)	0		2 – 17
G	20 (74)	24 (83)		30 – 13
Outros	5 (19)	5 (17)		19 – 21
Imunofenótipo, n (%)			0,27	
B	21 (78)	26 (90)		31 – 7
T (2ATL-HTLVI+)	4 (15)	3 (10)		13 – 22
desconhecido	2 (7)	0		2 – 17
Estádio, n (%)			0,21	
II	0	3 (10)		21 – 1
III	6 (22)	7 (24)		24 – 20
IV	21 (78)	19 (66)		11 – 36
Presença sintomas B, n (%)	24 (89)	21 (73)	0,12	4 – 37
Nº de sítios extranodais, n (%)			0,78	
0	7 (26)	10 (35)		32 – 15
1	14 (52)	13 (45)		19 – 33
≥2	6 (22)	6 (20)		20 – 23
Doença Bulky, n (%)	13 (48)	16 (55)	0,60	33 – 19
DHL, n (%)			0,78	
Normal	4 (15)	4 (13)		17 – 19
>1x normal	16 (59)	15 (52)		18 – 33
>2x normal	7 (26)	10 (35)		32 – 15
IPI, n (%)			0,02	7 – 56
Alto-Intermediário	11 (41)	21 (73)		
Alto	16 (59)	8 (27)		

95% IC = 95% intervalo de confiança para as diferenças entre proporções; NA = não aplicável; F = difuso misto de pequenas e grandes células; G = difuso de grandes células; LDH = desidrogenase láctica; IPI = Índice Prognóstico Internacional; ATL = Linfoma de células T do adulto

O acometimento extranodal foi semelhante entre os dois braços, 52% no braço A e 45% no braço B. O principal órgão extranodal envolvido foi o fígado (nove pacientes). Cinco pacientes (19,2%) do braço A e três pacientes (10,5%) do

braço B tinham dois ou mais sítios extranodais acometidos. Seis pacientes apresentaram acometimento de medula óssea. A presença de doença *Bulky* foi de 48% (sete pacientes) no braço A e 55% (cinco pacientes) no braço B, sendo a localização freqüente, foi o retroperitônio.

A mediana das dosagens de lactato desidrogenase (DHL) foi de 720 U/L (203-3267) no braço A. Neste braço, 59% tinham níveis acima de 500 U/L e 26%, níveis acima de 1000 U/L. No braço B, a mediana foi de 712 U/L(142-2768), com 52% apresentando níveis acima de 500 U/L e 34%, níveis acima de 1000 U/L. 14% dos pacientes, apresentaram dosagens normais de DHL.

A determinação do IPI no braço A, ao diagnóstico, mostrou que no braço A, 41% (11 pacientes) e 59% (16 pacientes), apresentaram IPI de alto risco (alto-intermediário ou alto). No braço B, 73% (21 pacientes) apresentaram IPI intermediário-alto e 27% (oito pacientes), IPI alto risco. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as características ao diagnóstico, nos dois braços terapêuticos; exceto para o fato que mais pacientes no braço A foram classificados como de IPI alto risco (59% vs 27%, $P=0,02$). Em adição, maior número de pacientes no braço A tiveram sintomas B e estágio IV (89% vs 73% e 78% vs 66%, respectivamente). Porém, esta diferença não foi estatisticamente significativa. Dois pacientes com HTLVI+, pertenciam ao braço B.

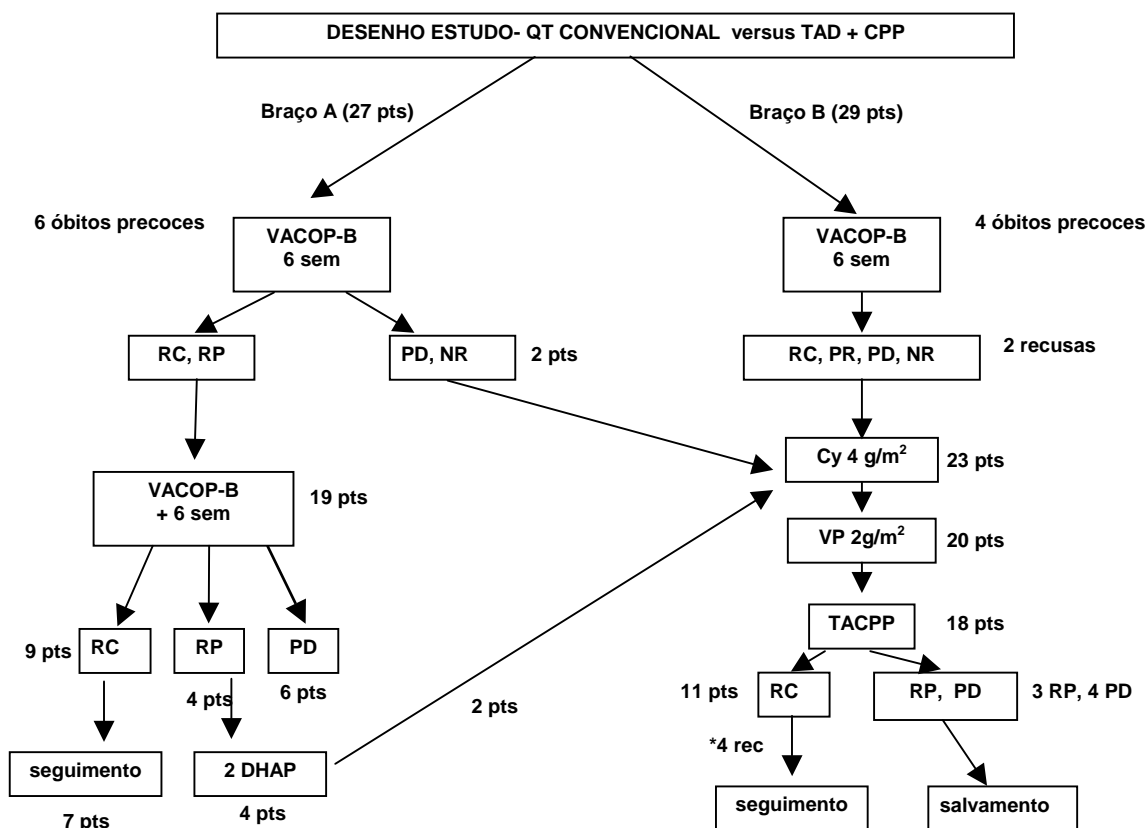
IV.2. Resposta à terapia

A figura 1 mostra os resultados para todas as fases terapêuticas para os 56 pacientes inseridos no Braço A e no Braço B.

IV.2.1 Braço A

Entre os 27 pacientes alocados no braço A, 19 pacientes (70%) completaram as 12 semanas do protocolo quimioterápico VACOP-B. Dois pacientes (7%) foram para o braço B, por terem apresentado PD após seis ciclos de VACOP-B. Destes dois casos, um paciente alcançou RC após TAD e transplante autólogo de CPP, e um paciente morreu de PD. Seis pacientes (22%) morreram precocemente durante a terapia, quatro devido à toxicidade (três complicações infecciosas e um sangramento), um paciente de PD após 16 dias da randomização, e um de causa desconhecida. Dezenove pacientes

completaram o VACOP-B no braço A. Destes, nove (33%) alcançaram RC; quatro RP e seis PD (um paciente alcançou RC com a terapia de salvamento e cinco pacientes morreram; dois de toxicidade e três pacientes de progressão). Três dos quatro pacientes em RP, após o VACOP-B, entraram em RC; dois pacientes com o protocolo “DHAP” e um paciente com TAD e transplante autólogo de CPP. Em outro paciente, foi contraindicada TAD e transplante devido hepatite crônica ativa por vírus C. No total, 14 pacientes do braço A obtiveram RC (52%). Até o término do relato destes resultados, nenhum paciente apresentou recidiva de doença neste braço. Nenhum paciente recebeu radioterapia.



*TAD: Terapia de alta dose; TACPP: Transplante autólogo de células progenitoras periféricas; CY: ciclofosfamida; VP: etoposide; RC: remissão completa; RP: remissão parcial; PD: progressão de doença; NR: não-resposta.

Figura 1: Resposta à terapia, para todas as fases para os 56 pacientes inseridos no estudo.

IV.2.2. Braço B

Entre os 29 pacientes alocados no braço B, sete (24%) estavam em RC após seis ciclos de VACOP-B; 16 (55%) estavam em RP; dois em PD; e quatro pacientes, morreram precocemente em decorrência de complicações infecciosas e PD. Entre os 16 pacientes em RP, após o VACOP-B, seis (37.5%) obtiveram RC após CY 4g/m²; sete pacientes permaneceram em RP e três apresentaram PD. Somente um paciente recebeu radioterapia em área de doença *bulky*. Dos 29 pacientes alocados no braço B, 18 (63%) completaram toda a seqüência terapêutica, incluindo o resgate com CPP. Nove pacientes chegaram à fase do transplante em RC: quatro pacientes recidivaram (três morreram e um paciente permanece vivo, e em remissão, após mini-transplante) e os cinco pacientes restantes, permanecem vivos e em remissão. Cinco pacientes chegaram à fase do transplante em RP: três pacientes alcançaram RC e dois pacientes morreram com doença em progressão. Dos quatro pacientes que chegaram ao transplante em PD, todos morreram precocemente após o procedimento.

Três pacientes, que estavam em RC, recusaram o transplante autólogo (dois pacientes permanecem vivos e em remissão e um paciente morreu de recidiva de doença). Sete pacientes morreram antes do procedimento e em um paciente, o transplante foi contra-indicado devido a transtorno psiquiátrico. No total, 16 pacientes no braço B obtiveram RC (55%).

A mediana de tempo entre a realização do VACOP-B e CY foi de 23 dias (9-75), para um período programado inicial de 15-30 dias; entre CY e VP-16 foi de 35 dias (28-93) para um tempo programado de 30-45 dias, e entre VP-16 e transplante autólogo foi de 85 dias (46-203), para um tempo programado de 30-45 dias. A mediana de tempo total entre o VACOP-B e o autotransplante foi de 115 dias (90-224). Sete pacientes receberam o transplante com atraso; quatro em decorrência de complicações infecciosas, e dois pacientes por indisponibilidade momentânea de leitos hospitalares. Um paciente ausentou-se à revelia do serviço e permaneceu fora de seguimento por cinco meses. Dos 29 pacientes do braço B, 16 pacientes (55%) obtiveram RC. Destes, seis pacientes (37.5%) recidivaram, comparados à nenhum dos 14 pacientes do braço A ($P=0,02$).

Mobilização e autotransplante

A partir da administração de quimioterapia de mobilização (CY 4g/m²), foi administrado G-CSF, na dose de 5ug/Kg. A mediana do número de células mononucleadas coletadas foi de 1,35x10⁸ (0,28-13,2) e CD34⁺ de 7,7x10⁶ (2,21-18,75). Em todos os pacientes foi obtido número suficiente de células CD34⁺.

Os pacientes que foram submetidos ao transplante autólogo de CPP, receberam um mediana de 7,7x10⁶ células CD34+/kg (2,21-19,75). A “pega” ocorreu em todos os pacientes. A mediana de tempo para “pega” de granulócitos foi de 10 dias (6-15) e de plaquetas, 16 dias (11-25).

IV.3. Taxas de Sobrevida

A mediana de sobrevivência para todos os pacientes incluídos no estudo foi de 372 dias, variando de 8 a 1670 dias. No braço A, a mediana foi de 462 dias (8-1587) e no braço B foi de 334 dias (15-1670) (*P*=NS). A mediana de sobrevivência apenas dos pacientes vivos, no momento desta análise, foi de 987 dias, variando de 161 a 1670 dias. A Figura 1, mostra as taxas de SG, SLD e SLE para os 56 pacientes incluídos no estudo, 43%,69%, 38% respectivamente.

