

**COMPARAÇÃO DE BEAM VERSUS BUCYE COMO
ESQUEMAS DE CONDICIONAMENTO EM
TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE MEDULA ÓSSEA
PARA LINFOMAS**

JAQUELINE SAPELLI

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção de Título de Mestre em
Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Dr. Vladmir Cláudio Cordeiro de Lima

São Paulo

2020

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Sapelli, Jaqueline

Comparação de BEAM versus BUCYE como esquemas de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea para linfomas / Jaqueline Sapelli – São Paulo, 2020.

60p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências - Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Vladimir Cláudio Cordeiro de Lima

Descritores: 1. Bussulfano/Busulfan. 2. Carmustina/Carmustine. 3. Transplante Autólogo/Transplantation, Autologou. 4. Condicionamento Pré-Transplante/Transplantation Conditioning. 5. Linfoma Não Hodgkin/Lymphoma, Non-Hodgkin. 6. Doença de Hodgkin/Hodgkin Disease. 7. Transplante de Medula Óssea/Bone Marrow Transplantation. 8. Recidiva/Recurrence

RESUMO

Sapelli J. **Comparação de BEAM versus BUCYE como esquemas de condicionamento em transplante autólogo de medula óssea para linfomas.** São Paulo; 2020. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: Linfomas de Hodgkin (LH) e Linfomas Não Hodgkin (LNH) são as neoplasias hematológicas mais frequentes e possuem uma marcada variabilidade em seu comportamento. Embora normalmente sejam quimiossensíveis e cursem com altas taxas de cura, uma pequena parcela dos pacientes terá recidiva da doença ou terá doença refratária ao tratamento inicial. Neste contexto, a quimioterapia de altas doses (condicionamento) seguida de consolidação com transplante autólogo de medula óssea (TAUMO) é ainda a opção padrão de tratamento. Os condicionamentos baseados em carmustina, como a combinação de Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano (BEAM), são os mais utilizados. Entretanto, em consequência do recente desabastecimento do melfalano e da carmustina, houve a necessidade de substituir o BEAM por Bussulfano, Ciclofosfamida e Etoposídeo (BUCYE), outro esquema com tolerância e resposta aparentemente semelhantes. **Objetivos:** Comparar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes portadores de LH e LNH recaídos ou recidivados submetidos a tratamento com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE para transplante autólogo de medula óssea. **Materiais e métodos:** Estudo baseado na avaliação retrospectiva de 122 prontuários médicos de pacientes com LH e LNH refratários ou recidivados, submetidos ao TAUMO com os esquemas BEAM ou BUCYE, tratados no A. C. Camargo Cancer Center de Janeiro de 2009 a Maio de 2017. SG e SLP foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e os tempos para o evento entre os grupos foram comparados através do teste de log-rank. O perfil de toxicidade, assim como os dados de enxertia, foi avaliado através dos testes de Mann-Whitney e qui-quadrado. **Resultados:** A coorte foi dividida em dois grupos, aqueles submetidos ao BEAM (n=77) e aqueles submetidos ao BUCYE (n=45). A mediana de idade foi de 42 anos. As demais características clínicas foram semelhantes entre os grupos. Em relação ao perfil de

toxicidade, observamos um maior tempo de permanência hospitalar ($p=0,004$) e uma maior frequência de mucosite grau ≥ 2 ($p=0,01$) no grupo BUCYE. A mediana de enxertia neutrofilica para o grupo BEAM e BUCYE foi de 10 e 9 dias respectivamente. Para enxertia plaquetária, a mediana foi de 10 dias para ambos grupos. Não houve diferença na SG ou SLP entre os pacientes tratados com BEAM ou BUCYE, independente do diagnóstico. **Conclusão:** BEAM e BUCYE são bem tolerados e possuem perfil de toxicidade, enxertia e sobrevida semelhante, exceto pelo maior tempo de internação e maior taxa de mucosite associada ao BUCYE. Portanto, o condicionamento BUCYE pode ser considerado como uma alternativa ao regime BEAM.

Descritores: Bussulfano. Carmustina. Transplante Autólogo. Condicionamento Pré-Transplante. Linfoma Não Hodgkin. Doença de Hodgkin. Transplante de Medula Óssea. Recidiva.

SUMMARY

Sapelli J. [Comparison of BEAM versus BUCYE as conditioning regimens in autologous stem cell transplant for lymphoma]. São Paulo; 2020. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Introduction: Hodgkin's (HL) and non-Hodgkin's (NHL) lymphomas are the most frequent hematological neoplasms and have a marked variability in their behavior. Although they usually are chemosensitive and attend with high cure rates, a small portion of the patients will relapse or be refractory to the initial treatment. In this context, high-dose chemotherapy followed by consolidation with autologous stem cell transplantation (AH SCT) is still the standard of care. Carmustine-based conditioning regimens, which includes the combination of Carmustine, Etoposide, Cytarabine and Melphalan (BEAM) are mostly used. However, due to the shortage of carmustine and melphalan, replacing BEAM by Busulfan, Cyclophosphamide and Etoposide (BUCYE), another regimen with apparently similar tolerance and response, has been needed. **Objectives:** The main objective of this study was to compare the overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) of patients with relapsed or recurrent HL and NHL treated with BEAM or BUCYE as conditioning regimens and undergoing AH SCT. In addition, OS and PFS according to the lymphoma's type, related to each regimen, was evaluated. **Methods:** We retrospectively reviewed 122 medical records of patients with refractory or relapsed HL and NHL submitted to AH SCT with BEAM or BUCYE conditioning regimens, treated at A. C. Camargo Cancer Center from January of 2009 to May of 2017. OS and PFS between the groups, were calculated using the Kaplan-Meier method and compared by the log rank test. Toxicity and engraftment data were evaluated with Mann-Whitney and chi-square tests. **Results:** The cohort was divided in two groups, those undergoing BEAM conditioning (n=77) and those submitted to BUCYE conditioning (n=45). The median age was 42 years. Most clinical characteristics were similar in both groups. Regarding the toxicity profile, we observed, a longer in-hospital stay ($p=0,004$) and a higher frequency of mucositis grade ≥ 2 ($p=0,01$) in the BUCYE group. The median time for

neutrophils engraftment in the BEAM and BUCYE groups was 10 and 9 days ($p=0,40$) respectively. For platelets engraftment, the median time was 10 days for both groups ($p=0,35$). No significant difference in overall survival or progression-free survival was observed among patients treated with BEAM or BUCYE, regardless of diagnosis. **Conclusion:** BEAM and BUCYE are well tolerated and have similar toxicity profile, as well as similar engraftment time and survival, except for a higher rate of mucositis and a longer in-hospital stay associated with BUCYE. Therefore, BUCYE conditioning regimen can be considered as an alternative to BEAM.

Key-words: Busulfan. Carmustine. Transplantation, Autologou. Transplantation Conditioning. Lymphoma, Non-Hodgkin. Hodgkin Disease. Bone Marrow Transplantation. Recurrence

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

Figura 1	Ilustração representativa do processo de transplante de medula óssea	7
Figura 2	Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo	23
Figura 3	Sobrevida global da coorte dos pacientes portadores de linfoma submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	32
Figura 4	Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	32
Figura 5	Sobrevida global dos pacientes portadores de linfoma não Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	33
Figura 6	Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma não Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	33
Figura 7	Sobrevida global dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	34
Figura 8	Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE)	34

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Compilação de estudos que avaliaram BEAM como esquema de condicionamento do transplante autólogo de medula óssea	13
Quadro 2	Descrição dos esquemas de condicionamento utilizados.....	18
Quadro 3	Dados comparativos das coortes revisadas na literatura, com metodologia semelhante a empregada em nosso estudo, utilizando os condicionamentos BEAM e BUCYE.....	38
Tabela 1	Características clínicas e de resposta dos pacientes tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center.....	25
Tabela 2	Desfechos relacionados à recuperação medular, suporte transfusional e tempo de internação dos pacientes tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center	27
Tabela 3	Toxicidade relacionada ao condicionamento e TAUMO dos pacientes portadores de linfoma tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center.....	28
Tabela 4	Dados de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma e submetidos a TAUMO, tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center	31

LISTA DE ABREVIATURAS

ADC	<i>Antibody-drug conjugate</i>
ASBMT	Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (do inglês: <i>American Society of Bone Marrow Transplantation</i>)
BCNU	Carmustina
BEAM	Carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano
BiTE	<i>Bispecific T-cell engager</i>
BMO	Biópsia de medula óssea
BU	Bussulfano
BUCYE	Bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo
BUEM	Bussulfano + etoposídeo + melfalano
CAR-T	<i>Chimeric antigen receptor T-cell therapy</i>
CBV	Ciclofosfamida + etoposídeo + carmustina
CD	<i>Cluster of differentiation</i> (Grupo de diferenciação)
CEB	Carmustina + etoposídeo + citarabina
CIBMTR	Centro Internacional de Pesquisa em Transplante de Medula Óssea (do inglês: <i>Center of International Blood and Marrow Transplant Research</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CY	Ciclofosfamida
DE	Doença estável
DHL	Desidrogenase láctica
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EORTC	<i>European Organization for the Research and Treatment of Cancer</i>
GCSF	Fator estimulador de colônia de granulócitos
GSHG	<i>German Study Hodgkin Lymphoma Study Group</i>
IPI	<i>International Prognostic Index</i> (Índice de prognóstico internacional)
IPS	<i>International Prognostic Score</i> (Escore de prognóstico internacional)
IWG	<i>International Working Group</i>
KPS	<i>Karnofsky Performance Scale</i>

LH	Linfoma de Hodgkin
LNH	Linfoma não Hodgkin
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCIC	<i>National Cancer Institute of Canada</i>
NK	<i>Natural-Killer</i>
PD	Progressão de doença
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
PS	Performance Status
RC	Resposta completa
RM	Ressonância magnética
RP	Resposta parcial
SLP	Sobrevida livre de progressão
TAUMO	Transplante autólogo de medula óssea
TBI	Irradiação corporal total
TC	Tomografia computadorizada
TRM	Mortalidade relacionada à terapia
VHS	Velocidade de hemossedimentação
VOD	Doença veno-oclusiva hepática

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Linfomas de Hodgkin e Linfomas Não Hodgkin: Diagnóstico, Estadiamento e Tratamento	1
1.2	Transplante Autólogo de Medula Óssea e seu Emprego no Tratamento de Linfomas Recaídos.....	6
1.3	Esquemas de Condicionamento	8
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivo Geral.....	14
2.2	Objetivos Específicos.....	14
3	MATERIAIS E MÉTODOS	15
3.1	Autorizações e Princípios Éticos.....	15
3.2	Desenho do Estudo	15
3.3	Critérios de Inclusão e Exclusão	15
3.4	População Estudada	16
3.4.1	Avaliação Inicial	16
3.4.2	Avaliação Laboratorial e de Imagem.....	17
3.4.3	Tratamento	18
3.4.4	Avaliação Pré-Transplante.....	18
3.4.5	Mobilização e Coleta de Células.....	19
3.5	Análise Estatística	20
4	RESULTADOS	23
4.1	Seleção dos Pacientes.....	23
4.2	Características da População Estudada	24
4.3	Características do Transplante	26
4.4	Toxicidade ao Condicionamento	27
4.5	Resposta ao Tratamento e Sobrevida	29

5	DISCUSSÃO.....	35
6	CONCLUSÃO	47
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	48

ANEXOS

Anexo 1 Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

Anexo 2 Carta de aprovação para apresentação de Pôster no Congresso
Americano de Transplante e Terapia Celular

1 INTRODUÇÃO

1.1 LINFOMAS DE HODGKIN E LINFOMAS NÃO HODGKIN: DIAGNÓSTICO, ESTADIAMENTO E TRATAMENTO

Linfomas de Hodgkin e linfomas Não Hodgkin são neoplasias hematológicas frequentes e compõem um grupo biologicamente bastante heterogêneo, apresentando variabilidade marcada no seu comportamento clínico e resposta terapêutica.

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia hematológica derivada de células B e tem, caracteristicamente, uma composição celular única, com poucas células neoplásicas em um fundo inflamatório exuberante. Em estatísticas internacionais, corresponde a aproximadamente 10% de todos os linfomas e 0,4% dentre todos os cânceres, assemelhando-se à estatística brasileira que mostra aproximadamente 1% de casos novos ao ano, sendo a décima quarta neoplasia mais frequente (SMITH et al. 2011; Ministério da Saúde 2018; SIEGEL et al. 2019).