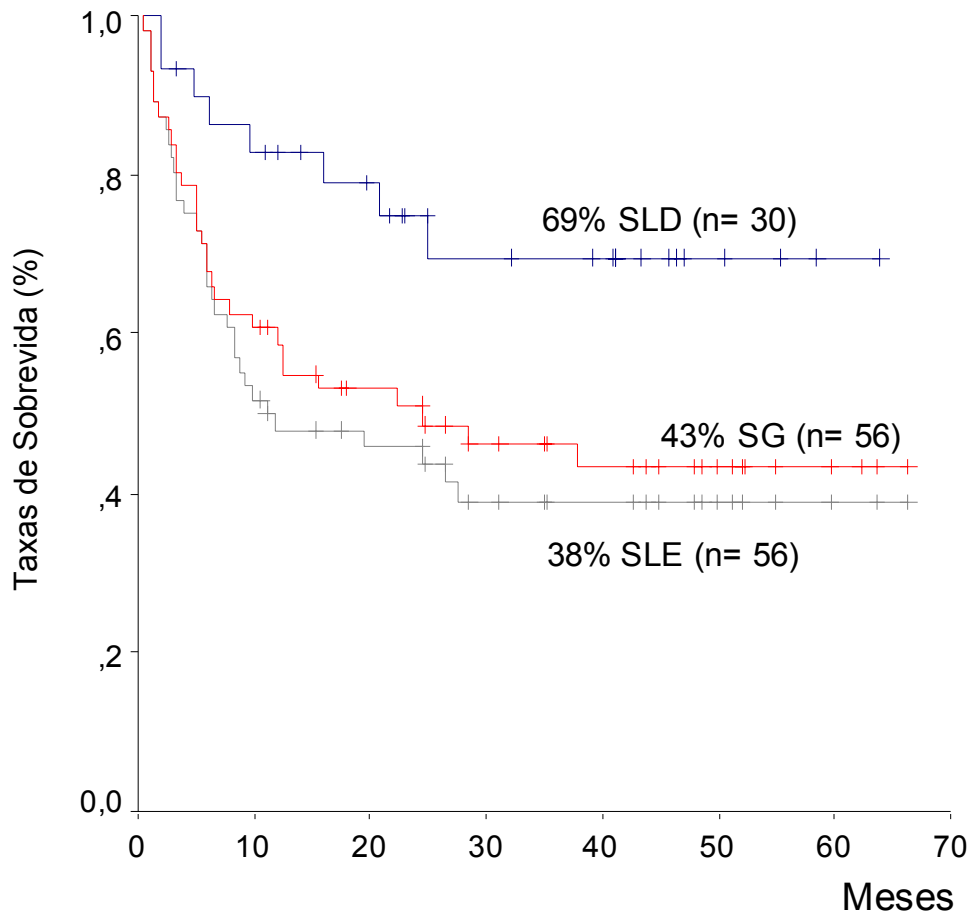


Figura 2: Taxas de sobrevivência global (SG), sobrevivência livre de doença (SLD) e sobrevivência livre de eventos (SLE) para os 56 pacientes inseridos no estudo.

Análises de sobrevivência (SG, SLD e SLE) para os pacientes inseridos nos dois braços terapêuticos foram calculadas, além de análise multivariada do impacto de variáveis clínico-biológicas, ao diagnóstico, através de regressão de Cox. Com uma mediana de seguimento de 23 meses, estimou-se que 40% dos pacientes estariam vivos em 4,6 anos. Não houve diferença significativa nas taxas estimadas de SG entre os pacientes do braço A e os pacientes do braço B, 47% e 40%, respectivamente ($P=0,8$) (Figura 2).

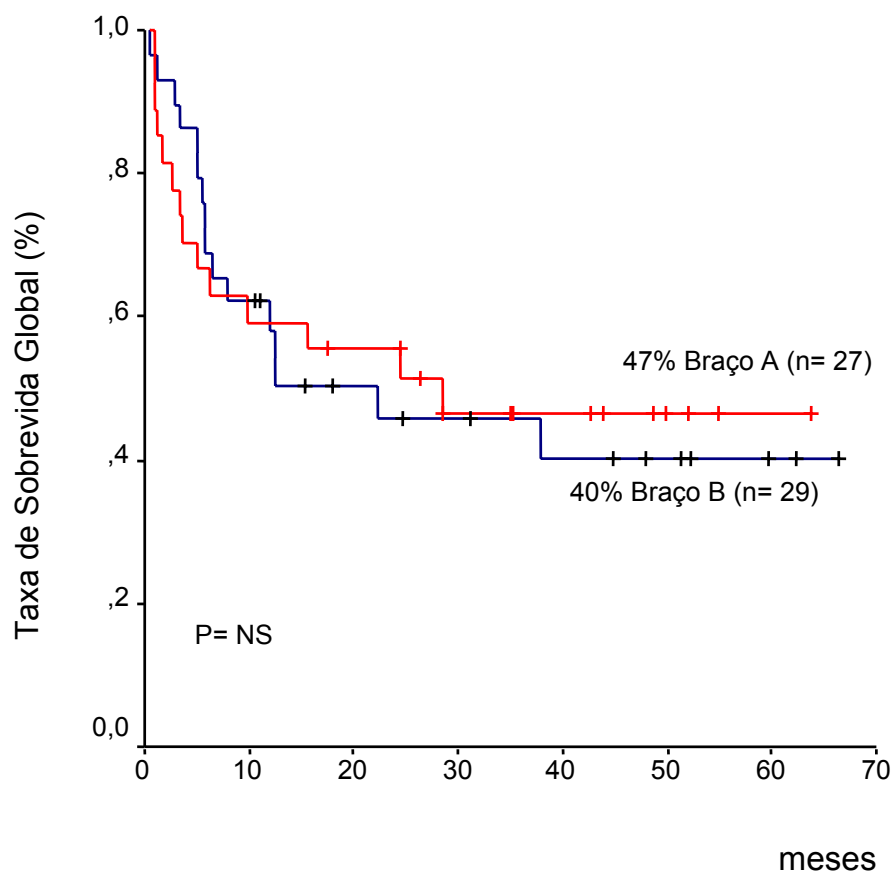


Figura 3: Taxas de Sobrevida Global para os pacientes inseridos nos dois braços terapêuticos (A/B).

A análise univariada dos fatores prognósticos que impactaram na redução da taxa de SG foi IPI alto-risco (52% IA (IC 95%:30-74%) e 20% alto risco (IC de 95%: 4-36%) ($P=0,002$) e PS (44% para ≤ 1 (IC 95%:22-66%) e 23% para ≥ 2 (IC 95%:5-41%) ($P=0,02$). Após a análise multivariada, a única variável que permaneceu associada à piora da sobrevida foi IPI de alto risco (OR 2,87, IC 95%: 1,39-5,94, $P=0,04$).

Conforme mostrado na Figura 3, a taxa de SLD no braço A foi de 93% (IC: 80-100%) comparada com 47% (IC: 32-75%) no braço B ($P=0,02$). Em análise multivariada, esta variável permaneceu estatisticamente significativa (OR 0.13, IC 95%: 0,016-1,07, $P=0,05$).

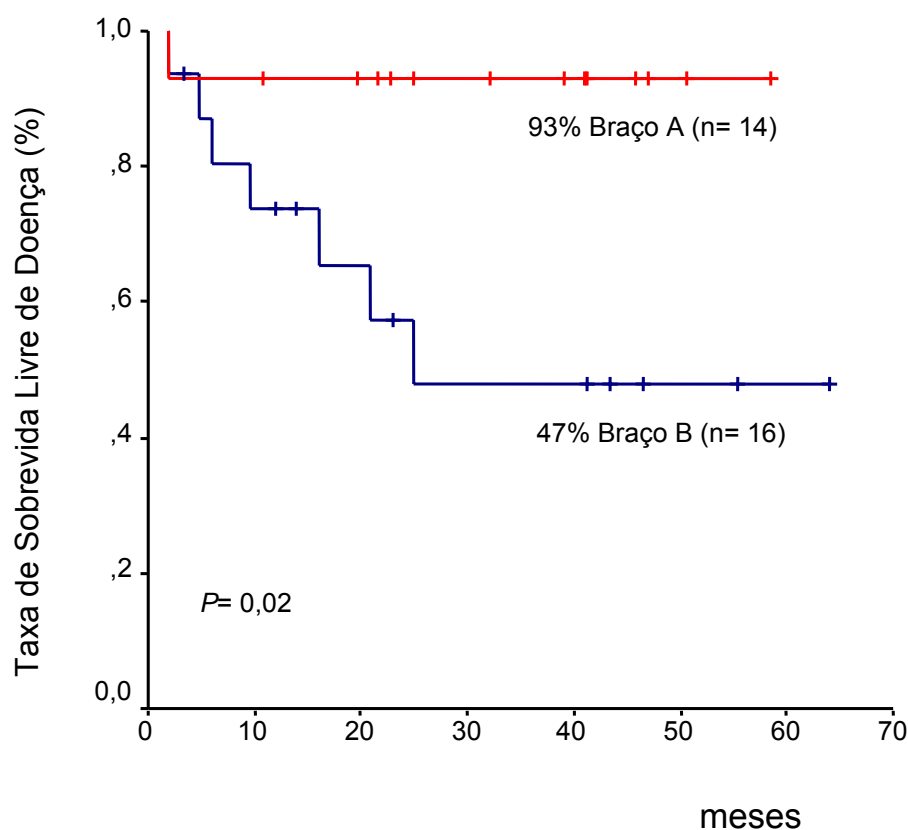


Figura 4: Sobrevida livre de doença para os dois braços terapêuticos (A/B).

Não houve diferença significativa entre as taxas de SLE (Figura 4), 47% (IC: 29-65%) no braço A e 30% (IC: 11-47%) braço B ($P=NS$). Em análise univariada, os fatores que adversamente influenciaram as taxas de SLE foi o IPI (25% IPI IA e 48% IPI AR com IC 95%: 9-41% e 30-66%, respectivamente) ($P=0,007$) e PS (44% para ≥ 1 , IC 95%: 26-62% e 28% para ≥ 2 , IC 95%: 10-46%) ($P=0,04$). Em análise multivariada, somente o IPI de alto risco permaneceu como fator influenciando adversamente as taxas de SLE (OR 2.51, IC95%: 1.25-5.03, $P=0,009$). A Tabela 2 mostra os resultados significantes que influenciaram as análises de sobrevida.

Tabela 2: Resultado da análise multivariada para SG, SLD e SLE.

SG*			
Variável	Odds Ratio	P-value	IC 95%
IPI: IA <i>versus</i> AR	2.87	0.04	1.39-5.94
SLD**			
Variável	Odds Ratio	P-value	IC 95%
Braço A <i>versus</i> B	0.13	0.05	0.016-1.07
SLE***			
Variável	Odds Ratio	P-value	IC 95%
IPI: IA <i>versus</i> AR	2.51	0.009	1.25-5.03

SG*: sobrevida global; **SLD: sobrevida livre de doença; ***SLE: sobrevida livre de eventos; IPI: IA (intermediário alto); AR (alto risco).

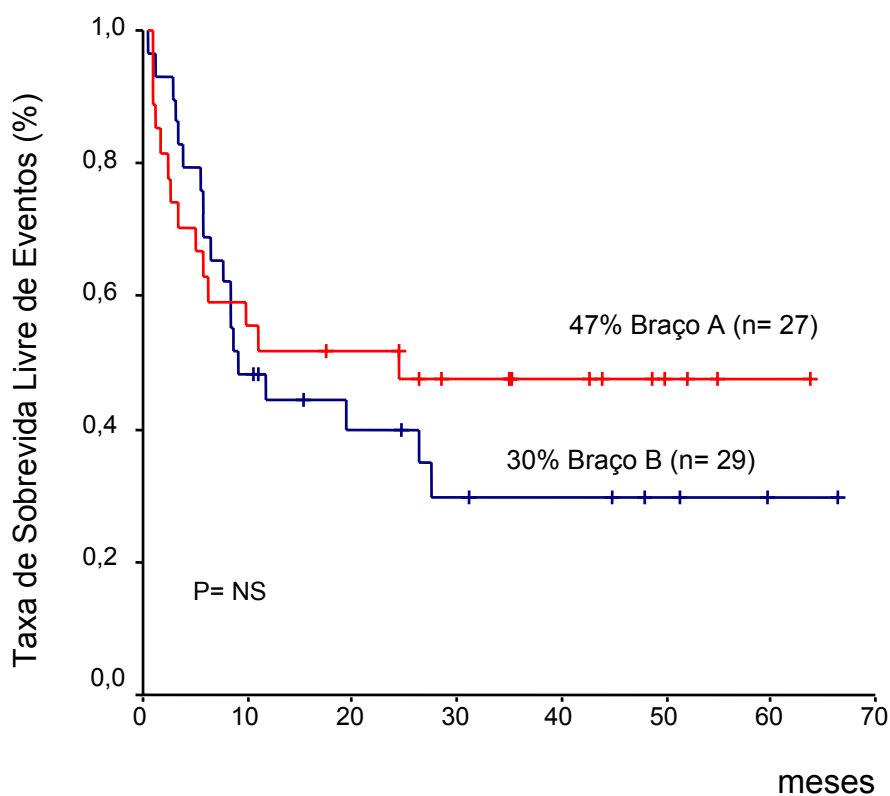


Figura 5: Sobrevida livre de eventos para os pacientes inseridos nos dois braços terapêuticos (A/B).

IV.4. Toxicidade (WHO)

IV.4.1. VACOP-B

Toxicidade hematológica grau 3 e 4 para os leucócitos foi observada em seis de 21 pacientes (28,5%) dos pacientes no braço A e em 4 de 25 (16%) pacientes no braço B. A mediana de duração da leucopenia no braço A foi de quatro dias (2-7) e sete dias (3-14) no braço B. Durante a realização do VACOP-B, três pacientes (1 braço A e 2, braço B) apresentaram complicações infecciosas como neutropenia febril e pneumonia. No braço A, uma paciente morreu de toxicidade cardíaca após o término do VACOP-B, e dois pacientes morreram durante os primeiros ciclos da quimioterapia, um paciente devido à sepsis e outro de hemorragia digestiva alta.

IV.4.2. CY e Mobilização de células progenitoras periféricas

Vinte e dois pacientes receberam esquema de mobilização com CY na dose de $4\text{g}/\text{m}^2$, divididas em quatro doses, em apenas um dia. Seguindo-se à administração desta, a mediana para os leucócitos atingirem $1,0 \times 10^9/\text{L}$ foi de seis dias (4-7). Todos os pacientes apresentaram neutropenia grau 3/4. Doze (54%) de 22 pacientes requereram transfusão de concentrados de hemácias e/ou 3/4 plaquetas durante a fase aplásica, após a administração de CY. 40% dos pacientes apresentou náuseas e vômitos (Grau 3/4).

Nove pacientes (42%) apresentaram complicações infecciosas relacionadas à CY. Três pacientes (13,6%) apresentaram febre relacionada ao catéter de longa permanência. Em dois destes pacientes, o tratamento foi feito com antibioticoterapia de amplo espectro e, um dos agentes isolados foi *Stafilococcus sp.* O outro paciente teve o cateter retirado em decorrência de agente multi-resistente, *Acinetobacter sp* isolado, e foi a óbito devido a sepsis. Quatro pacientes apresentaram infecção pulmonar e dois pacientes, febre de origem indeterminada. Dois pacientes apresentaram toxicidade hepática transitória (Grau 2I). Um paciente morreu de sepsis após VP-16 $2\text{g}/\text{m}^2$.

IV4.3. Condicionamento e Transplante Autólogo de CPP

Vinte e dois pacientes foram submetidos ao transplante autólogo de CPP. Todos os pacientes receberam condicionamento com quimioterapia, por um período de seis dias, de acordo com o protocolo BEAM (Anexo VII). O produto das leucaféreses, foi reinfundido no dia seguinte ao término do condicionamento, denominado dia zero do procedimento de transplante.

Todos os pacientes apresentaram toxicidade hematológica graus 3 e 4 de leucócitos, hemácias e plaquetas. A reconstituição hematológica completa ocorreu em 19 (86,4%) pacientes; três pacientes morreram precocemente após o procedimento. A mediana para a “pega” de granulócitos (primeiro dia de dois dias consecutivos com contagem de neutrófilos maior $0,5 \times 10^9/L$) foi de 10 dias (6-15) e a mediana para a “pega” de plaquetas (primeiro dia de sete dias consecutivos com contagem plaquetária maior $20 \times 10^9/L$ e sem transfusões) foi de 16 dias (11-25). Os pacientes permaneceram hospitalizados por uma mediana de 15 dias (4-43). Um paciente permaneceu trombocitopênico, com plaquetas $<50 \times 10^9/L$, três meses após o transplante, porém sem sangramentos. Nenhum paciente permaneceu dependente de transfusão, após o procedimento. Estes dados estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3: Características do autotransplante

Autotransplante	Nº	Mediana (variação)	%
CPP	22		100
TAD			
BEAM	22		100
Dias de Hospitalização		15 (4-43)	
“Pega” de granulócitos		10 (6-15)	
“Pega” de plaquetas		16 (11-25)	
Células CD34+		$7.7 \times 10^6/Kg$ (2.21-18.75)	
Células Mononucleares		$1.35 \times 10^8/Kg$ (0.28-13.2)	
Leucaféreses		2 (1-3)	

Todos os pacientes necessitaram de antibioticoterapia e/ou transfusão de hemocomponentes durante a fase aplásica. Dez pacientes (45%) apresentaram

complicações infecciosas (neutropenia febril), e em dois pacientes, amostras de hemocultura foram positivas para *Stafilococcus aureus* e foram tratados com Maxcef e Vancomicina. Um paciente apresentou toxicidade renal no período pós-transplante, necessitando de hemodiálise. Um paciente apresentou toxicidade hepática grau 3.

Todos os pacientes apresentaram náuseas e vômitos (Grau 2/3). Alguns pacientes (10%) apresentaram diarreia (grau 2 e 3), controlada satisfatoriamente com medidas de suporte. Mucosite grau 2 e 3 foi observada em 55% dos pacientes. Três pacientes morreram em PD no período imediato pós-transplante. Destes, um paciente apresentou PD no sistema nervoso central, associado à hemorragia intracraniana e dois pacientes apresentaram falência de múltiplos órgãos. Um paciente HTLV+ morreu após sete meses do transplante com PD e neutropenia febril, após CHOP-BLEO, AZT e Interferon.

IV.5 Mortalidade

Cinquenta e seis pacientes foram incluídos no estudo. Destes, um total de 30 pacientes morreram; 14 pacientes (51%) no braço A e 16 pacientes (55%) no braço B ($P=0,80$). Dez pacientes (17%) tiveram óbito precoce, definido como mortalidade ocorrida dentro de 100 dias a partir da data de randomização, em uma mediana de 37 dias (8-99). No braço A, quatro pacientes morreram de complicações infecciosas associadas à doença progressiva, e dois pacientes de toxicidade (sepsis e hemorragia digestiva alta). No braço B, quatro pacientes, morreram precocemente devido à PD.

Os 20 pacientes restantes morreram de PD, complicações infecciosas e toxicidade das fases terapêuticas. No braço A, um paciente morreu de toxicidade cardíaca após VACOP-B; quatro de PD; dois pacientes morreram de toxicidade (infecção pulmonar) e um paciente, de causa desconhecida. No braço B, oito pacientes morreram de complicações infecciosas associadas à PD; três pacientes de toxicidade, associados à CY, VP-16 e protocolo de salvamento DHAP e um paciente de sangramento de SNC. Metade dos pacientes que morreram estavam em PD, 10 pacientes no braço B e cinco pacientes no braço A. A mediana de tempo para progressão, a partir da data de randomização, foi 132 dias (52-843). A mediana entre a PD e o óbito foi de 90 dias (8-297).

V. DISCUSSÃO

Os resultados da terapia convencional em pacientes portadores de LNH agressivos, permanecem insatisfatórios; principalmente para àqueles com alto risco de acordo com o IPI (HARRIS *et al*, 1993). Tentativas terapêuticas com intensificação de dose e incorporação do TAMO, têm sido propostas e discutidas.

A superioridade do tratamento de salvamento utilizando terapia de alta dose com TAMO comparada à terapia de salvamento convencional foi claramente demonstrada em um estudo randomizado (*PARMA Trial*), em pacientes com primeira recidiva sensível, portadores de LNH agressivos (PHILIP *et al* 1995). Consenso internacional publicado em 1999, estabeleceu TAMO como terapia de escolha nestes pacientes (SHIPP *et al*). Experiência brasileira publicada em 2001, com LNH e Linfoma de Hodgkin recidivados, também mostrou o benefício do TAMO, em pacientes ainda quimiossensíveis (BALDISSERA *et al*). Esta abordagem sugeriu a possibilidade de melhora nos resultados dos pacientes com linfomas agressivos, incorporando o TAMO como parte da terapia de primeira linha. De fato, dados de estudos de fase II (PETTINGELL *et al* 1996; WEAVER *et al* 1997; BOLWELL *et al* 1997, VITOLO *et al* 1997; CORTELAZZO *et al* 1997, CUTTICA *et al* 2003) sustentavam que o uso desta estratégia poderia ser superior a terapia convencional em pacientes jovens selecionados, produzindo remissões duráveis in 70 a 80% dos pacientes. Em pacientes com IPI AR (IPI 3), os resultados sugeriam que a TAD seguida por transplante autólogo, poderia curar 50% destes pacientes (BOUABDALLAH *et al*, 2001). Embora análises retrospectivas de dois estudos prospectivos, tenham revelado subgrupos de pacientes de alto risco ao IPI, que se beneficiariam da incorporação do TAMO, como consolidação (HAIOUN 1997, 2000; SANTINI 1998), os resultados de estudos prospectivos randomizados incorporando terapia de alta dose e transplante precocemente, têm sido conflitantes.

Análises completas de três estudos prospectivos randomizados, não mostraram diferenças entre os braços terapêuticos (KAISER 2002; KLUINS-NELEMANS 2001; MARTELLI 2003). Estudo de GISSELBRECHT *et al*, em 2002, mostrou vantagem para o grupo da QT convencional quando comparada com transplante autólogo como primeira linha. Porém, este estudo foi muito criticado pela sua heterogeneidade. Outro estudo, de MILPIED *et al* (2004), mostrou

resultados favoráveis para o grupo de alta dose com transplante autólogo de CPP. Estes estudos incorporaram o transplante após quimioterapia de indução abreviada.

Este é um estudo multicêntrico prospectivo randomizado, comparando quimioterapia convencional e terapia seqüencial de alta dose com resgate de CPP, após período de indução abreviado, com o objetivo de melhorar as taxas de RC e sobrevida nos pacientes portadores de LNH agressivos e de alto risco. Este resultado não foi alcançado. Neste estudo, não houve vantagem na sobrevida para o grupo de terapia seqüencial de alta dose, quando comparado à quimioterapia convencional. A ausência de melhora poderia refletir intensidade de dose inadequada prévia ao transplante autólogo de CPP, ocasionada pelo encurtamento da terapia de indução, bem como o atraso entre as demais fase terapêuticas. Tem sido sugerido que em linfomas rapidamente progressivos, identificados na apresentação com níveis altos de DHL, o contínuo crescimento tumoral entre os ciclos é um problema potencial (HASENCLEVER *et al*, 2001) e o caminho seria aumentar a intensidade de dose e/ou encurtar o intervalo entre os ciclos, como proposto em nosso estudo.

A razão para intensificação de dose é baseada na hipótese de NORTON-SIMON (revisado por GREB *et al*, 2004), que sugere que as recidivas são causadas por células tumorais resistentes (resistência genética), bem como por células com sensibilidade reduzida aos agentes citotóxicos (resistência cinética), o que influenciaria diretamente as taxas de sobrevida a longo prazo. O desenvolvimento de resistência citotóxica à droga parece ser a principal causa de falência do tratamento em LNH (PETTENGELL *et al*, 1996). A implicação deste fato é que uma proporção maior de pacientes poderia ser curada, se tratamento efetivo fosse dado precocemente, antes do desenvolvimento de resistência e de toxicidade cumulativa do tratamento comprometer funções orgânicas vitais.

Neste estudo, apesar do número inferior de pacientes ao planejado inicialmente, os resultados podem ser considerados satisfatórios, do ponto de vista das análises, devido a mediana adequada de seguimento dos pacientes vivos de 987 dias, variando de 161 a 1670 dias.

Nós observamos que 17% dos pacientes morreram muito precocemente (mediana de 37 dias); o que reflete o alto risco de nossos pacientes e a dificuldade de manuseio dos mesmos. Em estudos clínicos recentes, incluindo pacientes de baixo risco ao IPI, as taxas de mortalidade precoce são menores. No estudo de MILPIED *et al*, por exemplo, apenas um paciente (1%) morreu precocemente.

Óbito durante a fase de indução quimioterápica, permanece um evento comum em pacientes portadores de LNH agressivos. Porém, estas taxas não são superiores a 7%, em estudos incluindo pacientes de baixo risco. Um estudo com 2210 pacientes, conduzido por DUMONTET *et al* (2002), tentou demonstrar quais parâmetros clínicos e biológicos estariam envolvidos. Análise multivariada encontrou que PS>1, DHL maior que o normal, albumina <3g/dl, hemoglobina < 8.5g/dl, eram fatores independentes associados à alta mortalidade. Nossos pacientes apresentavam a maioria destes parâmetros, o que impactaria diretamente em nossa maior taxa de mortalidade global e precoce.