Baseado em suas características patológicas e imunofenótipo, os linfomas de Hodgkin podem ser divididos em dois grandes grupos: Linfoma de Hodgkin clássico e Predominância Linfocítica Nodular. Clinicamente, apresentam-se como linfonodomegalias indolores, mais frequentemente localizadas na região cervical, sendo que a exérese total (biópsia excisional), preferencialmente, ou parcial (biópsia incisional ou por agulha grossa) destas é o método diagnóstico padrão (KÜPPERS 2009a, b).

Após realizado o diagnóstico, é necessário estadiar o paciente a fim de determinar a extensão e o volume da doença. Atualmente, a classificação de Ann Arbor (modificada por Cotswolds) é a mais utilizada. De acordo com esta classificação, os pacientes são divididos em quatro estádios e subclassificados como A ou B de acordo com a presença ou não de sintomas como febre ($38,3^{\circ}\text{C}$), perda de peso e sudorese noturna. Além disso, houve a adição da descrição da presença ou não de massa *bulky*, representada pela letra X, já que esta tem significado prognóstico no linfoma de Hodgkin, assim como a designação da presença de áreas extranodais acometidas, representada pela letra E (CARBONE et al. 1971; ROSEMBERG 1977; LISTER et al. 1989; CHESON et al. 2014).

Realizado o estadiamento, é imprescindível a realização da estratificação de risco que varia de acordo com alguns parâmetros clínicos associados ao estadiamento para a definição final da estratégia terapêutica. Baseado nos critérios descritos pelos grupos *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), *German Study Hodgkin Lymphoma Study Group* (GSHG) ou pelo *National Cancer Institute of Canada* (NCIC) os pacientes são então classificados em doença inicial favorável ou desfavorável e doença avançada (HENRY-AMAR et al. 1991). Ainda, os pacientes classificados como tendo doença avançada são estratificados de acordo com o *International Prognostic Score* (IPS) em pacientes de prognóstico bom, intermediário ou mau, baseado em características clínicas e laboratoriais presentes ao diagnóstico. Esta ferramenta foi desenvolvida com a finalidade de prever os resultados da terapia, evitando assim o excesso de tratamento para alguns pacientes, bem como a identificação de grupos em que o tratamento padrão teria maior chance de falhar (HASENCLEVER et al. 1998).

Definido isto, procede-se com o tratamento que é baseado na associação de drogas quimioterápicas seguidas ou não de radioterapia. É uma doença com altas taxas de cura, que giram em torno de 80%, porém há limitações e nem todos os pacientes serão curados. Mesmo pacientes com linfomas refratários e recidivados podem atingir respostas duradouras e até remissão completa através do uso de quimioterápicos não empregados nos esquemas anteriores, seguido de consolidação com transplante autólogo de medula óssea (TAUMO), ou seja, quimioterapia em altas doses com resgate de células-tronco hematopoiéticas (KURUVILLA et al. 2011; JOHNSON 2013; JOHNSON e MCKENZIE 2015; EICHENAUER et al. 2018).

Já o Linfoma Não Hodgkin (LNH) é representado por um grupo diverso de tumores do tecido linfóide derivado da expansão clonal de células B, células T, células *natural killer* (NK) ou seus precursores. Foi proposto que cada um dos subtipos de LNH tenha uma célula de origem, porém nem sempre é possível estabelecer uma ontogenia clara e o mesmo subtipo pode advir de dois estágios diferentes de maturação da mesma célula (LENZ e STAUDT 2010). Os subtipos B assemelham-se aos diversos estágios de maturação dos linfócitos B normais, cuja fase de diferenciação deriva sua nomenclatura. São ainda subclassificados em linfomas de baixo grau ou indolentes e alto grau ou agressivos. Os linfomas de baixo grau (ex.: linfoma folicular, linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico) têm sua composição advinda predominantemente dos centrócitos, células já em sua fase final de maturação, com baixo poder de replicação. Já os linfomas de alto grau (ex.: linfoma difuso de grandes células B, linfoma de células do manto e de linfoma de Burkitt), em parte, assemelham-se mais a centroblastos, células em estágio inicial de diferenciação e com alto poder de

proliferação, conferindo assim, características mais agressivas a este subtipo (GREER e WILLIAMS 2009; SWERDLOW et al. 2017).

No Brasil, o LNH é o décimo primeiro câncer mais frequente dentre todos os tumores. Internacionalmente, corresponde a aproximadamente 90% de todos os linfomas e 4,3% dentre todos os cânceres, com um discreto predomínio no sexo masculino (Ministério da Saúde 2018; SIEGEL et al. 2019).

Clinicamente, manifesta-se de forma semelhante ao linfoma de Hodgkin, com adenomegalias indolores, frequentemente na região cervical e supraclavicular, porém doença extranodal pode ser vista ao diagnóstico em 40% dos casos, por vezes com grandes massas, causando compressão de órgãos e sintomas relacionados a tal. Em cerca de 25% dos casos também podem estar presentes sintomas sistêmicos como febre, sudorese noturna e perda ponderal, assim como citopenias e esplenomegalia (GREER e WILLIAMS 2009). O diagnóstico baseia-se na excisão cirúrgica parcial ou total da lesão nodal suspeita, provendo material adequado para avaliação morfológica, imunofenotípica e até molecular (TILLY e DREYLING 2010).

O tratamento e sua intensidade variam de acordo com o subtipo histológico do linfoma (B, T ou NK) (GREER e WILLIAMS 2009) e seu estadiamento inicial, baseado na classificação de Ann Arbor (EDGE et al. 2010). A terapia engloba a associação de quimioterápicos sem resistência cruzada, com ou sem radioterapia, e imunoterapia. A radioterapia exclusiva e até conduta expectante podem ser eventualmente empregadas a depender do grau de agressividade da doença. Estádios avançados, massas maiores que 7-10 cm, dosagem de lactato desidrogenase (DHL) e o número de sítios extranodais acometidos são reconhecidos como fatores prognósticos independentes para os LNH e contribuem para compor o Índice

Prognóstico Internacional (IPI) (GREER e WILLIAMS 2009), um índice criado para avaliar o prognóstico de pacientes com linfoma não Hodgkin agressivo, baseado nas características do paciente antes do início da terapia. Este modelo é utilizado até os dias atuais como ferramenta para identificar grupos de risco específicos a fim de ajudar a selecionar a terapia mais adequada (CHESON et al. 2014).

Nos últimos anos, a adição da imunoterapia ao tratamento dos linfomas mudou o prognóstico de determinados subtipos de LNH, principalmente daqueles derivados de células B com expressão da proteína CD20 (*cluster of differentiation* 20). Este marcador é expresso em linfócitos B, nas células pré-B e B maduras. O medicamento mais comumente utilizado é chamado rituximabe, um anticorpo monoclonal quimérico que se liga diretamente ao antígeno CD20 (MCLAUGHLIN et al. 1998; ADETOLA et al. 2009).

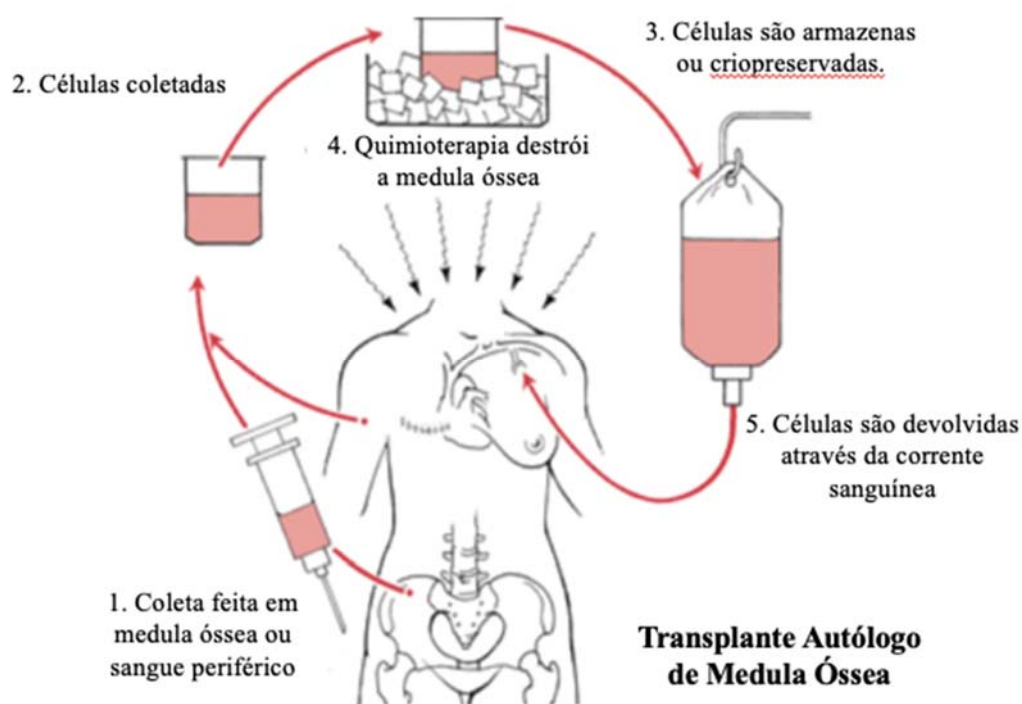
Porém, apesar de tais medidas, alguns casos ainda apresentam refratariedade à terapia e outros evoluem com recidiva precoce ou tardia. Nestes casos faz-se necessário resgate com quimioterápicos em altas doses, geralmente não presentes nos esquemas iniciais (GREER e WILLIAMS 2009). Além disso, os pacientes com linfomas de risco intermediário e alto que são sensíveis à quimioterapia de resgate, têm 30-60% de taxa de remissão com transplante autólogo (GREER e WILLIAMS 2009; GISSELBRECHT et al. 2010). Em algumas séries com transplante autólogo em linfomas recidivados e refratários, a sobrevida em cinco anos gira em torno de 20-50% (FREEDMAN et al. 1990; PHILLIPS et al. 1990; VOSE et al. 1993).

1.2 TRANSPLANTE AUTOLÓGICO DE MEDULA ÓSSEA E SEU EMPREGO NO TRATAMENTO DE LINFOMAS RECAÍDOS

Como descrito acima, o transplante autólogo de medula óssea (TAUMO) é uma modalidade terapêutica muito útil para os pacientes com linfomas recaídos ou refratários. Os estudos utilizando esta modalidade terapêutica foram iniciados por volta de 1980 e, apesar dos altos índices de toxicidades relacionadas aos condicionamentos empregados na época, foi comprovado que pacientes com doença recaída ou refratária que atingiram pelo menos resposta parcial após quimioterapia de resgate têm sobrevida de 35-50% em 5 anos com qualquer regime de condicionamento seguido de transplante autólogo (PHILIP et al. 1987; TAKVORIAN et al. 1987; VOSE et al. 1989; GULATI et al. 1992).

O TAUMO se refere ao uso de células hematopoiéticas progenitoras com poder de auto-renovação, derivadas da medula óssea ou do sangue periférico do próprio paciente. Estas células são utilizadas para repovoar a medula óssea do paciente após o mesmo ter sido submetido à quimioterapia em altas doses. Considerando-se o índice menor de complicações, além de uma enxertia mais precoce, a fonte de células periférica tem substituído a fonte medula óssea em quase todos os casos, (ROSEMBERG 1977; SCHMITZ et al. 1996; VOSE et al. 2002; COSTA et al. 2011) entretanto, a mobilização destas células com fator estimulador de colônia de granulócitos (GCSF) isoladamente ou em associação à quimioterapia faz-se necessária. Com esta estratégia, há um aumento da mobilização de células-tronco hematopoiéticas para o sangue periférico onde então são coletadas e submetidas à criopreservação. Em seguida, o paciente é então submetido à quimioterapia em altas

doses (quimioterapia mieloablativa) e ao final deste processo, as células criopreservadas são reinfundidas na circulação sanguínea (Figura 1). Isso permite que o paciente e sua medula óssea sejam expostos a doses letais de quimioterapia na expectativa da erradicação tumoral completa, enquanto a infusão das células progenitoras minimiza os sérios efeitos colaterais de uma mielossupressão prolongada ou até de uma mieloablação (VAUGHAN et al. 2009).



Fonte: Adaptado de ROY et al. (2016). Publicado em: Longevity Reporter.

Figura 1 - Ilustração representativa do processo de transplante de medula óssea.