Com relação à mortalidade global, 55% dos pacientes morreram no braço do TAMO e 51% no grupo da QT ($P=NS$). Um estudo de revisão sobre ATMO como terapia de primeira linha em LNH agressivos, analisou a mortalidade global em 13 estudos incluídos (STREHL *et al* 2003). Durante o período de observação destes estudos, 36.9% dos pacientes do grupo do TAMO morreram e 36.4% do grupo controle (OR=1,02, IC 95%=0,86; 1,21, $P=0,8$). Análise de regressão foi feita para explicar a grande heterogeneidade entre os estudos ($\chi^2=33$, $P=0,0003$), significativamente influenciada pelo tipo de indução previa ao transplante autólogo. A análise dos estudos que utilizaram QT de indução encurtada, mostrou uma tendência à menor mortalidade (OR 1,19 [0,96;1,49], $P=0,12$) no grupo da QT convencional (35%) quando comparada ao grupo de terapia seqüencial de alta dose (39%). A mesma análise, nos estudos que utilizaram indução completa, mostrou vantagem significativa para o grupo do TAMO na redução nas taxas de mortalidade, 35,2% contra 49,7% no grupo controle (OR=0,55, IC 95%=0,35-0,87, $P=0,01$). O maior índice de mortalidade encontrado em nosso estudo, pode ser atribuído ao fato de nossos pacientes serem somente de alto risco (apenas IPI AI

e AR) e apresentarem a maioria dos índices prognósticos indicadores de mortalidade precoce.

Em nosso estudo, de acordo com análise segundo “intenção de tratar”, em uma mediana de 23 meses, as curvas globais em 5 anos mostraram resultados similares em termos de SG e SLE, para os dois braços terapêuticos (QT convencional *versus* TAD e transplante autólogo). Talvez o fato de não termos conseguido arrolar o número total de pacientes sugeridos para o estudo, e a presença das mesmas taxas de RC nos dois braços terapêuticos, possam explicar estes dados.

Porém, uma observação interessante foi que a taxa de SLD foi significativamente maior no grupo da quimioterapia convencional (93% vs 47%; $P=0,02$), apesar deste grupo de pacientes ter apresentado maior proporção de pacientes de IPI de alto risco e maior mediana de idade (40 vs 31 anos), em relação ao braço da TAD e transplante autólogo. Esta diferença permanece, mesmo quando excluímos da análise, pacientes do braço A que fizeram seqüência terapêutica do braço B, como terapia de salvamento (previsto no protocolo). Alguns aspectos poderiam explicar este resultado para a SLD. Pacientes alocados no braço A receberam um esquema completo de quimioterapia (12 semanas) e os pacientes alocados no braço B receberam quimioterapia abreviada (6 semanas), permanecendo um período sem tratamento, apesar de posterior intensificação e do transplante autólogo. Em alguns casos de nosso estudo, o período entre a QT e TAMO foi muito longo. A mediana entre o final da QT e o transplante foi de 115 dias (90-224), e a mediana entre o final da TAD e transplante foi de 85 dias, quando o desejável seria 30-45 dias. Este fato poderia atuar como fator adverso no resultado destes pacientes, já que os LNH agressivos são doenças de proliferação muito rápida e a demora no tratamento precoce pode ser prejudicial, já que atuaria no desenvolvimento de mecanismos de resistência. Em análise multivariada, pertencer ao grupo da QT convencional, teve impacto favorável na SLD ($P=0,05$). De fato, quando o transplante autólogo é incorporado após terapia de indução completa e em pacientes de alto risco, há vantagens nas taxas de sobrevida (HAIOUN 2000; SANTINI 1998). Provavelmente, terapia seqüencial de alta dose e transplante, beneficiaria os

pacientes de alto risco que obtivessem resposta objetiva após a terapia de indução quimioterápica. Além disto, 28% dos pacientes do braço B não completaram a sequência terapêutica devido à PD e óbito precoce antes do procedimento. Mas estes problemas de factibilidade são muito freqüentes em estudos que utilizam o transplante autólogo em sua estratégia. Outros estudos randomizados recentes (KAISER *et al* 2002; MARTELLI *et al* 2003), mostraram taxas maiores que as nossas observadas, de pacientes que não completaram a seqüência TAD e transplante, 35% e 40%, respectivamente. Outro fato que contribuiu decisivamente para a diferença na taxa de SLD, é que 37.5% dos pacientes no braço TAD e transplante recidivaram, contra nenhum no braço da QT convencional. Provavelmente, uma redução insuficiente de massa tumoral, na primeira fase do tratamento, predispõe à maior freqüência de recidivas no futuro. Além disto, tem sido demonstrado que 50% dos LNH agressivos, não controlados adequadamente, mobilizam células do clone maligno (JACQUY *et al* 2000). O que levaria a piora das taxas de sobrevida nestes pacientes do grupo da TAD.

GISSELBRECHT *et al* (2002) também encontraram diferença significativa a favor da QT convencional, em termos de SG e SLP, em pacientes com LNH verdadeiramente de alto risco ao IPI. Mas neste estudo, este achado foi explicado pela menor intensidade de dose de antraciclínico no grupo de alta dose, o que teria levado a um menor controle da doença previamente ao transplante, já relatado como fator importante para os resultados com transplante autólogo.

Outros estudos, com QT abreviada prévia ao transplante, mostraram taxas de sobrevida semelhantes entre os dois grupos terapêuticos (QT x TAD/TAMO). Mas estes estudos, incluíram pacientes de baixo risco ao IPI. Em KAISER *et al* (2002), 27% dos pacientes tinham IPI baixo-risco e em KLUIN-NELEMANS (2001), 70% dos pacientes apresentavam IPI baixo-risco e baixo-intermediário. Em nosso estudo, foram incluídos pacientes verdadeiramente de alto risco ao IPI (intermediário-alto e alto), além de não excluir qualquer paciente da análise. Por exemplo, incluímos todos os linfomas T, sendo dois pacientes HTLV+. No estudo de KAISER *et al*, 7% dos pacientes foram excluídos da análise devido causas diversas.

Apenas um estudo demonstrou superioridade da TAD/TAMO, com terapia de indução abreviada, no tratamento de primeira linha de LNH agressivos. MILPIED *et al*, já tinha demonstrado, em análise interina, em 2002, e publicada em 2004, que a seqüência 2 ciclos de CEEP (CY, epirrubicina, vindesine, prednisona) com metrotexate 3g/m² e citarabina 100 mg/m² seguido por autotransplante era superior a 8 ciclos de CHOP, em termos de SLE e SLP. A publicação final, com 197 pacientes, confirmou estes dados. De acordo com a análise “segundo intenção de tratar”, as taxas de SLE em 5 anos, diferiram significativamente entre o grupo do CHOP e o grupo de alta dose com autotransplante (37±5% vs. 55±5%, *P*=0,037). Uma outra análise deste estudo, realizada apenas com os paciente de IPI IA, apresentou resultados ainda mais favoráveis ao grupo do transplante (74% vs 44%, *P*=0,001). As taxas de SG não diferiram entre os dois grupos de tratamento, embora tenha havido uma tendência favorável ao do grupo de alta dose (56% vs 71%, *P*=0,076). Mas, neste estudo, diferentemente do nosso, os autores não incluíram pacientes com IPI de alto risco (7% baixo-risco, 43% baixo-intermediário e 50% alto-intermediário) e as taxas de progressão e recidiva foram significativamente maiores no grupo da intensificação precoce e transplante.

Resultados ainda não publicados de uma meta-análise sobre o papel do transplante autólogo como terapia de primeira linha em LNH agressivos, incluindo nossos dados, não mostrou diferenças nas taxas de SG, quando compara QT convencional e TAD com transplante autólogo. Entretanto, houve diferenças entre os diferentes grupos de risco ao IPI: Pacientes de risco baixo, apresentaram melhor resultado global após QT convencional, enquanto que pacientes de alto risco, obtiveram melhores taxas de sobrevida com TAD e transplante autólogo (GREB *et al*, *in press*).

Considerando a baixa SLD no grupo de TAD e transplante autólogo, nós não podemos considerar quimioterapia de indução abreviada seguida por transplante autólogo de CPP, como terapia de primeira linha no tratamento de LNH agressivos e de alto risco. Além disto, considerando a alta taxa de mortalidade em ambos os braços terapêuticos e as baixas taxas de RC, estudos

futuros devem estar focados na eficácia do regime terapêutico em aumentar a RC e diminuir a toxicidade da primeira fase de tratamento.

A melhora nas taxas de RC, permanece o principal objetivo para os pacientes portadores de LNH agressivos. A obtenção de RC, precocemente durante o tratamento, parece ser fator crucial para o resultado, em qualquer estratégia terapêutica. De fato, em análises realizadas em alguns dos estudos prospectivos citados, com pacientes que não responderam à terapêutica inicial com CHOP, as taxas de sobrevida em 5 anos, foram de apenas 21% (GISSELBRECHT 2002) e 26% (MILPIED 2004). Do mesmo modo, a resposta à QT, previamente ao transplante, interfere diretamente no resultado. Em nosso estudo, todos os pacientes que chegaram ao transplante com doença progressiva, morreram precocemente após o procedimento e com grande toxicidade.

No estudo que mostrou vantagem para grupo do transplante (MILPIED *et al*, 2004), apesar de terapia de indução prévia ao transplante, ter sido menor que no grupo da QT, 86% dos pacientes alcançaram RC após dois cursos de CEEP comparado com 84% dos pacientes após 4 ciclos de CHOP. Isto contrasta com o estudo de KAISER *et al*, o qual não mostrou diferença entre QT convencional e terapia de alta dose. Neste estudo, a taxa de falência antes do transplante foi alta quando comparada com QT convencional (35% x 14%, respectivamente). Estes dados parecem demonstrar a importância do adequado controle da atividade de doença, precocemente à TAD e transplante autólogo.

Novos regimes terapêuticos têm sido utilizados na tentativa de aumentar as taxas de RC nos pacientes portadores de LNH agressivos. A combinação de Anti-CD20 (rituximab) e CHOP tem se mostrado superior a CHOP isolado em pacientes portadores de LNH agressivos, com melhores taxas de RC e sobrevida, sem aumento na toxicidade (COIFFIER *et al* 2002; FISHER 2004, SEHN *et al* 2005). Resultados preliminares do *MInt Trial* (*Mab Thera International Trial*) em pacientes jovens (<60 anos) e de baixo risco ao IPI, mostraram que pacientes recebendo rituximab com QT obtiveram, significativamente, melhor taxa de sobrevida livre de falência (81% vs 58%) quando comparado aos pacientes

recebendo QT apenas. A taxa de SG, em dois anos, também foi significativamente maior no grupo recebendo QT mais rituximab (95% x 85%, $P= 0.0026$) (PFREUNSCHUH *et al*, 2004).

Do mesmo modo, esquemas terapêuticos baseados no aumento da intensidade de dose (BLAYNEY *et al*, 2003), no encurtamento do intervalo entre os ciclos de CHOP, de 21 para 14 dias (PFREUNDSCHUH *et al*, 2002), também têm se mostrado superior, principalmente com relação às taxas de RC. Estes pacientes, com melhor controle da doença, poderiam apresentar melhores respostas globais quando da incorporação da TAD/transplante e, conseqüentemente, menores taxas de recidiva.

A incorporação de novos agentes, como anti CD-20 pode ser um caminho possível para melhorar os resultados obtidos com a QT convencional, seguida ou não por consolidação com transplante autólogo.

Estudos clínicos adicionais são necessários para avaliar o papel da terapia de alta dose e transplante autólogo de CPP em pacientes com LNH com IPI de alto risco. Poderíamos sugerir esquema com terapia de indução quimioterápica completa (intensificada ou não) + rituximab seguida por transplante autólogo. O anticorpo monoclonal anti-CD 20 incorporado à terapia de indução, poderia melhorar as taxas de RC e as respostas globais, previamente ao transplante.

VI. CONCLUSÃO

- Este estudo clínico prospectivo randomizado, não mostrou diferenças nas taxas de SG e SLE quando comparamos VACOP-B (12 ciclos) com VACOP-B (6 ciclos) e terapia seqüencial de alta dose seguida por transplante autólogo de CPP, em pacientes portadores de LNH agressivos de alto risco ao IPI.
- Houve diferença significativa para a taxa de SLD, favorecendo o braço A, apesar do maior número de pacientes de IPI de alto risco em relação ao braço B, refletindo a importância do adequado controle da doença, previamente ao transplante autólogo.
- A taxa de mortalidade, global e precoce, foi alta em nossa casuística, refletindo o alto risco de nossos pacientes e a dificuldade de manuseio deste subgrupo de pacientes com LNH agressivos.
- Considerando a baixa taxa de SLD no braço terapêutico B, nós não podemos considerar terapia seqüencial de alta dose seguida por transplante autólogo de CPP, como terapia de primeira linha em pacientes portadores de LNH agressivos e IPI de alto risco.
- Sugerimos que, devido à alta taxa de mortalidade precoce em ambos os braços terapêuticos, e as baixas taxas de RC, estudos futuros devem focar o aprimoramento da eficácia de novos regimes quimioterápicos para serem utilizados previamente ao transplante.

VII. REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- 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.
- 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, JM.; - 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.

- BALDISSERA, R.C.; ARANHA, J.F.P.; OLIVEIRA, G.B.; VIGORITO, A.C.; EID, K.A.B.; MIRANDA, E.C.M.; DE SOUZA C.A. – High-dose cyclophosphamide followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation improves the salvage treatment for persistent or sensitive relapsed malignant lymphoma. *Braz J Med Biol Res*, **35**:49-57, 2002.
- 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. – Autologous 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.
- BLAYNEY, D.W.; LEBLANC, M.L.; GROGAN, T.; GAYNOR, E.R.; CHAPMAN, R.A.; SPIRIDONIDIS, C.H.; TAYLOR, S.A.; BEARMAN, S.I.; MILLER, T.P.; FISHER, R.I. - Dose-intense chemotherapy every 2 weeks with dose-intense cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone may improve survival in intermediate- and high-grade lymphoma: a phase II study of the Southwest Oncology Group (SWOG 9349). *J Clin Oncol*, **21**(13):2466-73, 2003.
- 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.

- 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.
- BOUABDALLAH, R.; STOPPA, A.M.; COSO, D.; BARDOU, V.J.; BLAISE, D.; CHABANON, C.; GASTAUT, J.A.; MARANINCHI, D. – Clinical outcome after front-line intensive sequential chemotherapy (ISC) in patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma and high-risk international prognostic index (IPI 3): Final analysis of survival in two consecutive ISC trials. *Ann Oncol*, **12**:513-17, 2001.
- 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.
- CARACCIOLO, 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.
- COIFFIER, B. – Increasing chemotherapy intensity in aggressive lymphomas: a renewal? *N Engl J Med*, **21**:2457-2459, 2003 [editorial].
- COIFFIER, B.; LEPAGE, E.; BRIERE, J.; HERBRECHT, R.; TILLY, H.; BOUABDALLAH, R.; MOREL, P.; VAN DE NESTE, E.; SALLES, G.; GAULARD, P.; REYES, F.; LEDERLIN, P.; GISSELBRECHT, C. - CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B cell lymphoma. *N Engl J Med*, **346**(4):235-42, 2002.
- 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.
- CORTELAZZO, S.; ROSSI, A.; VIERO, P.; BELLAVITA, P.; MARCHIOLI, R.; MARFISI, R.M.; RAMBALDI, A.; BARBUI, T. – BEAM chemotherapy and autologous haematopoietic progenitor cell transplantation as front-line therapy for high-risk patients with diffuse large cell lymphoma. *Br J Haematol*, **99(2)**:379-385, 1999.
- COURDEC, C.; DUJOLS, J-P.; MOKHTARI, F.; NORKOWSKI, J.L.; SLAWINSK, J.C.; SCHLAIFER, D. – The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas. *Critical Rev in Oncol/hematol*, **35**:33-48, 2000.
- CUTTICA, A.; ZALLIO, F.; LADETTO, M.; DI NICOLA, M.; CARACCILOLO, D.; MAGNI, M.; MARINONE, C.; DELL'AQUILA, M.; ROSACE, M.; PILERI, A.; BOCCADORO, M.; GIANNI, A.M.; TARELLA, C. – Patients with high-risk aggressive lymphoma treated with front-line intensive chemotherapy and autografting: evidence of marked differences in outcome between patients with age-adjusted International Prognosis Index 2 e 3. *Cancer*, **98(5)**:983-92, 2003.
- DE VITA, V. T.; CANELLOS, G.P.; CHABNER, B.; BAGLEY, C.M.; YOUNG, R.C.; SHEIN, P. – Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease. *Lancet*, **1**:248-250, 1975.
- 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.
- DUMONTET, C.; MOUNIER N.; MUNCK, J.N.; BOSLY, A.; SIMON, D.; CASANOVAS, A.; REMAN, O.; MOLINA, T.; REYES, F.; COIFFIER, B. – Factors predictive of early death in patients receiving high-dose CHOP

(ACVB regimen) for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a GELA study. *Br J Haematol*, **118** (1): 210-7, 2002.

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.

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.

FISHER, R.I.; MILLER, T.P.; O'CONNOR, O.A. – Diffuse aggressive lymphoma. ASH educational book, 221-236, 2004.

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*, **78**: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.

GIRLING D.J. – Important issues in planning and conducting multi-centre randomized trials in cancer and publishing their results. *Critical Rev in Oncol/Hematol*, **36**:13-25, 2000.

GISSELBRECHT, C. – Autologous stem cell transplantation in aggressive non-hodgkins lymphoma. *Hematol Cell Ther*, **38**:297-304, 1996.

- GISSELBRECHT, C.; LEPAGE, E.; MOLINA, T.; QUESNEL, B.; FILLET, G.; LEDERLIN, P.; COIFFIER, B.; TILLY, H.; GABARRE, J.; GUILMIN, F.; HERMINE, O.; REYES, F. – Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol*, **20**:2472-2479, 2002
- GOLDSHIMIDT, H.; HEGENBART, U.; HAAS, R.; HUNSTEIN, W. – Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) 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.
- GRAY, R.J. – Some diagnostic methods for Cox regression model through hazard smoothing. *Biometrics*, **46**:93-102, 1990
- GREELEE, RT.; MURRAY, T.; BOLDEN, S.; WINGO, PA. - ET AL. Cancer statistics, 2000-CA. *Cancer J Clin*; **50**:7-33, 2000.
- GREB, A.; BOHLIUS, J.; TRELLE, S.; SCHIEFER, D.; DE SOUZA, CA.; GISSELBRECHT, C.; INTRAGUMTONCHAI, T.; KAISER, U.; MARTELLI, M.; MILPIED, NJ.; SANTINI, G.; VERDONCK, L.; VITOLO, U.; SCHWARZER, G.; ENGERT, A. – High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in the first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. *J Natl Cancer Inst [in press]*.
- 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.
- HAIOUN, C.; LEPAGE, E.; GISSELBRECHT, C.; BASTION, Y.; COIFFIER, B.; BRICE, P.; BOSLY, A.; DUPRIEZ, B.; NOUVEL, C.; TILLY, H.; LEDERLIN, P.; BIRON, P.; BRIERE, J.; GAULARD, P.; REYES, F. – Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol*, **15**:1131-1137, 1997.
- HAIOUN, C.; LEPAGE, E.; GISSELBRECHT, C.; SALLES, G.; COIFFIER, B.; BRICE, P.; BOSLY, A.; MOREL, P.; NOUVEL, C.; TILLY, H.; LEDERLIN, P.; SEBBAN, C.; BRIERE, J.; GAULARD, P.; REYES, F. – Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol – A Groupe d'Étude des Lymphomas de l'Adult Study. *J Clin Oncol*, **18**:3025-3030, 2000.
- 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 chemotherapy 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.

HASENCLEVER, D.; BROSTEANU O.; GERIKE T.; LOEFFLER M. Modeling of chemotherapy: the effective dose approach. *Ann Hematol*, **80**:B89-94, 2001.

HAW, R.; SAWKA, C.A.; FRANSSSEN, 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**:1074-1083, 1994.

JACQUY, C.; SOREÉ, A.; LAMBERT, F.; BOSLY, A.; FERRANT, A.; ANFRE, M.; PARMA, J.; KENTOS, A.; MARTIAT, P. – A quantitative study of peripheral blood stem cell contamination in diffuse large-cell non-Hodgkin's lymphoma: One-half of patients significantly mobilize malignant cells. *Br J Hematol*, **110**:631-637, 2000.

JOHNSTON, L.J. & HORNING, S.J. – Autologous hematopoietic cell transplantation in non-Hodgkin lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*, **13**:889-918, 1999.

JUTTNER, CA.; TO, L.B.; HO, J.Q.; BARDY, P.G.; HAYLOCK, D.N.; KIMBER, R.J. AL. – Early limpho-hematopoietic recovery after autografting using

peripheral blood stem cells in acute non-lymphoblastic leukemia. *Transplant Proc*, **20**:40-42, 1988.

KAISER, U.; UEBELACKER, I.; HAVEMANN, K. – High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in high-grade NHL: First analysis of a randomized multicenter study. *Bone Marrow Transplant*, **21**(Suppl 1): s177.

KAISER, U.; UEBELACKER, I.; ABEL, U.; BIRKMANN, J.; TRUMPER, L.; SCHAMALENBERG, H.; KARAKAS, T.; METZNER, B.; HOSSFELD, D.K.; REISER, M.; FRANKE, A.; MULLER, P.; MANTOVANI, L.; MARC, G.; ROTHMANN, F.; MESTERS, R.M.; VON SEYDEWITZ, C.; STEINHAEUER, E.U.; KRAHL, D.; SCHUMACHER, K.; KNEBA, M.; BAUDIS, M.; SCHIMITZ, N.; PFAB, R.; KOPPLER, H.; PARWARESCH, R.; PFREUNDSCHUH, M.; HAVEMANN, K. – Randomised study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for “aggressive” lymphoma. *J Clin Oncol*, **20**:4413-19, 2002.

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.

KAPLAN E.L. & MEIER, P. – Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc*, **53**:547-481, 1958.

KELINER, S.; KIRSCH, A.; SCHWANER, I.; KINGREEN, D.; SCHWELLA, N.; HUHNS, 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.

- KESSINGER, A.; ARMITAGE, J.O.; LANDMARK, J.D.; WEISENBURGER, D.D. – Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy. *Blood*, **71**:723-727, 1988.
- KEWALRAMANI, T. E MOSKOVITZ, C.H. – Upfront transplantation for poor-risk aggressive non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin's disease: Who benefits? *Curr Oncol Rep*, **3**:271-278, 2001.
- KLUIN-NELEMANS, J.; ZAGONEL, V.; THOMAS, J. – Consolidação ABMT after Standard chemotherapy vs CHVmP/BV alone for primary intermediate and high-grade NHL: A randomized phase III EORTC study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:2a, 1999.
- KLUIN-NELEMANS, J.; ZAGONEL, V.; THOMAS, J.; MUSSON, H.; BRON, D.; TEODOROVIC, I.; VAN WEARING, E.; ADRIANSEN, H. – Consolidação ABMT after Standard chemotherapy vs CHVmP/BV alone for primary intermediate and high-grade NHL: A randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst*, **93**:22-30, 2001
- 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.
- LIN, T.S. & COPELAN, E.A. – Autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Rep*, **2(4)**:310-315, 2003
- LISTER, T.A. – Who should receive myeloablative therapy for lymphoma? *N Engl J Med*, **350**: 1277-8, 2004.
- LOSSOS, I.S.; CZERWINSKI, D.K.; ALIZADEH, A.A.; WECHSER, M.A.; TIBSHIRANI, R.; BOTSTEIN, D.; LEVY, R. - Prediction of survival in diffuse large-B-cell lymphoma based on the expression of six genes. *N Engl J Med*, **350**:1828-1837, 2004.
- 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.
- MANTEL, N. – Evaluation of survival data and two rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*, **50**:163-70, 1966.
- 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.

MARTELLI, M.; GHERLINZONI, F.; DE RENZO, A.; ZINZANI, P.L.; DE VIVO, L.; CANTONETTI, M.; FALINI, B.; STORTI, S.; MELONI, G.; RIZZO, M.; MOLINARI, A.N.; LAURIA, F.; MORETTI, L.; LAUTA, V.M.; MAZZA, P.; PESCAMONA, L.G.E.; PILERI, S.A.; MANDELLI, F.; TURA, S. – Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin lymphoma: An Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*, **21**:1255-1262, 2003.

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.; DECONINCK, E.; GAILLARD, F.; DELWAIL, V.; FOUSSARD, C.; BERTHOU, C.; GRESSIN, R.; LUCAS, V.; COLOMBAT, P.; HAROUSSEAU, J-L. – Front-line high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation vs standard CHOP regimen for patients (< 60 yo) with non IPI high-risk intermediate or high-grade lymphomas (NHL). Final analysis of a randomized trial by the GOELAMS. ASCO, 2002.

MILPIED, N.; DECONINCK, E.; GAILLARD, F.; DELWAIL, V.; FOUSSARD, C.; BERTHOU, C.; GRESSIN, R.; LUCAS, V.; COLOMBAT, P.; HAROUSSEAU, J-L. – Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med*, **350**:1287-95, 2004.

- MINK, S.A & ARMITAGE, J.O. High-dose therapy in Lymphomas: A review of the current status of allogeneic and autologous nstem cell transplantation in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*, **6(3)**:247-256, 2001
- 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.
- 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.
- PETTENGELL, R.; RADFORD, J.A.; MORGENSTERN, G.R.; SCARFFE, J.H.; HARRIS, M.; WOLL, P.J. – Survival benefit from high-dose therapy with autologous blood-progenitor-cell transplantation in poor-prognosis non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*, **14**:586-92, 1996.
- PFREUNSCHUH, M.; TRUEMPER, L.; KLOESS, M.; LOEFLER, M.; NGUYEN, T.P. – 2 weekly vx 3 weekly CHOP with and without etoposide for patients

>60 years of age with aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL): results of the NHL-B-2 trial of the DSHNHL. *Blood*, **104(3)**: 634-41, 2004.