O desenvolvimento do TAUMO como estratégia terapêutica iniciou-se por volta de 1949 com os estudos de JACOBSON et al. que mostraram que a proteção do baço possibilitava a sobrevivência de camundongos após exposição à irradiação letal (JACOBSON et al. 1949; VOLTARELLI et al. 2009). Em seguida, em 1951,

LORENZ et al. perceberam que estes camundongos irradiados também poderiam ser protegidos infundindo-se células provenientes do baço e da medula óssea. Isto é explicado pelo fato de que tanto o baço como a medula óssea são órgãos que contêm células hematopoiéticas progenitoras, com capacidade de auto-renovação e pluripotentes, ou seja, capazes de se diferenciar em linhagens linfóide, mielóide, eritrocitária e megacariocítica, e pela produção diária de bilhões de hemácias, leucócitos e plaquetas (LORENZ et al. 1951; VOLTARELLI et al. 2009).

Porém foi só no final de 1970 que houve um dramático aumento no número de transplantes utilizando altas doses de quimioterapia ou radioterapia. Naquela época, o transplante era utilizado como última opção em pacientes politratados e pouco responsivos, muitas vezes com múltiplas infecções e performance status comprometido. A partir de 1989, quando o benefício do transplante autólogo passou a ser melhor demonstrado, houve então uma tendência em usá-lo de forma mais precoce como terapia de consolidação após o resgate da primeira recidiva (HOROWITZ 2016).

1.3 ESQUEMAS DE CONDICIONAMENTO

Os regimes de condicionamento baseados em carmustina e irradiação corporal total (TBI) são os mais comumente utilizados, porém é difícil de se determinar sua real eficácia já que a maioria dos estudos que comparam regimes de condicionamento entre si são pequenos e heterogêneos (KIM et al. 2007).

A principal causa isolada de falha ao TAUMO é a recidiva, e na tentativa de minimizar este quadro, introduziu-se o etoposídeo (E) ao regime com irradiação corporal total (TBI – *total body irradiation*) e ciclofosfamida (Cy) sabendo-se de sua

atividade contra linfomas de Hodgkin e não Hodgkin (KROGER et al. 1998). O acréscimo deste agente resultou numa sobrevida livre de progressão (SLP) em 3 anos de 47% para os pacientes com LH e 53% para aqueles portadores de LNH, com uma sobrevida global (SG) de 57%, porém com taxas de recaída em torno de 70% para ambos os grupos (HORNING et al. 1994). Considerando-se apenas os indivíduos com LNH submetidos ao TAUMO em resposta completa, em 1992, GULATI et al. (1992) demonstraram uma SLP em 42 meses de 80% (GULATI et al. 1992).

Porém, ainda havia aqueles pacientes que já tinham sido submetidos à radioterapia com dose limitante. Neste cenário, outra alternativa encontrada, foi a troca da TBI por bussulfano (Bu), já que alguns estudos em transplante com Bu/Cy demonstraram boa atividade antitumoral em linfomas (DE MAGALHAES-SILVERMAN et al. 1997). Em 1993, AVALOS et al. observaram que durante o tempo de seguimento do estudo por ele conduzido, 16 dos pacientes submetidos ao condicionamento com o esquema Bu/Cy para transplante autólogo ou alogênico estavam livres de doença. Além disso, que 13 indivíduos não obtiveram resposta ou recidivaram e 15 morreram devido à toxicidade do condicionamento (AVALOS et al. 1993). De forma análoga, tanto VAN DER JAGT et al. (1991) quanto BALLESTER et al. (1996) trouxeram resultados similares e, apesar de demonstrarem menor toxicidade em relação ao condicionamento com o esquema Cy/TBI, observaram apenas uma tendência de melhora na SLP, sem repercussão na sobrevida a longo prazo ou redução das taxas de recaída (VAN DER JAGT et al. 1991; BALLESTER et al. 1996).

Todavia, o bussulfano, antigamente, só existia sob apresentação oral, trazendo grande dificuldade em avaliar o nível sérico da droga e, como consequência, gerando

diversos quadros de toxicidade hepática, pulmonar, quando em sobredose, ou até falha de enxertia devido à subdose (SLATTERY et al. 1995; ANDERSSON et al. 2002a; KIM et al. 2007). Após a introdução de sua formulação endovenosa, diversos estudos comprovaram sua efetividade como parte dos regimes de condicionamento. O controle adequado dos níveis séricos através da dosagem no plasma reduziu o risco de doença veno-oclusiva hepática (VOD) e a mortalidade precoce relacionada à terapia no transplante alogênico de medula óssea (OLAVARRIA et al. 2000; ANDERSSON et al. 2002b; KASHYAP et al. 2002). Entretanto, poucos estudos focaram na efetividade e segurança deste medicamento no contexto do TAUMO (KIM et al. 2007).

Ainda assim, as taxas de falência no transplante por recaída de doença eram altas, então em 1998, KROGER et al. conduziram um dos primeiros estudos com a associação bussulfano, ciclofosfamida e etoposídeo (BuCyE), mostrando boa tolerância, baixa toxicidade e baixa mortalidade relacionada à terapia (TRM) (5%), além de SLP e SG em 50 meses de 50% e 55% respectivamente.

Já os condicionamentos com carmustina (BCNU), são utilizados desde meados de 1990, dentre eles, a associação de carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano (BEAM) é a mais frequentemente empregada. Quando em 2004, WANG et al. compararam carmustina, etoposídeo e ciclofosfamida (CEB) a BEAM e demonstraram altas taxas de resposta com os dois esquemas, com uma tendência de melhores resultados com o BEAM, houve um importante aumento do seu uso. Neste mesmo estudo, reportou-se uma menor taxa de mortalidade relacionada à terapia, com quadros de mucosite menos graves, menor número de infecções e redução nos quadros de fibrose pulmonar relacionada às altas doses de carmustina, bem como, durante o tempo

de seguimento mediano de 10 meses, uma sobrevida global superior com o uso do BEAM quando comparado a CEB (84% versus 60%) (WANG et al. 2004).

Da mesma forma, em 2006, PUIG et al. compararam o condicionamento composto por ciclofosfamida, etoposídeo e carmustina (CBV) com BEAM demonstrando um aumento na incidência de complicações como mucosite e toxicidade gastrointestinal com o CBV. Ainda, somente no grupo que realizou CBV, houve ocorrência de toxicidade renal, pulmonar, cardiológica e neurológica. Ademais, a TRM no grupo CBV foi de 24% versus 5% no grupo submetido ao condicionamento com BEAM (PUIG et al. 2006).

Mais recentemente, em 2015, SAKELLARI et al. projetaram um novo condicionamento contendo bussulfano, etoposídeo e melfalano (BuEM) e compararam-no com BEAM. Na análise multivariada, melhores taxas de SLP e SG foram vistas apenas nos indivíduos portadores de LH, com doença quimiossensível e submetidos ao transplante em resposta completa, porém ainda assim BEAM apresentou enxertia mais precoce, menores taxas de infecção, mucosite e toxicidade hepática quando comparado à BuEM (SAKELLARI et al. 2015).

Apesar dos diversos estudos, descritos acima e compilados no quadro 1, demonstrarem os benefícios de BEAM como esquema de condicionamento para linfomas, além do Brasil, outros países sofreram com o desabastecimento da carmustina e viram a necessidade de identificar regimes de condicionamento com perfil de toxicidade manejável e alternativamente eficazes (DAMAJ et al. 2017). Além da carmustina, outro fator foi a escassez de distribuição do melfalano, medicamento este essencial no condicionamento para TAUMO em pacientes portadores de mieloma múltiplo, levando a necessidade de reserva do mesmo para esta patologia. Baseados

em estudos como o de KROGER et al. (1998), foi optado pela substituição do protocolo BEAM, comumente utilizado na instituição para transplante autólogo de medula óssea em linfomas, por BuCyE.

Haja vista que na instituição, no período avaliado foram realizados 252 transplantes autólogos para linfomas, com uma média de 30 transplantes ao ano, avaliar adequadamente a toxicidade e, principalmente, a eficácia de cada um dos tratamentos propostos traz diversos benefícios. Considerando-se ainda, que há poucos estudos existentes que comparam estes dois regimes de condicionamento diretamente, e a maioria deles mostra não haver diferenças quanto à sobrevida, bem como, em relação ao perfil de toxicidade aguda relacionada a cada uma das terapias, este esquema mostra-se promissor. Entretanto, divergências de literatura são encontradas.

Objetivando além de enriquecer a literatura brasileira e acrescer à literatura mundial novas evidências sobre ambos esquemas de condicionamento, este estudo poderá contribuir com a prática clínica diária.

Quadro 1 - Compilação de estudos que avaliaram BEAM como esquema de condicionamento para transplante autólogo de medula óssea.

	PUIG et al. 2006	SAKELLARI et al. 2015	WANG et al. 2004
Número de pacientes	113	137	72
Diagnóstico	LNH, LH	LNH, LH	LNH, LH
Esquemas	CBV/BEAM	BEAM/BuEM	CEB/BEAM
Idade, mediana (variação)	CBV=36 (18-62)	<34 anos=72	N/A
	BEAM=48 (18-70)	>34 anos=65	
Mucosite			
G1-2	CBV=47/BEAM=13	BEAM=38/BuEM=25	CEB=23/BEAM=10
G3-4	p=0,004	BEAM=3/BuEM=24	CEB=15/BEAM=2
		p<0,001	p=0,109
Diarreia, n			
G1-2	CBV=17/BEAM=6	BEAM=19/BuEM=22	CEB=13/BEAM=12
G3-4	p=NS	BEAM=24/BuEM=8	CEB=12/BEAM=1
		p<0,001	p=0,002
Enxertia neutrofílica	CBV=14 (9-26)	BEAM=9 (6-20)	
N>500 G/L; dias, (variação)	BEAM=12 (9-25)	BuEM=10 (8-31)	
4-14 dias, n	p=0,02		CEB=48/BEAM=16
>14 dias, n			CEB=1/BEAM=3
			p=0,173
Enxertia plaquetária	CBV=14 (9-58)	BEAM=11 (3-25)	NA
P>20.000 G/L, dias, (var)	BEAM=12 (8-56)	BuEM=11 (6-150)	
	p=NS		
TRM, n (%)	CBV=24%	BEAM=3,44%	CEB=6/BEAM=11%
	BEAM=5%	BuEM=0%	p=NA
	p=0,02	p=NS	
Mediana SLP/SLD	NA	BEAM=63,2%	CEB=58/BEAM=72%
		BuEM=65,6%	p=NA
Mediana SG	NA	BEAM=76,7%%	CEB=60/BEAM=84%
		BuEM=78,8%	p=0,087
		p=NS	
Recidiva, n (%)	NA	NA	CEB=15 (29%)
			BEAM=3(16%)
			p=0,1396

Abreviaturas: LNH - linfoma não Hodgkin; LH - linfoma de Hodgkin; NA - não avaliado; NS - não significativo; TRM - mortalidade relacionada à terapia; SLP - sobrevida livre de progressão; SLD - sobrevida livre de doença; SG - sobrevida global; CBV - ciclofosfamida, etoposídeo, carmustina; BEAM - carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano; BuEM - bussulfano, etoposídeo, melfalano; CEB - ciclofosfamida, etoposídeo, carmustina; var - variação.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Comparar a sobrevida global e sobrevida livre de progressão de pacientes portadores de Linfomas de Hodgkin e Não Hodgkin recaídos ou recidivados submetidos a tratamento com os esquemas de condicionamento para transplante autólogo de medula óssea BEAM e BUCYE, no A.C.Camargo Cancer Center, no período de janeiro de 2009 a maio de 2017.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar o perfil de toxicidade aguda (mucosite, náuseas, vômitos, diarreia e alteração de enzimas hepáticas) durante a internação relacionado a cada esquema de condicionamento.
- Mensurar o tempo decorrido entre a infusão das células-tronco e recuperação neutrofílica e plaquetária em pacientes tratados com cada um dos esquemas.
- Comparar o tempo de internação assim como a necessidade de suporte em unidade de terapia intensiva entre os pacientes tratados com cada um dos esquemas.
- Verificar as taxas de mortalidade relacionado à cada um dos esquemas desde a data da internação até os primeiros 30 e 100 dias.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 AUTORIZAÇÕES E PRINCÍPIOS ÉTICOS

Os participantes desta pesquisa foram estudados segundo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitando-se as Normas de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Res. CNS 196/96) do Conselho Nacional de Saúde-CNS. O projeto foi iniciado somente após aprovação pelo Comitê de Ética-CEP em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do A.C.Camargo Cancer Center (Anexo 1).

O termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foi dispensado de acordo com as regras institucionais para estudos retrospectivos com análise de dados através de prontuários.

3.2 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo uni-institucional, analítico, observacional, longitudinal tipo coorte retrospectiva.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Foram incluídos todos os pacientes, de ambos os sexos, com idade superior a 12 anos, com diagnóstico histologicamente confirmado de Linfoma de Hodgkin ou Linfoma não Hodgkin refratário ou recidivado e submetidos a condicionamento para

TAUMO com os esquemas quimioterápicos BEAM ou BUCYE, tratados e seguidos no A.C.Camargo Cancer Center.

Foram excluídos do estudo os pacientes que foram submetidos ao transplante autólogo, mesmo que com algum dos condicionamentos em estudo, como terapia de consolidação logo após a primeira linha de tratamento (ex.: linfoma de células do manto), ou seja, sem apresentar evidência de recidiva ou refratariedade.

Também foram excluídos os indivíduos com dados incompletos em prontuário, no que se refere às avaliações de resposta realizadas após o TAUMO, assim como aqueles com perda de seguimento após a alta hospitalar.

3.4 POPULAÇÃO ESTUDADA

A população estudada foi retirada de um banco institucional estabelecido pelo setor de transplante de medula óssea que compila todos casos de pacientes submetidos à transplante de medula óssea na instituição e os termos BEAM e BUCYE foram utilizados para a qualificação dos pacientes a serem incluídos na amostra. A coleta de dados foi realizada através da análise dos prontuários dos pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin e Linfoma Não Hodgkin tratados no serviço de Onco-Hematologia e Transplante de Medula Óssea do Hospital A.C.Camargo Cancer Center no período de janeiro de 2009 a maio de 2017.

3.4.1 Avaliação inicial

Os pacientes recém-diagnosticados com Linfoma de Hodgkin e Linfoma não Hodgkin foram avaliados por meio de exame físico, quando foi analisado também o

performance status (PS), utilizando-se a escala do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (OKEN et al. 1982), exames laboratoriais, exames de imagem, além de biópsia de medula óssea (BMO) com estudo anátomo-patológico e imuno-histoquímico. No momento da recidiva, da mesma forma, estes critérios foram reavaliados.

3.4.2 Avaliação laboratorial e de imagem

Dentre os exames laboratoriais foram realizados: hemograma completo; dosagens de proteína total e frações (incluindo albumina); velocidade de hemossedimentação (VHS); desidrogenase láctica (DHL); ácido úrico sérico e beta-2 microglobulina para adequada classificação dentro dos escores de risco relacionados a cada uma das doenças, assim como sorologias para Hepatite B, Hepatite C e HIV.

Com relação aos exames de imagem para estadiamento e avaliação de resposta, foram realizadas Tomografia Computadorizada (TC) da região cervical, torácica e abdominal total ou Ressonância Magnética (RM) e Tomografia Computadorizada por Emissão de Pósitrons (PET-CT). De acordo com os resultados dos exames acima citados, avaliou-se o estadiamento pelo sistema de Ann Arbor (ROSEMBERG 1977) e Ann Arbor (modificado por Costwolds) (LISTER et al. 1989), além do índice prognóstico internacional (IPI) (International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project 1993) para os LNH, assim como a classificação em estágio inicial favorável ou desfavorável de acordo com o GSHG (EICHENAUER et al. 2018), EORTC (HENRY-AMAR et al. 1991) ou *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (HOPPE et al. 2018) para os pacientes com linfoma de Hodgkin, bem como o IPS para aqueles com doença avançada (HASENCLEVER et al. 1998).

3.4.3 Tratamento

Todos os pacientes foram tratados com esquemas quimioterápicos de acordo com a escolha do médico titular, tanto na primeira linha assim como na recidiva ou refratariedade.

O número de linhas prévias ao procedimento de condicionamento e transplante de medula óssea foi considerado para este estudo, independente da composição de drogas da mesma.

Os pacientes do presente estudo que foram submetidos ao TAUMO, foram condicionados com os esquemas compostos por carmustina 300mg/m²/dia no D-6, etoposídeo 200mg/m²/dia e citarabina 200mg/m² de 12/12h no D-5 ao D-2 e melfalano 140mg/m²/dia no D-1 (BEAM) ou bussulfano 0,8mg/kg de 6/6h por 14 doses iniciando no D-8, etoposídeo 50mg/kg em infusão contínua por 36 horas e ciclofosfamida 60mg/kg/dia no D-3 e D-2 (BUCYE), seguida de resgate com mesna na mesma dose, conforme ilustrado no Quadro 2.

Quadro 2 – Descrição dos esquemas de condicionamento utilizados

Protocolo BUCYE		Protocolo BEAM	
Bussulfano (mg/kg/dose)	0,8 (14 doses)	Carmustina (mg/m ² /dia)	200 (-6 dias)
Ciclofosfamida (mg/kg/dia)	50-60 (-3,-2 dias)	Etoposídeo (mg/m ² /dia)	800 (-5,-4,-3,-2 dias)
Etoposídeo (mg/kg/dia)	50 (-4,-3 dias)	Citarabina (mg/m ² /dia)	800 (-5,-4,-3,-2 dias)
		Melfalano (mg/m ² /dia)	140 (-1 dias)

3.4.4 Avaliação pré-transplante

Antes de serem submetidos ao transplante, os pacientes foram avaliados de acordo com os critérios de resposta seguindo os princípios revisados do *International Working Group* (IWG) (CHESON et al. 2007) e, posteriormente, a classificação de Lugano (CHESON et al. 2014). Todos os pacientes desta coorte foram submetidos à

avaliação com PET-CT. De acordo com tais critérios, os pacientes foram categorizados em Resposta Completa (RC), Resposta Parcial (RP), Doença Estável (DE) e Progressão de Doença (PD). Da mesma forma após, em média, 60 e 100 dias do transplante, a mesma classificação foi utilizada para a avaliação de resposta. Exceções a esta regra de período foram aqueles pacientes que, antes destes períodos, manifestaram quaisquer sintomas clínicos de uma possível progressão de doença, demandando uma avaliação mais precoce.

Ainda, o status performance dos pacientes antes do condicionamento para transplante através da escala de ECOG foi revisto, assim como foram repetidas as sorologias para Hepatite B, C e HIV, acrescentando-se a estas a pesquisa do vírus HTLV I/II, sorologias para sífilis e Chagas, além da avaliação do status de IgM e IgG para citomegalovírus, toxoplasmose e vírus de Epstein-Barr.

3.4.5 Mobilização e coleta de células

Para mobilização de células, foram avaliados os medicamentos utilizados, assim como o conjunto dos mesmos, e classificou-se os pacientes nos seguintes grupos: uso apenas de Filgrastima (G-CSF recombinante) de acordo com o peso do paciente (10µg/kg/dia); uso de quimioterapia, sendo esta uma escolha do médico titular do paciente, em conjunto com G-CSF; uso de plerixafor e G-CSF; e coletas realizadas em medula óssea por falha de mobilização.

A coleta das células provenientes de fonte periférica, foi realizada pela equipe da hemoterapia da instituição, objetivando um valor mínimo de $2,0 \times 10^6$ células CD34+/kg. A coleta das células provenientes da medula óssea, foi realizada pela equipe de transplante.

Após a infusão, as toxicidades avaliadas, de acordo com seus respectivos graus, foram mucosite, náuseas, vômitos, diarreia e alteração de enzimas hepáticas relacionados a cada um dos esquemas de condicionamento. Tais parâmetros foram avaliados através dos Critérios Comuns de Terminologia para Eventos Adversos versão 5.0 (CTCAE), (U.S. Department of Health and Human Services 2017).

Ainda, o número de concentrados de hemácias (em unidades) e plaquetas (em número de vezes de transfusão – frequência –, sem diferenciação de plaquetas randômicas ou aférese) recebidos por cada paciente, também foram variáveis consideradas e avaliadas.

3.4.6 Definição de pega neutrofílica e plaquetária

Enxertia neutrofílica foi definida contagem de neutrófilos acima de $500/\text{mm}^3$ em três hemogramas consecutivos, separados por um dia de diferença. A enxertia plaquetária foi definida através da presença de plaquetas acima de $20.000/\text{mm}^3$ na ausência de transfusão de plaquetas por mais de sete.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após a coleta de dados em prontuários, estes foram tabulados no REDCap, e avaliados para estabelecimento dos resultados. Em relação a análise estatística foi utilizado o programa IBM SPSS *Statistics software*® (Versão 20.0 for Mac; IBM Corporation, Armonk, NY, USA) e os testes realizados foram considerados estatisticamente significativos quando o p-valor foi menor ou igual a 0,05.

Considerou-se para análise a todos os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão. A análise descritiva dos dados relacionados através de média, mediana e

medidas de dispersão ou frequência, de acordo com a característica da variável (categórica x contínua x dicotômica x politômica), foi realizada para as seguintes variáveis: idade ao diagnóstico; sexo; subtipo de linfoma (LH ou LNH); ECOG; estadiamento; escores prognósticos; necessidade de suporte de terapia intensiva; toxicidades relacionadas ao condicionamento; presença ou não de infecção e doença veno-oclusiva hepática; status de doença pré e pós-transplante; presença ou não de progressão; número de células infundidas (CD34/kg); número de hemácias e plaquetas transfundidas; enxertia neutrofílica e plaquetária; tempo de internação (definido a partir da data da internação para a realização do condicionamento); mortalidade relacionada à terapia (definida a partir do momento da internação até a data da primeira visita ambulatorial dentro de 30 dias após a alta hospitalar) e status atual do paciente (vivo com doença, vivo sem doença, morto com doença, morto sem doença).

Para comparação de variáveis contínuas, foi empregado o teste não-paramétrico de Mann-Whitney e o teste de maximização da *hazard ratio* a fim de avaliar o *cutoff* ótimo para avaliar a associação das mesmas com sobrevida.

As variáveis categóricas, foram comparadas entre os subgrupos BEAM e BUCYE através dos testes de qui-quadrado de Pearson, correção de continuidade ou exato de Fisher. Dentre estas, as que mostraram significância estatística foram incluídas num modelo de regressão logística.

O método de Kaplan-Meier foi utilizado para estabelecer as curvas de tempo para evento das seguintes variáveis: tempo de permanência hospitalar, tempo entre a infusão de células e o óbito por qualquer causa (os pacientes vivos na última visita na instituição, abertura de atendimento na instituição em quaisquer setores, foram censurados), definido como sobrevida global; tempo entre a infusão de células e a

ocorrência de progressão de doença ou morte (os pacientes vivos e sem progressão na última visita na instituição, abertura de atendimento na instituição em quaisquer setores, foram censurados), definido como sobrevida livre de progressão; tempo para pega neutrofílica; tempo para pega plaquetária; bem como o tempo de seguimento mediano da coorte.

Para comparação da sobrevida global e a sobrevida livre de progressão entre os grupos BEAM e BUCYE, o teste de log-rank (Mantel-Cox) foi empregado, seguido de análise pelo método de regressão de Cox.

4 RESULTADOS

4.1 SELEÇÃO DOS PACIENTES

Foram identificados 126 registros de pacientes com linfoma não Hodgkin e linfoma de Hodgkin submetidos a transplante autólogo de medula óssea utilizando como condicionamento os esquemas BEAM ou BUCYE no período de janeiro de 2009 a abril de 2017. Destes, foram excluídos 2 pacientes por terem linfoma não Hodgkin de Células do Manto e terem sido submetidos ao TAUMO como terapia de consolidação após primeira remissão e outros 2 pacientes por apresentarem dados de prontuários incompletos, chegando-se então, ao número final de 122 pacientes.