PFREUNSCHUH, M.; TRUEMPER, L.; KLOESS, M.; MA, D.; OSTERBORG, A.; PETTENGELL, R.; TRNENY, M.; SHEFERD, L.; WALESWSK, J.; ZINZANI, L.; LOEFFLER, M. - Randomized intergroup trial of first line treatment for patients <=60 years with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma (DLBCL) with a CHOP-like regimen with or without the anti-CD20 antibody rituximab – early stopping after the first interim analysis. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting Proceedings*, **22(supp 15)**:14S, 2004.

PHILIP, T. & BIRON, P. – High-dose chemotherapy and autologous bone marrow in diffuse intermediate and high-grade non-Hodgkin lymphoma. *Critical Rev in Oncol/Hematol*, **41**:213-223, 2002.

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.

PRINCE, H.M.; IMRIE, M.; CRUMO, M.; STEWART, K.; GIRIUIARD, 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.

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.

- REYES, F.; LEPAGE, E.; GISSELBRECHT, C.; MOREL, P. – Failure of first line inductive high-dose chemotherapy in poor-risk patients with aggressive lymphoma: Updated results of the randomized LNH-93-3 study. *Blood*, **90**(Supply 1): 594a; 1997.
- 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.
- ROSENWALD, A.; WRIGHT, G.; CHAN, W.C.; CONNORS, J.M.; CAMPO, E.; FISHER, R.I.; GASCOYNE, R.D.; MULLER-HERMELINK, H.K.; SMELAND, E.B.; GILTANE, J.M.; HURT, E.M.; ZHAO, H.; AVERETT, L.; YANG, L.; WILSON, W.H.; JAFFE, E.S.; KLAUSNER, R.D.; POWELL, J.; DUFFEY, P.L.; LONGO, D.L.; GREINER, T.C.; WEISENBURGER, D.D.; SANGER, W.G.; DAVE, B.J.; LYNCH, J.C.; VOSE, J.; ARMITAGE, J.O.; MONTSERRAT, E.; LÓPEZ-GUILLERMO, A.; GROGAN, T.M.; MILLER, T.P.; LEBLANC, M.; OTT, G.; KVALOY, S.; DELABIE, J.; HOLTE, H.; KRAJCI, P.; STOKKE, T.; STAUDT, L.M. - The use of molecular profiling to predict survival after chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma. *N Engl J Med*, **346**:1937-1947, 2000.
- SABA, N. ABRAHAM,R.; KEATING, A. – Overview of autologous stem cell transplantation. *Critical Rev in Oncol/Hematol*, **36**:27:48, 2000.
- 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.
- SEHN, L.H.; DONALDSON, J.; CHHANABHAI, M.; FITZGERALD, C.; GILL, K.; KLASA, R.; MACPHERSON, N.; O'REILLY, S.; SPINELLI, J.J.; SUTHERLAND, J.; WILSON, K.S.; GASCOYNE, R.D.; CONNORS, J.M. - Introduction of combined CHOP plus rituximab therapy dramatically improved outcome of diffuse large B-cell lymphoma in British Columbia. *J Clin Oncol*, **23**:5027-33, 2005.
- 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.; SCHIMITZ, 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.

SHIPP, M.A.; ROSS, K.N.; TAMAYO, P.; WENG, A.P.; KUTOK, J.L.; AGUIAR, R.C.; GAASENBEEK, M.; ANGELO, M.; REICH, M.; PINKUS, G.S.; RAY, T.S.; KOVAL, M.A.; LAST, K.W.; NORTON, A.; LISTER, T.A.; MESIROV, J.; NEUBERG, D.S.; LANDER, E.S.; ASTER, J.C.; GOLUB, T.R. - Diffuse large B-cell lymphoma outcome prediction by gene-expression profiling and supervised machine learning. *Nat Med*, **8**:68-74, 2002.

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.

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.

STREHL, J.; MEY, U.; GLASMACHER, A.; DJULBEGOVIC, B.; MAYR, C.; GOSCHLUTLER, M.; ZISKE, C.; SCHMIDT, I.G.H. - High-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation as first-line therapy in aggressive non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Haematologica*, **88**:1304-1315, 2003

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.
- 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 BESIEN, 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.; RAEMAEKERS, 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.
- VITOLO, U.; CORTELAZZO, S.; LIBERATI, A.M.; FREILONE, R.; FRALDA, M.; BERTINI, M.; BOTTO, B.; CINIERI, S.; LEVIS, A.; LOCATELLI, F.; LOVISONI, E.; MARMONT, F.; PIZZUTI, M.; ROSSI, A.; VIERI, P.; BARBUI, T.; GRIGNANI, F.; RESEGOTTI, L. - Intensified and high-dose chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor and autologous stem-cell transplantation support as first-line therapy in high-risk diffuse large-cell lymphoma. *J Clin Oncol*, **15**:491-498,1997.
- VITOLO, U.; LIBERATI, A.M., DELILIERI, G.M.; CALVI, R.; BALDINI, L.; BERTINI, M. - A multicenter randomized trial by the Italian Intergroup (ILI) comparing high-dose chemotherapy megaCEOP in high-risk diffuse large cell lymphoma: No difference in outcome and toxicity. The Italian Lymphoma Intergroup, Italy. *Blood*, **98**:725a(abstract).
- 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.

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.

VIII. ANEXOS

ANEXO I

IPI - International Prognostic Index ⁽²⁸⁾

Cr terios de Risco para pacientes < 60 anos:

Fatores de Risco Estabelecido na IPI

1. Estadio III e IV de Ann Arbor
2. LDH s rica > 1 N
3. Performance status 2 - 4 (WHO)

Classifica o de Risco:

Risco	N� de fatores
Baixo Risco	0
Baixo Intermediário	1
Alto Intermediário	2
Alto	3

ANEXO II

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.

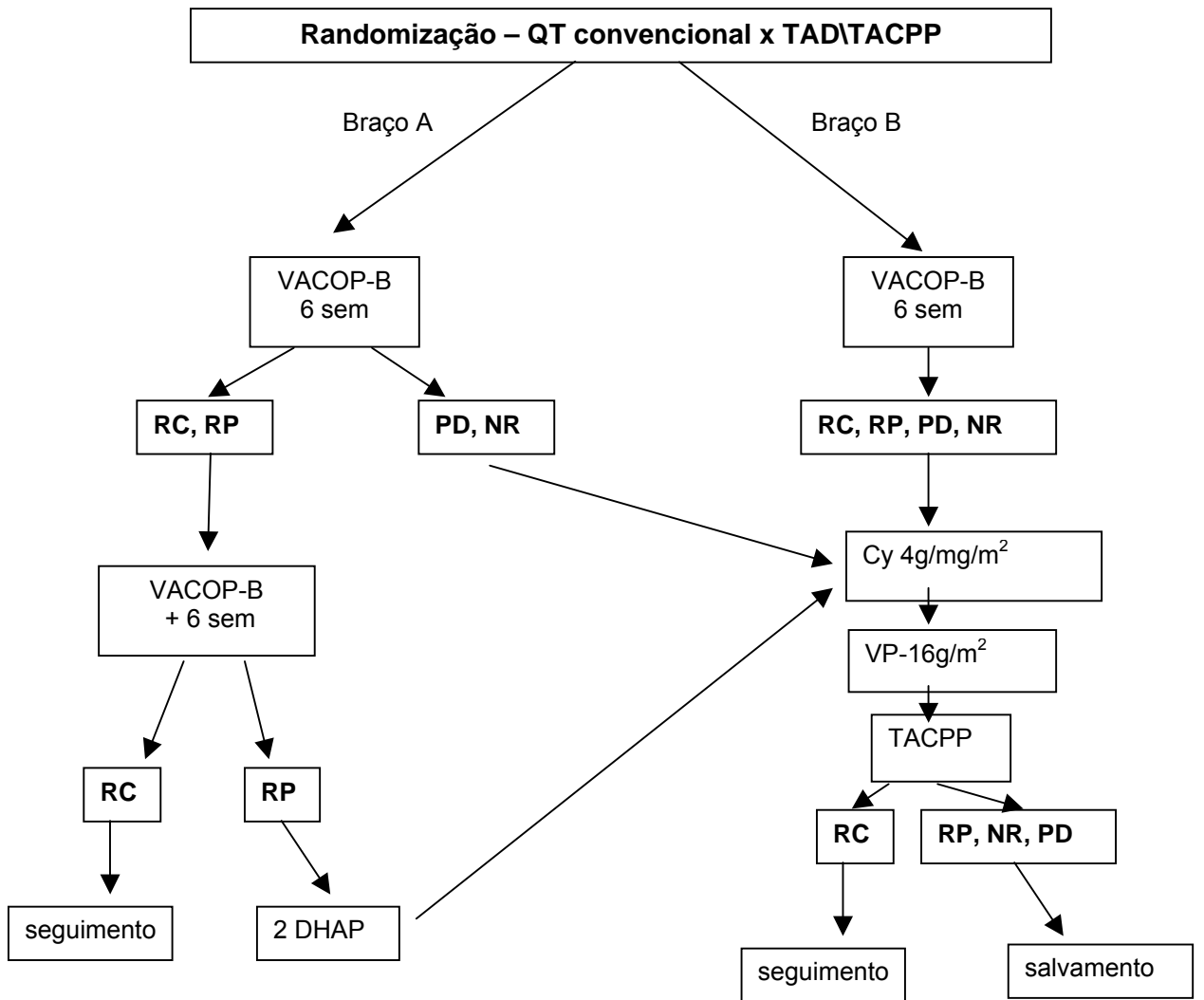
Paciente

Médico

Testemunha

Data: ___/___/___

ANEXO III



ANEXO IV

TERAPIA - VACOP-B

Fármacos\Semanas	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Etoposide - VP-16 D1 = 50 mg/m^2 (i.v.) D2 e D3= 100 mg/m^2 (v.o.)			■				■				■	
Adriamicina D1 = 50 mg/m^2	■		■		■		■		■		■	
Ciclofosfamida 350 mg/m^2	■				■				■			
Vincristina 1,2 mg/m^2		■		■		■		■		■		■
Bleomicina 10 U/m^2 (i.v.)		■		■		■		■		■		■
Prednisona ** 45 mg/m^2 (v.o.)	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■

** Na primeira semana administrar Prednisona todos os dias, a partir da 2ª semana administrar dias alternados, na mesma dosagem.

ANEXO V

Protocolo de tratamento para Cy (4 g/m²)

Hora	Cyclofosfamida	Uromitexan
0	Cy 1.0 g/m ² / i.v. / 1 hora	
1		1.0 g / i.v. / bolus
3	Cy 1.0 g/m ² / i.v. / 1 hora	
4		1.0 g / i.v. / bolus
6	Cy 1.0 g/m ² / i.v. / 1 hora	
7		1.0 g / i.v. / bolus
9	Cy 1.0 g/m ² / 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 + NaHCO₃ 30 mEq/L (3000 mL/m²/24 horas)
- Furosemide 20 mg antes da primeira administração do Cy.
- pH Urina > 7, avaliação a cada 2 horas, NaHCO₃ 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.

ANEXO VI

Protocolo de tratamento para VP-16

Paciente: _____ SC: _____ m²

Dose Total Administrada de VP-16 (2 gr/m²) = _____ / gr

Hidratação: Total de 24 horas (2 l/m²/24 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 + NaHCO₃ 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 + NaHCO₃ 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)

Dia 1: ___/___/___ 1 cp na hora 6:00

ZOFRAN 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.