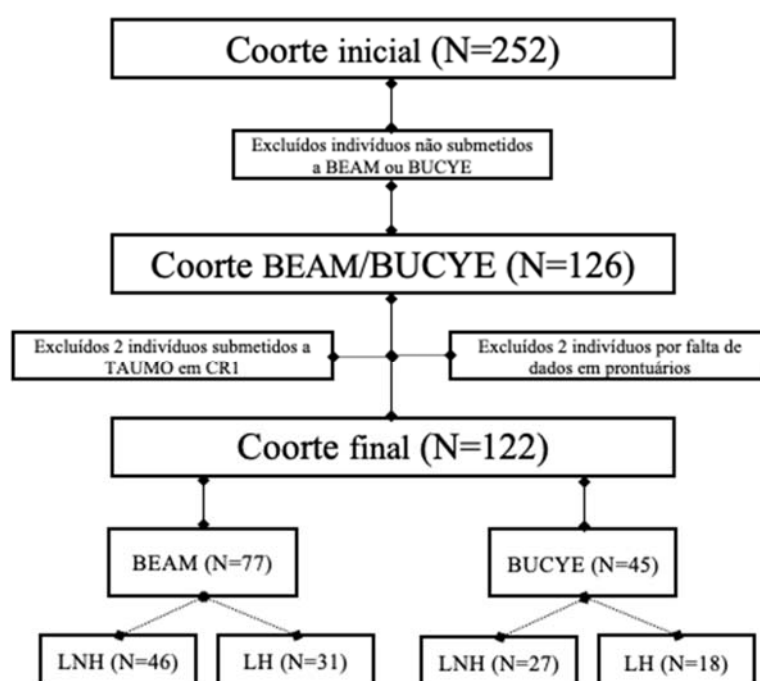


Figura 2 - Fluxograma de seleção dos pacientes do estudo.

4.2 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

As características clínicas dos 122 pacientes desta coorte estão descritas na Tabela 1. Observou-se que dos 122 pacientes, 56 eram do sexo feminino (46%), a média de idade foi de 40,71 anos e a mediana foi de 42 anos.

Em relação ao diagnóstico, 73 pacientes (59,8%) tinham linfoma não Hodgkin, dentre os quais 46 (63,1%) foram submetidos ao condicionamento com BEAM e 27 (36,9%) foram submetidos ao condicionamento com BUCYE. Dos pacientes com LNH, apenas 6 (13%) no grupo BEAM, eram linfomas de baixo grau, versus 11 (41%) pacientes no grupo BUCYE.

Os pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin somaram 49 do total da população amostral, destes, 31 (40,2%) foram submetidos ao condicionamento com BEAM e 18 (40%), ao condicionamento com BUCYE.

Em relação ao volume de doença ao diagnóstico, no grupo BEAM, 22 (28,5%) foram estadiados como doença inicial (estádios I e II) e 55 (71,5%) como doença avançada (estádios III e IV). No grupo BUCYE, foram estadiados como doença inicial, 16 (35,5%) pacientes, e 29 (64,5%), como doença avançada. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,548$) quanto a estas características. Considerando-se as características clínicas da população, todos tinham ECOG entre 0 e 1.

Tanto o tratamento ao diagnóstico quanto o tratamento da recidiva foram definidos pelo médico assistente do paciente, e da coorte, 84 (68,9%) pacientes foram considerados como tendo atingido resposta completa (RC) antes do TAUMO, 31 (25,4%), resposta parcial, e 7 (5,7%) foram submetidos ao procedimento com doença em progressão.

Tabela 1 - Características clínicas e de resposta dos pacientes tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center (N=122).

	BEAM N (%)	BUCYE N (%)	p-valor
Total de pacientes	77	45	
Idade			
Mediana + intervalo confiança	41 (14-70)	42 (17-65)	0,152
Sexo			
Masculino	42 (54,55%)	24 (53,3%)	1,000
Feminino	35 (45,45%)	21 (46,7%)	
Doença			
LNH	46 (59,75%)	27 (60%)	1,000
Alto grau	31 (68%)	14 (52%)	
Baixo grau	6 (13%)	11 (41%)	
T anaplásico	8 (17%)	0 (0%)	
Outros linfomas T	1 (2%)	2 (7%)	
LH	31 (40,25%)	18 (40%)	
EC			
I-II	22 (28,5%)	16 (35,5%)	0,548
III-IV	55 (71,5%)	29 (64,5%)	
ECOG			
0-1	77 (100%)	45 (100%)	1,000
Índice Prognóstico			
LH-Desfavorável (n=17)	7 (70%)	4 (57,1%)	0,644
LH-IPS>2 (n=27)	12 (66,6%)	6 (66,6%)	1,000
LNH-IPI>2 (n=73)	39 (84,7%)	20 (74,1%)	0,416
Doença Refratária	34 (44,1%)	22 (48,8%)	0,467
LH	17 (50%)	8 (36%)	
LNH	17 (50%)	14 (63%)	
Status da resposta pré-TAUMO			
RC	55 (71,4%)	29 (64,4%)	0,477
RP	19 (24,6%)	12 (26,6%)	
DE	0 (0%)	0 (0%)	
PD	3 (4%)	4 (9%)	
Número de células CD34⁺ infundidas (x10⁶)			
Mediana (variação)	4,52 (1,98-13)	4,69 (2,72-40)	0,202

Abreviaturas: BEAM – carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano; BUCYE – bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo; LNH - linfoma não Hodgkin; LH - linfoma de Hodgkin; EC - estadiamento clínico; ECOG - *Eastern Clinical Oncology Group*; IPS - escore de prognóstico internacional; IPI - índice prognóstico internacional; TAUMO - transplante autólogo de medula óssea; RC - resposta completa; RP - resposta parcial; DE - doença estável; PD - progressão de doença.

4.3 CARACTERÍSTICAS DO TRANSPLANTE

Os desfechos durante a internação para o transplante estão descritos na Tabela 2. A mediana de células CD34⁺ infundidas foi equivalente entre os grupos. Para o grupo submetido ao condicionamento com esquema BUCYE, a mediana de células infundidas foi de $4,69 \times 10^6$ células CD34⁺/kg (variação: $2,72-40,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg), e para o grupo submetido ao condicionamento com esquema BEAM, a mediana foi de $4,52 \times 10^6$ células CD34⁺/kg (variação: $1,98-13,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg).

Do total da amostra, 119 pacientes foram avaliados para enxertia neutrofílica e plaquetária. Foram constatados 5 óbitos durante a internação, porém 2 destes indivíduos ainda foram avaliados para enxertia neutrofílica e plaquetária, pois o óbito deu-se após este período. A mediana para enxertia neutrofílica foi de 10 dias (variação: 8-24 dias) para BEAM e de 9 dias (variação: 8-44 dias) para BUCYE, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,406$). Da mesma forma, para enxertia plaquetária, a mediana foi de 10 dias para ambos grupos (variação: 8-75 dias – BEAM; 8-50 dias – BUCYE), também sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,351$).

Em relação ao número de transfusões, foi verificada uma necessidade menor ($p=0,009$) de unidades de concentrado de hemácias para o grupo BEAM. No que se refere à necessidade de transfusão de plaquetas, verificou-se semelhança entre os grupos.

Os pacientes submetidos ao condicionamento BUCYE, necessitaram de um período maior de internação (mediana: 28 dias, variação: 20-177 dias) quando comparados aos pacientes submetidos ao condicionamento BEAM (mediana: 25 dias, variação: 16-82 dias) ($p=0,004$).

Tabela 2 - Desfechos relacionados à recuperação medular, suporte transfusional e tempo de internação dos pacientes tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center.

	BEAM (N=77)	BUCYE (N=45)	p-valor
Tempo até neutrófilos >500 (dias) – med (var.)	10 (8-24)	9 (8-44)	0,406
Tempo até plaquetas > 20mil (dias) – med (var.)	10 (8-75)	10 (8-50)	0,351
Hemácias transfundidas (unid.) – média (DP)	1,81 (1,9)	4,62 (9,8)	0,009
Plaquetas transfundidas (freq.) – média (DP)	3,77 (3,8)	10,61 (25,0)	0,051
Duração da internação (dias) – med. (var.)	25 (16-82)	28 (20-177)	0,004

Abreviaturas: BEAM – carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano; BUCYE – bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo, med. - mediana; var - variação; unid. - unidade; DP - desvio padrão; freq. - frequência.

Após a análise descritiva dos dados, as variáveis contínuas foram comparadas pelo teste de Mann-Whitney.

4.4 TOXICIDADE AO CONDICIONAMENTO

A Tabela 3 mostra os resultados referentes às toxicidades relacionadas à quimioterapia de alta dose (condicionamento) e ao transplante. Com relação às náuseas e vômitos, houve distribuição homogênea destes sintomas em todos os graus entre os pacientes submetidos a ambos os esquemas de condicionamento ($p=0,171$ e $p=0,259$, respectivamente).

Para mucosite, houve predomínio deste sintoma de grau ≥ 2 ($p=0,001$) entre os pacientes submetidos ao condicionamento com esquema BUCYE. Também se observou mais diarreia grau ≥ 2 nos pacientes do grupo BUCYE, ocorrendo em 51,1% dos pacientes, entretanto sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,066$).

Não houve diferença entre os grupos em relação a presença ou não de toxicidade hepática, independente do grau ($p=0,206$), assim como em relação às

infecções, necessidade de suporte em UTI ou ao surgimento de doença veno-oclusiva hepática.

Em referência a TRM, 5 pacientes evoluíram com óbito (LH=4, LNH=1) durante a internação, 4 (5,19%) pertencentes ao grupo do condicionamento com o esquema BEAM e 1 (2,2%) ao grupo de condicionamento com o esquema BUCYE. Destes pacientes, 4 eram do sexo feminino e um do sexo masculino, 3 estavam em resposta parcial e um indivíduo em resposta completa antes do TAUMO. No D+100 do transplante, os pacientes foram novamente avaliados quanto à TRM, porém não houve nenhum novo óbito relacionado ao tratamento.

Tabela 3 - Toxicidade relacionada ao condicionamento e TAUMO dos pacientes portadores de linfoma tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center.

	BEAM (N=77)	BUCYE (N=45)	p-valor
Mucosite	28 (36,4%)	41 (91,1%)	0,001
Náuseas	31 (40,3%)	26 (57,8%)	0,171
Vômitos	6 (7,8%)	1 (2,2%)	0,259
Diarreia	25 (32,4%)	23 (51,1%)	0,066
Toxicidade Hepática	54 (70,1%)	37 (62,2%)	0,206
Infecção	76 (98,7%)	45 (100%)	1,000
VOD	0 (0%)	1 (2,2%)	0,369
Suporte UTI	15 (19,4%)	7 (15,5%)	0,764
TRM	4 (5,19%)	1 (2,2%)	0,651

Abreviaturas: BEAM – carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano; BUCYE – bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo; VOD - doença veno-oclusiva hepática; UTI - unidade de terapia intensiva; TRM - mortalidade relacionada à terapia.

Foram tabuladas apenas as frequências das toxicidades com grau $\geq$ 2 para: mucosite, náuseas, vômitos e diarreia. Toxicidade hepática, infecções e VOD foram tabuladas quando presentes em qualquer grau. As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher e as variáveis contínuas pelo teste de Mann-Whitney.

4.5 RESPOSTA AO TRATAMENTO E SOBREVIVÊNCIA

A Tabela 4 mostra os dados descritivos referentes à resposta ao tratamento e sobrevivência. A mediana de seguimento da coorte foi de 58 meses (variando entre 48,1 e 67,8 meses).

Nos grupos BEAM e BUCYE, 66 (85,7%) e 39 (86,6%) pacientes respectivamente tiveram resposta completa pós-transplante, 2 (2,6%) e 2 (4,5%) indivíduos obtiveram resposta parcial, 5 (6,5%) e 3 (6,6%) apresentaram progressão de doença, e 4 (5,2%) e 1 (2,3%) não puderam ser avaliados devido à óbito durante o transplante, relacionado à toxicidade à terapia.

No grupo BEAM, dos 19 (24,6%) pacientes que foram para o transplante em resposta parcial (LH=8; LNH=11), 14 obtiveram resposta completa, 2 permaneceram ainda em resposta parcial (LH=1; LNH=1) e 3 evoluíram a óbito durante o procedimento (LH=2; LNH=1). Daqueles 3 indivíduos em progressão de doença (LH=2; LNH=1) pré-transplante, todos mantiveram o status de progressão após o TAUMO.

No grupo BUCYE, 12 indivíduos estavam em resposta parcial pré-TAUMO (LH=3, LNH=9). Destes, 11 evoluíram com resposta completa (LH=2; LNH=9) e 1 com óbito durante o procedimento (LH). Dentre os 4 pacientes submetidos ao TAUMO em progressão de doença (LH=2; LNH=2), 1 atingiu resposta completa pós-TAUMO (LNH), 2 atingiram resposta parcial (LH=1; LNH=1) e 1 manteve-se com doença em progressão (LH), apesar do tratamento instituído.