ANEXO VII

Protocolo BEAM

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

ANEXO VIII

TOXICIDADE (CRITÉRIOS: WHO)

TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hematológica (adulto) Hemoglobina g/100ml Leucócitos 1000/mm ³ Granulócitos 1000/mm ³ Plaquetas 1000/mm ³ Hemorragia	≥ 11,0 ≥ 4,0 ≥ 2,0 ≥ 100 nenhuma	9,5 - 10,9 3,0 - 3,9 1,5 - 1,9 75 - 99 petéquias	8,0 - 9,4 2,0 - 2,9 1,0 - 1,4 50 - 74 perda leve de sangue	6,5 - 7,9 1,0 - 1,9 0,5 - 0,9 25 - 49 perda significativa de sangue	< 6,5 < 1,0 < 0,5 < 25 debilidade por perda de sangue
Gastrointestinal Bilirrubina TGO / TGP Fosfatase Alcalina ORAL Náuseas / vômitos Diarréia	≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N nenhuma nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N irritação local/eritema náuseas transitória < 2 dias	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N eritema, estomatite; pode ingerir alimentos sólidos vômitos transitórios tolerável, ≥ 2 dias	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N estomatite; necessidade de dieta líquida vômitos que requerem terapia intolerável, requer terapia	> 10 x N > 10 x N > 10 x N impossibilidade de se alimentar vômitos intratáveis desidratação
Renal-Vesical Uréia sérica Creatinina sérica Proteinúria Hematúria	≤ 1,25 x N ≤ 1,25 x N nenhuma nenhuma	1,26 - 2,5 x N 1,26 - 2,5 x N 1 + < 0,3 g/dl microscópica	2,6 - 5 x N 2,6 - 5 x N 2 - 3 + 0,3 - 1, 0 g/dl macroscópica	5,1 - 10 x N 5,1 - 10 x N 4 + > 1,0 g/dl macroscópica + coágulos	> 10 x N > 10 x N síndrome nefrótica uropatia obstrutiva
Pulmonar	nenhuma	sintomas leves	dispnéia de esforço	dispnéia em repouso	necessidade de repouso absoluto no leito
Febre induzida pela droga	nenhuma	febre < 38°C	febre 38 - 40° C	febre > 40° C	febre com hipotensão
Alérgica	nenhuma	edema	broncoespasmo NÃO precisando de terapia parenteral	broncoespasmo precisando de terapia parenteral	anafilaxia
Cutânea	nenhuma	eritema	descamação seca, vesiculação, prurido	descamação úmida, ulceração	dermatite exfoliativa, necrose requerendo cirurgia
Cabelo	nenhuma	perda mínima de cabelo	alopecia escamosa moderada	alopecia completa porém reversível	alopecia não reversível
Infecção (especificar o local)	nenhuma	infecção leve	infecção moderada	infecção grave	infecção grave com hipotensão
Cardíaca Ritmo Função Pericardite	Nenhuma Nenhuma Nenhuma	taquicardia sinusal >110 bpm / repouso assintomática, porém com sinais anormais derrame assintomático	EVs unifocais, arritmia atrial disfunção sintomática transitória, terapia desnecessária sintomática, não há necessidade de drenagem	EVs multifocais disfunção sintomática que responde à terapia tamponamento cardíaco, drenagem necessária	Taquicardia ventricular disfunção sintomática refratária à terapia tamponamento cardíaco, necessidade de cirurgia
Neurotoxicidade Estado de consciência Periférica Constipação** Dor***	atento nenhuma nenhuma nenhuma nenhuma	letargia transitória parestesia e/ou redução dos reflexos dos tendões leve	sonolência <50% do tempo que fica acordado parestesia severa e/ou pequena redução motora moderada	sonolência ≥50% do tempo que fica acordado parestesia intolerável e/ou perda acentuada da capacidade motora distensão abdominal severa	Estado de coma paralisia distensão e vômitos intratável
Medula Ossea	normal	Discretamente hipocelular (até 25%)	moderadamente hipocelular (até 50%)	marcadamente hipocelular (até 75%)	aplasia
Eletrólitos Sódio Potássio Cálcio Magnésio	135 - 145 3,5 - 5,4 8,5 - 10,5 1,5 - 2,0	146-149 / 130-134 5,5-5,9 / 3,1-3,4 10,6-11,2 / 7,8-8,4 1,2 - 1,4	150-155 / 125-129 6,0-6,4 / 2,6-3,0 11,3-11,9 / 7,0-7,7 0,9-1,1	156-164 / 116-124 6,5-6,9 / 2,1-2,5 12,0-12,9 / 6,1-6,9 0,5 - 0,8	>165 / < 115 > 7,0 / < 2,0 > 13,0 / < 6,0 < 0,5
Peso Corpóreo	Estável	perda < 5 %	perda de 5 a 10%	perda de 10 a 20 %	perda > 20 %
Performance** (Karnofsky)	0 = normal (90/100)	1 = média restrição (70 - < 90)	2 = restrição+intensa (50 - < 70)	3 = cama ou cadeira de rodas (30 - < 50)	4 = total dependência (< 30)

ANEXO IX

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES

UPN	INSTI	BRAÇO	SX	IdadeDx	DT_DX	DT_RAND	DT_NASC	HISTO2	HISTO	IMUNO2	IMUNO	BULKY	LocalBulk	SeExtraNod	MO	LocalExtra	Comorb	Estadio	IPI	LDHaoDx	PS	statusPos-VACOP
1	1	TMO	M	20	18/ago/1998	01/set/1998	17/out/1978	G	G	B	B	sim	mediastino	sim	não	pericárdio		4B	1	674	0	RP
2	6	QT	M	55	09/nov/1998	23/nov/1998	04/fev/1944	outro	F	B	B	não		sim	sim	MO		4B	1	720	0	RP
3	1	TMO	M	30	22/dez/1998	22/dez/1998	15/mar/1969	G	G	B	B	não		sim	não	osso		4A	1	1140	0	RP
4	4	QT	M	39	10/jan/1999	13/jan/1999	11/abr/1960	G	G	T/nr	NR	sim	retroperit	sim	não	estomago	Hepat C	4B	1	750	0	RP
5	4	QT	M	37	20/jan/1999	22/jan/1999	19/out/1961	G	G	T/nr	T	sim	retroperit	sim	não	diversos		4B	1	464	0	óbito
6	2	QT	M	50	12/fev/1999	14/fev/1999	27/jan/1949	outro	H	B	B	não		sim	não	vias biliares		4B	0	553	3	PD
7	6	TMO	F	19	10/mar/1999	10/mar/1999	26/jul/1980	G	G	B	B	sim	mediastino	sim	sim	MO + pulmao		4B	1	700	0	RC
8	1	TMO	F	20	19/mar/1999	19/mar/1999	12/dez/1978	G	G	B	B	sim	retroperit	sim	não	diversos		4B	0	1000	4	óbito
9	1	TMO	M	31	25/mar/1999	23/mar/1999	20/nov/1967	G	G	B	B	não		sim	não	figado	HTLV+	4B	1	1216	1	RP
10	1	QT	M	40	13/abr/1999	19/abr/1999	17/fev/1959	outro	H	T/nr	T	não		sim	não	figado		4B	1	640	1	RC
11	4	TMO	M	18	14/mar/1999	21/mar/1999	08/ago/1981	G	G	B	B	sim	retroperit	sim	não	pleura		4B	1	970	0	RP
12	1	QT	M	17	15/jun/1999	15/jun/1999	20/mar/1982	G	G	B	B	sim	retroperit	não	não			3B	0	576	2	RC
13	5	TMO	F	27	26/jun/1999	26/jun/1999	23/mar/1972	G	G	B	B	sim	mediastino	não	não			2A	1	1031	1	RC
14	1	TMO	F	59	30/jul/1999	11/ago/1999	26/jun/1940	G	G	B	B	não		sim	sim	MO + figado		4B	0	2768	2	RP
15	3	QT	M	56	30/jul/1999	20/ago/1999	28/ago/1943	outro	H	T/nr	NR	sim	pescoco	sim	não	figado		4B	0	949	2	RC
16	2	TMO	M	52	10/set/1999	25/out/1999	21/jan/1948	G	G	B	B	sim	retroperit	não	não			3B	0	278	3	RP
17	2	QT	F	43	25/out/1999	04/nov/1999	09/set/1956	G	G	B	B	não		não	não			3B	0	1269	2	RP
18	1	TMO	M	45	16/nov/1999	24/nov/1999	27/nov/1954	outro	K	T/nr	T	sim	retroperit	não	não			2B	1	346	2	RP
19	5	QT	F	20	30/dez/1999	07/jan/2000	09/fev/1980	G	G	B	B	não		sim	não	diversos		4B	0	1017	0	NR
20	5	QT	M	37	18/jan/2000	21/jan/2000	13/jul/1963	G	G	B	B	sim	iliaco-íng	sim	sim	MO + figado		4A	0	606	1	NR
21	1	QT	M	30	03/fev/2000	04/fev/2000	06/abr/1970	G	G	B	B	não		sim	não	diversos		4B	0	886	2	RC
22	7	TMO	F	49	28/fev/2000	03/mar/2000	28/jan/1951	outro	H	B	B	não		sim	não	instestino		4A	1	142	1	RC
23	4	QT	M	42	05/mar/2000	15/mar/2000	04/fev/1958	outro	F	T/nr	T	não		sim	não	pleura		4B	0	500	1	óbito
24	4	QT	M	54	10/abr/2000	14/abr/2000	20/fev/1946	G	G	B	B	não		não	não			4B	0	203	2	óbito
25	1	TMO	M	24	18/abr/2000	11/mar/2000	13/dez/1975	outro	H	T/nr	T	não		não	não		HTLV+	3A	1	501	1	RP
26	2	TMO	M	26	15/mar/2000	30/mar/2000	15/jul/1974	G	G	B	B	não		sim	sim	MO + figado		4B	1	1091	1	óbito
27	1	TMO	F	50	28/mar/2000	28/mar/2000	10/ago/1950	G	G	B	B	sim	pescoco	sim	não	figado		4B	1	872	1	RC

UPN	INSTI	BRAÇO	SX	IdadeDx	DT_DX	DT_RAND	DT_NASC	HISTO2	HISTO	IMUNO2	IMUNO	BULKY	LocalBulk	SeExtraNod	MO	LocalExtra	Comorb	Estadio	IPI	LDHaoDx	PS	statusPos-VACOP
28	1	TMO	M	28	08/jun/2000	08/jun/2000	04/out/1972	outro	H	T/nr	T	não		sim	não	diversos		4B	0	1000	2	RC
29	5	QT	F	35	26/jun/2000	29/jun/2000	15/jul/1965	G	G	B	B	sim	pescoco	não	não			3B	0	1000	2	RC
30	5	QT	M	27	03/ago/2000	04/ago/2000	05/jan/1974	outro	K	T/nr	T	não		sim	não	diversos		4B	1	367	1	RC
31	1	QT	M	34	10/set/2000	20/set/2000	15/dez/1966	G	G	B	B	não		sim	não	estomago		4B	0	811	2	óbilo
32	2	TMO	M	25	21/out/2000	10/nov/2000	15/jul/1975	G	G	B	B	sim	mediastino	não	não			3B	0	639	3	RP
33	4	TMO	F	47	01/nov/2000	16/nov/2000	15/jun/1953	G	G	B	B	sim	pescoco	não	não			2B	1	400	0	RP
34	1	QT	F	39	07/dez/2000	15/dez/2000	27/abr/1962	G	G	B	B	sim	iliaco-ing	sim	sim	MO		4B	0	2203	2	óbilo
35	1	QT	M	53	19/jan/2001	25/jan/2001	20/mar/1948	G	G	B	B	sim	ombro	sim	não	osso		4A	1	761	0	PD
36	4	QT	M	40	12/mar/2001	14/mar/2001	20/fev/1961	G	G	B	B	não		sim	não	osso		4B	1	580	0	RP
37	1	TMO	F	31	30/mar/2001	03/abr/2001	12/dez/1969	outro	H	B	B	não		sim	não	diversos		4B	1	502	1	RP
38	2	TMO	M	38	11/abr/2001	16/abr/2001	15/jul/1963	G	G	B	B	sim	retroperit	não	não			3B	0	777	3	RC
39	1	QT	M	48	16/mar/2001	16/mar/2001	22/nov/1953	G	G	B	B	não		sim	não	diversos		4B	0	835	1	PD
40	5	TMO	M	39	29/mar/2001	31/mar/2001	05/jan/1962	G	G	B	B	sim	massa torax	sim	não	músculo		4B	1	1804	0	RP
41	4	TMO	M	58	11/jul/2001	15/jul/2001	12/jun/1943	G	G	B	B	não		sim	não	figado		4B	1	390	0	RC
42	1	QT	M	42	01/out/2001	03/out/2001	09/jul/1959	G	G	B	B	não		não	não			3B	1	1424	0	RC
43	1	TMO	M	27	08/out/2001	11/out/2001	24/set/1974	G	G	B	B	sim	pulmão	sim	não	pulmão		4B	0	1427	2	PD
44	2	QT	F	46	11/out/2001	18/out/2001	15/jun/1955	G	G	B	B	sim	retroperit	não	não			3B	0	1371	3	PD
45	1	QT	M	58	14/nov/2001	14/nov/2001	16/jan/1944	outro	H	B	B	sim	retroperit	sim	não	pleura		4B	0	3267	4	óbilo
46	2	QT	M	32	03/dez/2001	10/dez/2001	10/mar/1970	G	G	B	B	sim	retroperit	sim	não	instestino		4B	1	307	1	RC
47	1	TMO	F	61	06/dez/2001	06/dez/2001	27/abr/1941	G	G	B	B	não		não	não			3A	1	712	0	RP
48	1	TMO	M	22	16/dez/2001	20/dez/2001	25/jan/1980	G	G	B	B	sim	mediastino	sim	não	supra-renal		4B	0	309	2	PD
49	1	TMO	F	42	23/jan/2002	23/jan/2002	23/fev/1960	G	G	B	B	sim	iliaco-ing	não	não			3A	1	811	0	RP
50	2	QT	M	29	28/jan/2002	06/fev/2002	24/jul/1973	G	G	B	B	sim	mediastino	sim	não	pleura		3B	1	390	1	RC
51	1	TMO	M	29	11/jul/2002	11/jul/2002	20/dez/1973	G	G	B	B	não		sim	não	osso		4A	1	490	0	RP
52	2	QT	M	43	25/ago/2002	29/ago/2002	26/dez/1959	G	G	B	B	não		não	não			4A	1	490	0	RP
53	1	TMO	M	27	09/ago/2002	11/ago/2002	27/out/1975	G	G	B	B	sim	mediastino	sim	não	pleura		4B	1	1084	1	RP
54	1	TMO	M	38	30/out/2002	30/out/2002	14/abr/1965	G	G	B	B	não		não	não			3B	1	533	1	RP
55	1	QT	M	42	21/mar/2003	27/mar/2003	22/ago/1961	G	G	B	B	sim	retroperit	sim	não	figado		4B	0	524	2	NR
56	1	TMO	M	56	24/mar/2003	26/mar/2003	24/fev/1947	G	G	B	B	não		sim	não	estomago		4A	1	611	0	RP