Buscando-se fatores que possam influenciar na resposta ao transplante, é notável que o status de doença pré-transplante tem relevância estatística ($p=0,004$). Os

pacientes em PD pré-transplante tem uma sobrevida global estimada de 7 meses quando comparados aos pacientes em RP e RC com 44 e 119 meses respectivamente.

O número de linhas de quimioterapia de resgate realizadas, não teve interferência na sobrevida ($p=0,681$).

O seguimento mediano da coorte tratada com BEAM foi de 68 meses ao passo que, para os pacientes tratados com BUCYE o seguimento mediano foi de 40 meses. Considerando toda a coorte, a SG mediana não foi alcançada. Com um tempo de seguimento de 36 meses, 71% dos pacientes da coorte global estavam vivos. De forma semelhante, a mediana de SLP da coorte geral também não foi alcançada, estando aos 36 meses, 52% dos pacientes livres de doença.

Avaliando os desfechos de sobrevida entre os grupos, as medianas de SG e SLP não foram alcançadas, exceto no que diz respeito a SLP para o grupo BUCYE, onde a mediana estimada foi de 70 meses (IC95% 15,0-124,9 meses; $p=0,659$). Levando-se em conta apenas os pacientes que progrediram durante o seguimento, 35 (47,9%) no grupo BEAM tiveram progressão, contra 18 (41,8%) no grupo BUCYE, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,658$). Do total de óbitos, a progressão de doença foi a principal causa de morte nesta coorte (29 pacientes).

Quando os desfechos de sobrevida foram comparados entre os grupos BEAM e BUCYE, considerando-se os subtipos de linfoma (LNH e LH), não houve diferença estatisticamente significante entre eles. Devido ao fato das curvas de sobrevida não atenderem ao critério de proporcionalidade, não foi possível realizar a regressão de Cox.

Tabela 4 - Dados de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma e submetidos a TAUMO, tratados com os esquemas de condicionamento BEAM e BUCYE no A.C.Camargo Cancer Center.

	BEAM (N=77)	BUCYE (N=45)	p-valor
Status de doença pós-TMO			
RC	66 (85,7%)	39 (86,6%)	0,873
RP	2 (2,6%)	2 (4,5%)	
DE	0	0	
PD	5 (6,5%)	3 (6,6%)	
Não avaliados	4 (5,2%)	1 (2,3%)	
Causa do óbito			
Progressão de doença	19 (24,6%)	10 (22,2%)	0,719
Outros	16 (20,7%)	9 (20%)	
Progressão	35 (47,9%)	18 (41,8%)	0,658
SG			
Mediana (meses)	119 (NA)	77 (NA)	0,832
SLP			
Mediana (meses)	NA	70 (15,0-124,9)	0,659

Abreviaturas: BEAM – carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano; BUCYE – bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo; TAUMO - transplante autólogo de medula óssea; RC - resposta completa; RP - resposta parcial; DE - doença estável; PD - progressão de doença; SG - sobrevida global; SLP - sobrevida livre de progressão; NA - não alcançada

As variáveis categóricas foram comparadas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher e as variáveis contínuas pelo teste de Mann-Whitney.

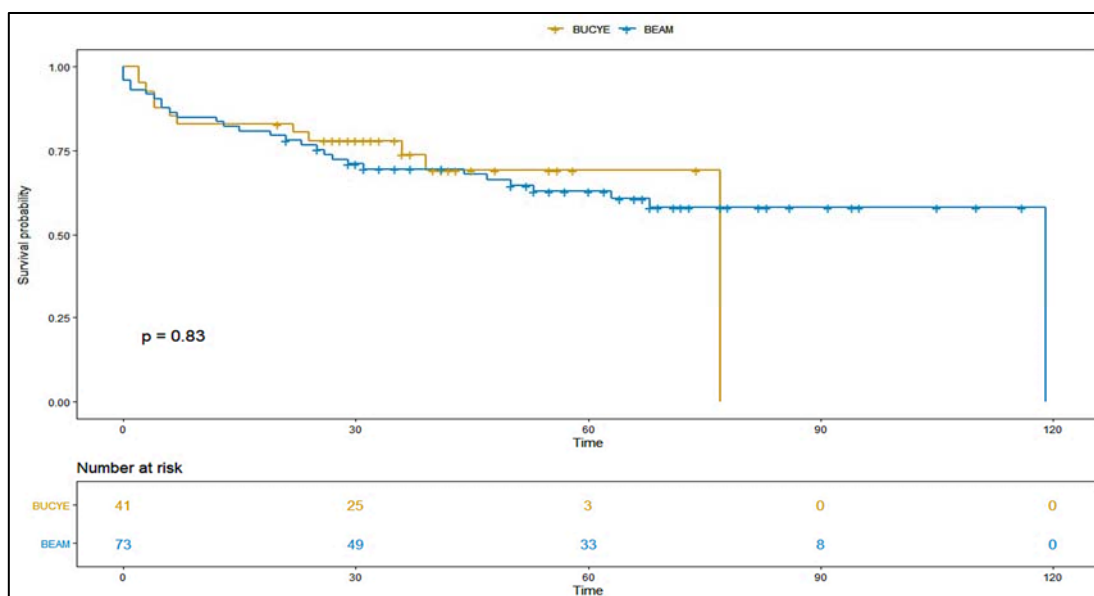


Figura 3 - Sobrevida global da coorte dos pacientes portadores de linfoma submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

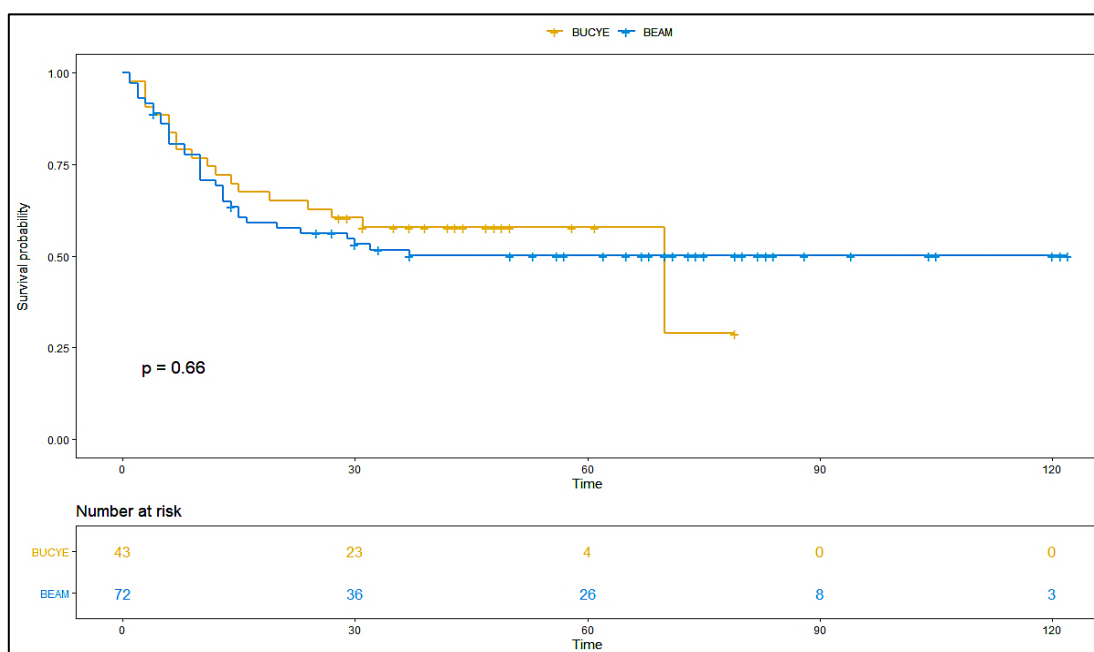


Figura 4 - Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

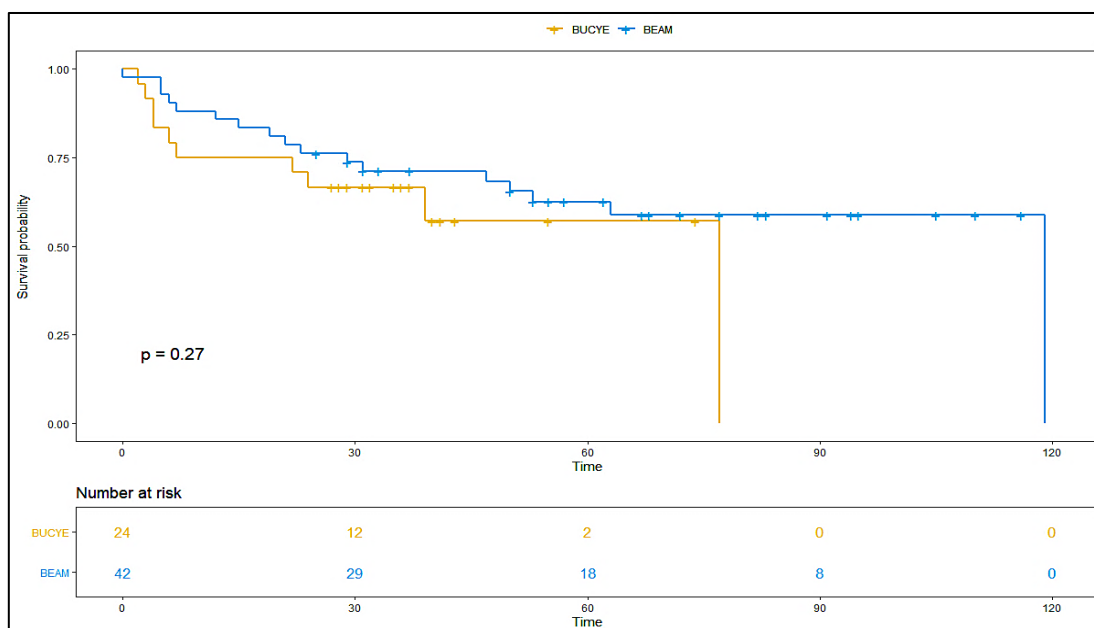


Figura 5 - Sobrevida global dos pacientes portadores de linfoma não Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

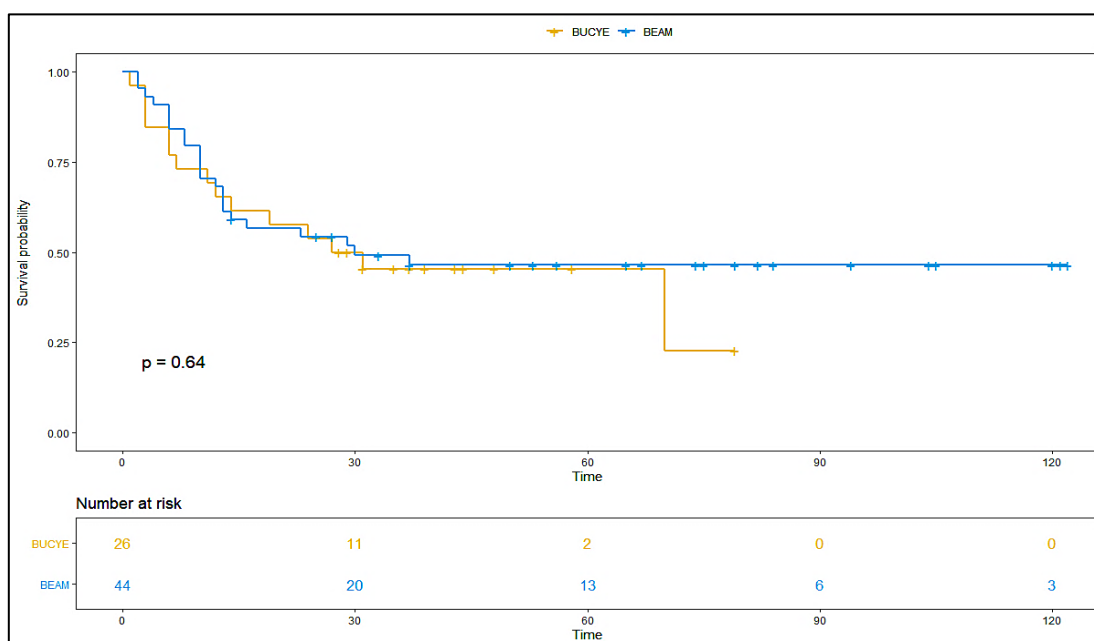


Figura 6 - Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma não Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

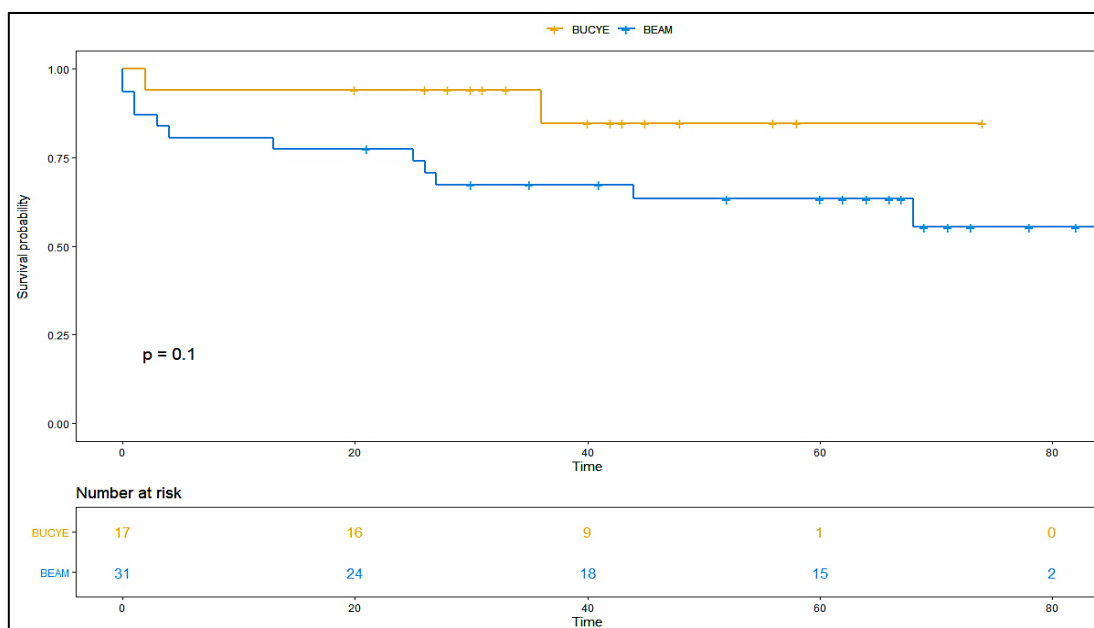


Figura 7 - Sobrevida global dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

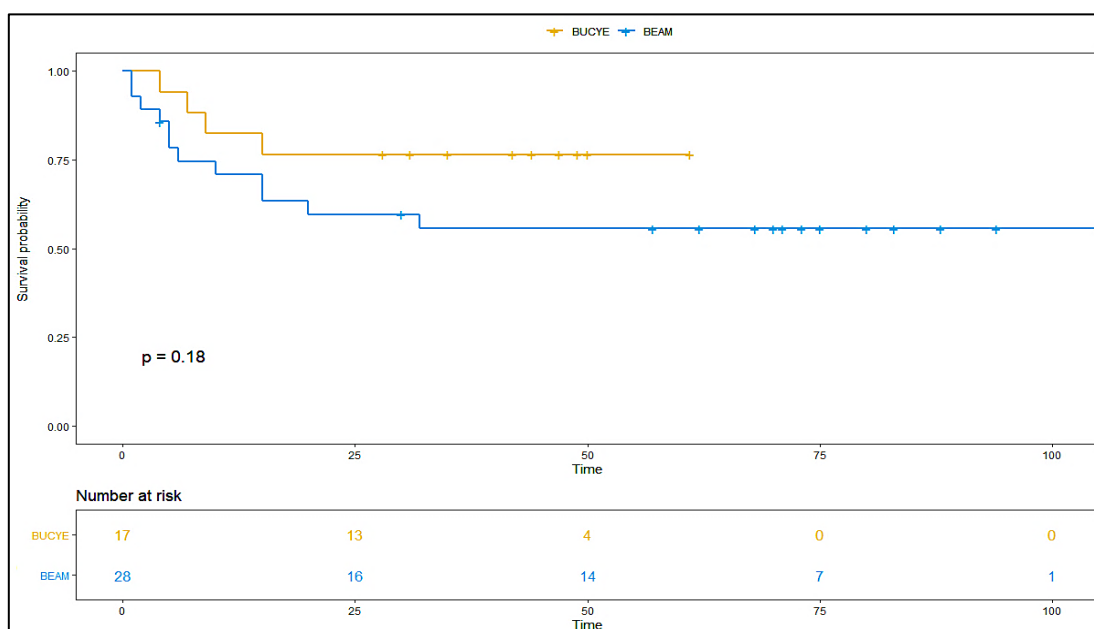


Figura 8 - Sobrevida livre de progressão dos pacientes portadores de linfoma de Hodgkin submetidos a TAUMO no A.C.Camargo Cancer Center separados por esquemas de condicionamento (BEAM x BUCYE). As curvas foram calculadas pelo método de Kaplan-Meier e comparadas pelo método de log-rank.

5 DISCUSSÃO

A eficácia do transplante autólogo de medula óssea como consolidação para pacientes com linfomas refratários e recidivados quimiossensíveis é extensamente comprovada (LINCH et al. 1993; PHILIP et al. 1995; HÄNEL et al. 2002). Assim como na literatura internacional, dados brasileiros demonstram uma SG em 5 anos de 50-55% e SLP de 53-56% (LUZ et al. 2014). Já, aqueles pacientes com linfomas pouco quimiossensíveis, parecem não ter o mesmo benefício, cursando com maiores índices de recaída após o transplante, além de maior toxicidade relacionada à alta dose de quimioterapia. Porém, ainda assim, o uso de altas doses de quimioterapia seguido de transplante autólogo de medula óssea pode oferecer uma sobrevida a longo prazo superior a 30% quando comparado ao uso isolado de quimioterapia de resgate (ANDRÉ et al. 1999; LAZARUS et al. 1999; SWEETENHAM et al. 1999; VOSE et al. 2001; HÄNEL et al. 2002).

Quando se fala em quimiossensibilidade, não é possível deixar de mencionar a vinda do PET-CT como ferramenta de avaliação terapêutica. Há mais de um reporte relacionando sua positividade em diferentes graus, associado a outros fatores, como um preditor de SLP (SAUTER et al. 2015; LEKAKIS e MOSKOWITZ 2019). ARMAND et al. (2013), avaliando a resposta terapêutica através de PET-CT de 105 pacientes com linfoma difuso de grandes células B refratário ou recidivado antes do TAUMO, viram uma SLP em 4 anos de 32% para aqueles com PET-CT positivo versus 64% para aqueles com PET-CT negativo.

Além disso, na era da imunoterapia, das drogas conjugadas com anticorpos (ADC), células T ligantes biespecíficas (BiTE) e da terapia celular com receptores de células T quiméricos (CAR-T), questiona-se os benefícios do TAUMO. Talvez, para aqueles pacientes com doenças primariamente refratárias, não quimiossensíveis, com marcadores de má resposta terapêutica, como por exemplo, recidivas precoces (menores de 1 ano após o término da terapia), PET-CT positivo após terapia de resgate, o TAUMO não seja a melhor estratégia. Porém os estudos são ainda precoces, há poucos deles que comparam estas terapias com TAUMO e apesar das boas taxas de resposta, cursam com muitas toxicidades não facilmente manejáveis, além de altos custos relacionados aos produtos (LEKAKIS e MOSKOWITZ 2019).

Ainda se questiona e buscam-se o condicionamento ideal para TAUMO, visando atingir elevadas taxas de resposta, com baixa toxicidade. Outrora, os esquemas baseados em TBI e carmustina eram muito utilizados no transplante de medula óssea autólogo (WADEHRA et al. 2006). Todavia, com as limitações de dose para indivíduos já previamente irradiados como parte da terapia inicial e a percepção do aumento da incidência de segundas neoplasias relacionada a TBI, opções com menor toxicidade foram rapidamente implementadas. Como consequência, esquemas livres de radiação passaram a ser investigados e, pensando também em reduzir o risco de recidiva, houve o desenvolvimento dos condicionamentos baseados em bussulfano (SALEM et al. 2012).

Muito embora haja na literatura, demonstrações do perfil de eficácia e tolerabilidade dos condicionamentos mais utilizados na prática clínica como: BEAM, CBV, BEAC, BUCYE; há pouca ou nenhuma comparação direta entre eles. Além disso, a realização de estudos randomizados neste contexto defronta-se com diversas

dificuldades. São necessárias considerações éticas em relação a cada um dos esquemas empregados, já que a maioria dos estudos comparativos são retrospectivos e possuem dados heterogêneos em relação as taxas de resposta. Além disso, outro fator impactante é a heterogeneidade da população no que diz respeito às suas características e às da patologia de base, dificultando assim o delineamento da população e conferindo diversos vieses. Todavia, considerando o desabastecimento em muitas instituições, inicialmente de melfalano, e subsequentemente de carmustina, a validação de condicionamentos com eficácia e tolerabilidade semelhantes tornou-se imprescindível (JAGANNATH et al. 1986; MILLS et al. 1995; WEAVER et al. 1998; SHIPP et al. 1999; HÄNEL et al. 2002).

Por esta razão, neste estudo, que compara retrospectivamente os condicionamentos BEAM e BUCYE, mostramos que os pacientes com linfomas de Hodgkin e não Hodgkin recidivados tiveram tolerabilidade, perfil de toxicidade e eficácia semelhantes. A análise comparativa com as demais coortes com metodologia semelhante já publicadas pode ser observada no Quadro 3.

Quadro 3 - Dados comparativos das coortes revisadas na literatura, com metodologia semelhante a empregada em nosso estudo, comparando os condicionamentos BEAM e BUCYE.

	Presente Estudo (2019)	SINGER et al. (2019)	FLOWERS et al. (2016)	BERBER et al. (2015)	KIM et al. (2011)
	BEAM/BUCYE	BEAM/BUCYE	BEAM/BUCYE	BEAM/BUCYE	BEAM/BUCYE
Condicionamento (indivíduos)	77 / 45	128 / 105	729 / 203	11 / 31	43 / 22
Diagnóstico	LH / LNH	LH	LH / LNH	LH / LNH	LNH
Idade (mediana)	41 / 42	34 / 38	50 / 52	35 / 40.87	46 / 48.5
CD34⁺ (x10⁶)	4,52 / 4,69	4.45 / 7.25	n/r	11 / 9	11.1 / 20.2
Enxertia Neutrofílica	10 / 9	n/r	n/r	13 / 12	11 / 9
Enxertia Plaquetária	10 / 10	18 / 16	n/r	15 / 14.5	13.5 / 11
Núm. de Hemácias**	2 / 2	n/r	n/r	3 / 2	3 / 3
Núm. de Plaquetas**	3 / 3	n/r	n/r	4 / 3	4 / 3
Mucosite	28 / 41	52 / 33	n/r / 84	3 / 12	17 / 9
Quimiossensível					
Sim	74 / 41	114 / 94	186 / 729	31 / 11	39 / 20
Não	3 / 4	14 / 10	0	0	4 / 2
TRM (%)	5,19% / 2,2%	n/r	3,9% / 3,3%	n/r / 6,5%	4,3% / 9,1%
SLP (meses)	n/a / 70	n/a / 24	59-33* / 64%	47.13 / 29.91	16.1 / 11.23
SG (meses)	119 / 77	n/a / 92	78% / 76%	92.27 / 49.73	30.6 / 22.6
Abreviaturas: BEAM – carmustina + etoposídeo + citarabina + melfalano; BUCYE – bussulfano + ciclofosfamida + etoposídeo; LH - Linfoma de Hodgkin; LNH - Linfoma Não-Hodgkin; TRM - mortalidade relacionada à terapia; SLP - sobrevida livre de progressão; SG - sobrevida global; S - sim; N - não; n/r - não reportado; n/a - não alcançado; núm. - número. * Diferença em SLP (%) somente para pacientes com diagnóstico de Linfoma de Hodgkin. ** Número de transfusões de concentrados de hemácias ou plaquetas.					

Conforme demonstrado acima, a mediana de idade é semelhante entre as coortes, exceto no estudo de SINGER et al. (2019). Entretanto, deve-se considerar que nesse estudo foram avaliados somente os pacientes portadores de Linfoma de Hodgkin, uma doença sabidamente prevalente na população mais jovem.

Considerando apenas os estudos que avaliaram os pacientes portadores de LH e LNH, notam-se uma diferença importante nas características da população avaliada quando comparados a nossa coorte. No estudo desenvolvido por FLOWERS et al. (2016), foram excluídos da análise final os pacientes com menos do que RP, sendo

avaliados apenas os pacientes quimiossensíveis, o que poderia ter influenciado a diferença entre os resultados obtidos.