DT VACOP	Status Pos EV	DTEXDHAP	DTCY	TP-TMOCY	Status-PosTMO	DTTMO	DT EVENTO	EFSd	EVENT	EVENTO	DTRC	DTDFS	DFS no TMO	STATU SP	CAUSA OB	CAUSA OB2	DTF UP	OBI>120d
01/set/1998	RC		28/out/1998		não fez - recusa		02/fev/2004	1994	negativo	Factibilidade	28/out/1998	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
24/nov/1998	RC	15/abr/1999			Braço QT		02/fev/2004	1911	salvamento	salvamento	15/abr/1999	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
22/dez/1998	RP		25/fev/1999	70	RP	06/mai/1999	01/set/1999	253	PD	PD		01/set/1999	sim	RC			02/fev/2004	
16/jan/1999	RP	30/mai/1999	15/set/1999		Braço QT		15/jan/2001	736	Óbito	Factibilidade		15/jan/2001	sim	óbito	SNC	Infecção	15/jan/2001	sim
22/jan/1999	óbito				Braço QT		27/fev/1999	38	Óbito	óbito		27/fev/1999	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	27/fev/1999	não
12/fev/1999	PD	19/abr/1999			Braço QT		22/mai/1999	99	PD	PD		22/mai/1999	sim	óbito	Infecção	HemorrBexiga	22/mai/1999	não
15/jul/1999	RC				RC	30/set/1999	02/fev/2004	1790	negativo	Factibilidade	15/jul/1999	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
25/mar/1999	óbito				não fez-obito		03/abr/1999	15	Óbito	óbito		03/abr/1999	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	03/abr/1999	não
25/mar/1999	PD		17/abr/1999	116	PD	11/ago/1999	17/abr/1999	112	Óbito	óbito		17/abr/1999	sim	óbito	FMO	Toxicidade	21/ago/1999	sim
19/ago/1999	óbito				Braço QT		16/out/1999	186	Óbito	óbito	19/ago/1999	16/out/1999	sim	óbito	insuf cardiaca	toxicidade	16/out/1999	sim
24/mai/1999	RC		27/ago/1999	115	RC	20/dez/1999	15/jul/2001	793	recaída	recaída	28/out/1999	15/jul/2001	sim	RC			01/set/2003	
16/jun/1999	RC				Braço QT		01/mai/2002	1051	PerdaFUP	PerdaFUP	09/set/1999	01/mai/2002	não	RC			01/mai/2002	sim
26/jun/1999	RC	15/out/1999			RC	14/jan/2000	02/out/2001	829	negativo	Factibilidade	14/set/1999	02/out/2001	sim	óbito	TEP	FMO	08/ago/2002	sim
11/ago/1999	óbito				não fez-obito		22/out/1999	84	Óbito	óbito		22/out/1999	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	22/out/1999	não
17/ago/1999	RC				Braço QT		02/fev/2004	1648	negativo	negativo	10/dez/1999	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
06/out/1999	RC		30/nov/1999	70	RC	08/fev/2000	26/mai/2000	259	recaída	recaída	05/jan/2000	26/mai/2000	sim	óbito	FMO	FMO	15/set/2000	sim
27/out/1999	RC	24/fev/2000			Braço QT		02/fev/2004	1561	salvamento	salvamento	25/mar/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
17/nov/1999	RP		21/jan/2000	203	RC	11/ago/2000	02/fev/2004	1539	negativo	negativo	15/set/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
08/jan/2000	RP		21/mar/2000	142	RC (salvam)	10/ago/2000	02/fev/2004	1495	negativo	negativo	15/set/2000	02/fev/2004		RC			02/fev/2004	
19/jan/2000	RP		11/mar/2000	172	PD (salvam)	30/ago/2000	15/dez/2000	332	PD	PD		15/dez/2000	sim	óbito	FMO	FMO	21/mai/2002	sim
04/fev/2000	RC				Braço QT		02/fev/2004	1460	negativo	negativo	27/abr/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
25/mar/2000	RC		15/mai/2000	104	RC	27/ago/2000	02/fev/2004	1435	negativo	negativo	06/abr/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
26/fev/2000	óbito				Braço QT		31/mar/2000	26	Óbito	óbito		31/mar/2000	sim	óbito	Linfoma	Toxicidade	31/mar/2000	não
14/abr/2000	óbito				Braço QT		12/mai/2000	32	Óbito	óbito		12/mai/2000	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	12/mai/2000	não
11/mai/2000	RP		01/jul/2000	90	PD	29/set/2000	28/dez/2000	254	PD	PD		29/set/2000	sim	óbito	FMO	Toxicidade	13/abr/2001	sim
30/mai/2000	óbito				não fez-obito		20/jun/2000	36	Óbito	óbito		20/jun/2000	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	20/jun/2000	não
05/jun/2000	RC		12/ago/2000	84	RC	04/nov/2000	02/fev/2004	1345	negativo	negativo	12/jul/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
12/jun/2000	RC				não fez - recusa		10/jan/2002	581	recaída	Factibilidade	12/set/2000	10/jan/2002	sim	óbito	Infecção	FMO	10/abr/2002	sim
30/jun/2000	RC				Braço QT		02/fev/2004	1316	negativo	negativo	18/set/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
04/ago/2000	RC				Braço QT		02/fev/2004	1278	negativo	negativo	15/nov/2000	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
20/set/2000	óbito				Braço QT		30/nov/2000	81	Óbito	óbito		30/nov/2000	sim	óbito	HDA	Toxicidade	30/nov/2000	Não

DT VACOP	Status Pos EV	DTEXDHAP	DTCY	TP-TMOCY	Status-PosTMO	DTTMO	DT EVENTO	EFSd	EVENT	EVENTO	DTRC	DTDFS	DFS no TMO	STATU SP	CAUSA OB	CAUSA OB2	DTF UP	OBI>120d
29/nov/2000	óbito				não fez-óbito		22/jan/2001	93	Óbito	óbito		22/jan/2001	sim	óbito	Infecção	FMO	02/fev/2001	Não
16/nov/2000	óbito		24/jan/2001		não fez-óbito		21/abr/2001	171	Óbito	óbito		21/abr/2001	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	21/abr/2001	sim
30/dez/2000	óbito				Braço QT		24/jan/2001	48	Óbito	óbito		24/jan/2001	sim	óbito	Infecção	FMO	24/jan/2001	não
19/jan/2001	PD	15/jul/2001	09/nov/2001		Braço QT		11/nov/2001	296	negativo	salvamento		11/nov/2001	sim	óbito	FMO	Infecção	11/nov/2001	sim
21/mar/2001	RC	15/ago/2001	21/abr/2002	309	RC (salvam)	24/fev/2003	02/fev/2004	1057	negativo	salvamento	20/jun/2002	02/fev/2004		RC			02/fev/2004	
03/abr/2001	RC		07/jun/2001		não fez-óbito		10/out/2001	194	negativo	negativo	15/ago/2001	10/out/2001	sim	óbito	SNC	Toxicidade	10/out/2001	sim
17/abr/2001	RC		22/jun/2001	87	RC	17/set/2001	27/nov/2001	230	negativo	negativo	30/mar/2001	27/nov/2001	sim	óbito	SNC	Toxicidade	07/dez/2001	sim
16/mar/2001	PD				Braço QT		17/out/2001	154	negativo	negativo		17/out/2001	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	17/out/2001	sim
01/jun/2001	RP		26/jul/2001	83	PD	17/out/2001	04/set/2001	98	PD	PD		04/set/2001	sim	óbito	SNC	Toxicidade	29/out/2001	sim
23/jul/2001	RC				não fez - recusa		02/fev/2004	936	negativo	Factibilidade	15/mar/2002	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
26/dez/2001	RC				Braço QT		02/fev/2004	854	negativo	negativo	15/jan/2002	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
12/out/2001	PD		20/dez/2001		não fez-óbito		20/mar/2002	163	Óbito	óbito		20/mar/2002	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	20/mar/2002	sim
08/nov/2001	PD				Braço QT		03/abr/2002	174	negativo	negativo		03/abr/2002	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	21/jan/2003	sim
17/nov/2001	óbito				Braço QT		22/nov/2001	8	Óbito	óbito		22/nov/2001	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	22/nov/2001	não
12/dez/2001	RC				Braço QT		02/fev/2004	791	negativo	negativo	20/mar/2002	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
06/dez/2001	RC		06/fev/2002	120	não fez-recidiva	06/jun/2002	21/nov/2002	350	Óbito	óbito	06/fev/2002	21/nov/2002	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	16/dez/2002	sim
20/dez/2001	PD		18/fev/2002	85	PD	14/mar/2002	08/jun/2002	174	Óbito	óbito		08/jun/2002	sim	óbito	Infecção	Toxicidade	08/jun/2002	sim
23/jan/2002	RP		16/mar/2002	124	RC	18/jul/2002	02/fev/2004	740	negativo	negativo		02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
06/fev/2002	RC				Braço QT		02/fev/2004	735	negativo	negativo	24/abr/2002	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
11/jul/2002	RP		17/set/2002	80	RP	06/dez/2002	10/jun/2003	334	negativo	negativo		10/jun/2003	não	RP			10/jun/2003	
29/ago/2002	RC	15/mar/2003			RC (salvam)	08/ago/2003	02/fev/2004	526	negativo	salvamento	15/mar/2003	02/fev/2004		RC			02/fev/2004	
29/ago/2002	RP		18/out/2002		não fez- condsocial		08/mar/2003	272	PD	PD		08/mar/2003	sim	PD			02/fev/2004	
30/out/2002	RC		09/jan/2003	154	RC	12/jun/2003	02/fev/2004	460	negativo	negativo	10/fev/2003	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	
28/mar/2003	PD		26/jun/2003		Braço QT		02/jun/2003	73	Óbito	óbito		02/jun/2003	sim	óbito	Infecção	Insuf Cardiaca	06/jul/2003	não
09/abr/2003	RP		29/jul/2003		RC	06/nov/2003	02/fev/2004	315	negativo	negativo	22/out/2003	02/fev/2004	não	RC			02/fev/2004	

ANEXO X

Aspectos Éticos Gerais

Toda pesquisa tem por objetivo desenvolver e, principalmente contribuir para o conhecimento generalizável, que consiste de teorias ou acúmulo de informações que possam ser corroborados por métodos científicos aceitos de observação e inferência.

A pesquisa do conhecimento é referenciada pelos princípios da bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça- assegurando direitos e deveres à comunidade científica, aos sujeitos da pesquisa e ao Estado. Neste sentido, a ética da pesquisa em seres humanos envolverá o consentimento livre e informado dos indivíduos-alvo, tratando-os com dignidade, respeitando sua autonomia e defendendo sua vulnerabilidade.

A pesquisa deverá ser adequada a princípios científicos prévios e à possibilidades concretas de responder a incertezas, prevalecendo sempre as probabilidades dos benefícios esperados sobre os riscos previsíveis. Toda pesquisa envolve risco, imediato ou tardio. A pesquisa será admissível quando oferecer elevada possibilidade de gerar conhecimento e o risco se justifique pela importância do benefício esperado; sendo maior ou no mínimo igual, a outras alternativas já estabelecidas para a prevenção, o diagnóstico e o tratamento.

(Baseado na resolução nº 196/96 e 251/97 do Ministério da Saúde)

ANEXO XI

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: ___/___/___