Discorrendo sobre os esquemas de condicionamento, COPELAN et al. (2000) avaliaram o esquema BUCYE em 382 paciente com LNH e obtiveram uma SLP estimada em 3 anos de 46.9%. Na análise multivariada, DHL elevado, ausência de sensibilidade à quimioterapia e linfomas de grau intermediário e alto foram preditores de pior SLP. De forma análoga, em nossa coorte, a ausência de quimiossensibilidade teve influência negativa na SG, refletida diretamente através do status de resposta pré-transplante, onde demonstramos que a presença de doença em progressão imediatamente antes do transplante está associada com uma SG mediana de 7 meses quando comparada aos 119 meses obtidos para os pacientes submetidos ao transplante em RC.

Já em 2002, HÄNEL et al. avaliaram a efetividade de BUCYE em 53 pacientes, com LH e LNH. Após uma mediana de seguimento dos pacientes vivos de 21 meses (variação 6-118), 20 destes pacientes (38%) continuavam em RC. A mediana de SLP foi de 9 meses e de SG foi de 21,3 meses. Os autores ainda demonstraram uma tendência a melhor SLP e SG para os indivíduos portadores de LH (67% e 80%, respectivamente). Em nossa coorte, não houve diferença entre os indivíduos portadores de LH ou LNH, entretanto há que ser considerado que o estudo de HÄNEL et al. (2001) era composto por apenas 19% de indivíduos com LH contra 81% de LNH, e ainda, 64% dos pacientes incluídos possuíam doença refratária, um fator fortemente preditor de má resposta à terapia, que pode ter influenciado este resultado, apesar de não haver descrição separada do status de resposta por diagnóstico (LH ou LNH).

Corroborando dados demonstrando a eficácia de BUCYE em LH, WADEHRA et al. (2006) avaliaram os pacientes com este diagnóstico e publicaram seus resultados referentes a 127 pacientes. Em 5 anos, a SLP e a SG foram de 48% e 51%, respectivamente. A média de SG foi de 5,7 anos e de SLP de 3,9 anos. A presença de doença refratária pré-transplante foi um fator preditor de pior SLP e SG nesta coorte. Em nossa coorte, a SLP em 3 anos foi de 52% e a SG de 71%. Esta diferença nas análises de sobrevida pode refletir a evolução do transplante autólogo. Apesar das taxas não terem sido reportadas pelos autores, a TRM tem diminuído durante os anos, principalmente devido à melhora nos cuidados de suporte, dentre os quais se incluem estratégias para prevenção de infecções graves (HENIG e ZUCKERMAN 2014; LI et al. 2020).

Porém, mesmo com a redução da TRM, com o aprimoramento dos cuidados e até mesmo da seleção de pacientes candidatos ao transplante, ainda nesta coorte, foi possível observar uma diferença na permanência hospitalar entre os grupos, tendo os pacientes submetidos ao condicionamento BUCYE, um maior tempo de internação quando comparados aos indivíduos submetidos ao condicionamento BEAM ($p=0,004$). Apesar de não termos visto em nossa coorte diferença estatisticamente significativa entre os grupos no que diz respeito a TRM ($p=0,651$), este dado reflete o impacto causado pelos regimes de condicionamento e sua toxicidade, já que os pacientes que permaneceram por mais tempo internados foram aqueles que desenvolveram infecções graves, uma maior demanda transfusional e, por vezes, cuidados em unidade de terapia intensiva.

Em nossa coorte, 18% dos pacientes necessitaram de suporte de UTI, e apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, o número geral é alto quando

considerados dados da literatura dos últimos 10 anos que demonstram taxas de admissão em unidade de terapia intensiva para pacientes submetidos à transplante autólogo em torno de 8,6-14,6% (TRINKAUS et al. 2009). Todavia, deve-se levar em consideração os critérios de admissão em UTI. Em nosso serviço não há unidade semi-intensiva ou plantão médico especializado no setor, o que pode ter influenciado a maior indicação de cuidados intensivos. Além disso, contrapondo-se aos 38% de óbitos reportados por TRINKAUS et al. (2009), nesta coorte, apenas 14% dos pacientes foram a óbito no grupo BEAM e 26% no grupo BUCYE.

Agora, tendo em consideração os trabalhos com dados comparativos diretos entre os esquemas BEAM e BUCYE, KIM et al. (2011) avaliaram 65 pacientes com linfoma não Hodgkin e não observaram diferença em relação a SG e SLP, assim como foi visto em nossa série. Conforme reportado pelos autores, os grupos tinham característica semelhante, exceto pelo fato de que, no grupo submetido a BUCYE, havia predomínio de pacientes com linfomas de baixo grau, cujo benefício em SLP já havia sido anteriormente relatado (COPELAN et al. 2000). Já no grupo BEAM, a maioria dos pacientes era composta por linfomas de alto grau. Para BERBER et al. (2015), da mesma forma, o esquema BUCYE poderia ser utilizado como um regime alternativo à BEAM, não se observando diferença em relação a SG e SLP entre os grupos, independente do tipo de linfoma.

Já em 2014, PASQUINI et al. assim como FLOWERS et al. (2016), selecionaram 729 pacientes submetidos a condicionamento com esquema BEAM provenientes do registro de pacientes do Centro Internacional de Pesquisa em Transplante de Medula Óssea (CIBMTR) para uma análise comparativa com 183 pacientes submetidos a tratamento com BUCYE cadastrados em seu estudo clínico,

avaliando a eficácia de BUCYE. Foram incluídos indivíduos portadores de linfoma de Hodgkin e não Hodgkin recidivados. Entre os pacientes com diagnóstico de LNH, a SG e a SLP foram semelhantes entre os grupos tratados com ambos os esquemas de condicionamento, independente da histologia de baixo ou alto grau, também corroborando o resultado encontrado em nossa série. Entretanto, contrapondo-se ao encontrado em nossa coorte, os indivíduos portadores de LH, tiveram maior chance de falha à terapia e progressão de doença (66% versus 38%; $p=0,001$) no grupo BUCYE, em relação a BEAM. A SLP dos pacientes portadores de LH submetidos a condicionamento com esquema BEAM foi de 59% contra 33% no grupo BUCYE ($p=0,001$), todavia a SG não foi afetada ($p=0.82$). Porém, nesta coorte, houve uma maior proporção de indivíduos obesos ou com sobrepeso que foram sub-expostos ao bussulfano, o que pode ter influenciado os resultados obtidos. Também, a dose de etoposídeo utilizada foi inferior à utilizada em nossa coorte. Da mesma forma, SALEM et al. (2012) e SINGER et al. (2019) também demonstraram superioridade do condicionamento BEAM em relação a BUCYE para o diagnóstico de LH. Entretanto, apesar do número de pacientes avaliados com LH ser maior ($N=233$ e $N=188$ respectivamente) quando comparado à nossa coorte ($N=49$), no estudo de SALEM et al. (2012), havia um maior número de pacientes quimio-refratários no grupo submetido ao condicionamento com BUCYE e, no estudo de SINGER et al. (2019), havia uma tendência a pior *Karnofsky scale* (KPS) ($p=0,08$) no grupo BUCYE.

Quando testados fatores como IPI, DHL isolado, estadiamento, número de linhas de terapia prévias, doença refratária e TRM, nenhum deles se mostrou um preditor de pior SG em nossa coorte, diferente do que foi encontrado por outros autores

(WADEHRA et al. 2006; ZHANG et al. 2012; PASQUINI et al. 2014; FLOWERS et al. 2016; SINGER et al. 2019).

Avaliando os dados de enxertia, apesar de em 2019, SINGER et al. demonstrarem em sua coorte uma enxertia plaquetária mais rápida para o grupo tratados com BUCYE, associando esta ocorrência a um maior número de células CD34⁺ infundidas, em nossa coorte não houve diferença significativa entre os grupos quanto à enxertia plaquetária e neutrofílica, bem como quanto ao número de células CD34⁺ infundidas e sua relação com o tempo para enxertia. Considerando a mediana de células infundidas (4,69x10⁶ CD34⁺/kg), não houve diferença entre os grupos BEAM e BUCYE, apesar da variabilidade do número de células infundidas ser superior no grupo submetido à condicionamento com BUCYE (2,72 a 40,0x10⁶ CD34⁺/kg para BUCYE versus 1,98 a 13,0x10⁶ CD34⁺/kg para BEAM).

Da mesma forma, para BERBER et al. (2015) não houve diferença entre os grupos com relação ao número de células CD34⁺ infundidas, assim como no que se refere a enxertia plaquetária e neutrofílica. Entretanto, KIM et al. (2011) também demonstraram enxertia plaquetária e neutrofílica mais rápida para o grupo submetido a condicionamento com esquema BUCYE, apesar do número de células CD34⁺ infundidas não apresentar diferença estatisticamente significativa entre os grupos, apenas, da mesma forma que ocorrido na nossa coorte, uma variabilidade numérica de CD34⁺ superior no grupo BUCYE.

Sabe-se que o número mínimo necessário de células CD34⁺ periféricas para assegurar a enxertia é de 2,0x10⁶ CD34⁺/kg (BENSINGER et al. 1995; GIRALT et al. 2014; VISRAM et al. 2018). Entretanto, as recomendações da Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (ASBMT) são de que este número seja entre 3,0-

$5,0 \times 10^6$ CD34⁺/kg (GIRALT et al. 2014) considerando demonstrações de que o maior número de células CD34⁺ infundidas correlaciona-se com uma melhor função do enxerto em 6 e 12 meses (KISS et al. 1997; DUGGAN et al. 2000), além uma possível influência no tempo para enxertia neutrofílica e plaquetária (KEEVER-TAYLOR et al. 2001; BITTENCOURT et al. 2002; KAŁWAK et al. 2010; PICHLER et al. 2014), apesar de alguns autores questionarem esta informação (COLLINS et al. 2010; PICHLER et al. 2014).

Em nossa coorte, a média de hemácias transfundidas foi de 4,62 unidades para BUCYE e 1,81 unidades para BEAM, sendo esta diferença, estatisticamente significativa ($p=0,009$). Este dado pode estar associado à maior estadia hospitalar dentre os pacientes submetidos ao condicionamento com esquema BUCYE (28 dias versus 25 dias para BEAM, $p=0,004$), possivelmente, refletindo uma maior toxicidade relacionada a este condicionamento, mesmo não havendo diferença significativa entre as taxas de infecção ($p=1,00$) e permanência em UTI ($p=0,764$) entre os grupos. Semelhantemente, SINGER et al. (2019) também reportaram em seu estudo um maior tempo de permanência hospitalar para os pacientes do grupo BUCYE quando comparados a BEAM.

Atentando à toxicidade relacionada aos regimes de condicionamento, igualmente ao relatado por SINGER et al. (2019), na nossa coorte houve predomínio de mucosite grau ≥ 2 nos pacientes do grupo BUCYE. Também FLOWERS et al. (2016) encontraram em seu estudo estomatite grau ≥ 3 como um evento adverso comum, ocorrendo em 41% dos pacientes tratados com BUCYE e, para HÄNEL et al. (2002), mucosite foi a principal toxicidade não hematológica vista nos pacientes submetidos a tratamento com BUCYE, ocorrendo em todos os pacientes avaliados.

Em contrapartida, para KIM et al. (2011) e BERBER et al. (2015), este parâmetro não diferiu entre os grupos. Considerando que em nosso serviço, todos os pacientes são submetidos à crioterapia e laserterapia profilática durante o período de condicionamento, este dado é significativo e isto pode ser comprovado através da regressão logística que mostrou que os paciente submetidos ao condicionamento com BUCYE tiveram 14,57 mais chance de apresentar mucosite quando comparados aos pacientes tratados com esquema BEAM ($p=0,001$). Esta maior toxicidade possivelmente pode ser atribuída a ausência de avaliação do nível sérico de bussulfano no serviço, tornando sua biodisponibilidade imprevisível (EDUARDO et al. 2019; ESTEVES et al. 2019).

Os fatores VOD, infecções e TRM não apresentaram diferença significativa entre os grupos neste estudo, mantendo-se de acordo com o encontrado na literatura (HÄNEL et al. 2002; KIM et al. 2007; BERBER et al. 2015).

Este estudo teve diversas limitações, dentre elas, seu caráter retrospectivo e o pequeno tamanho amostral. Entretanto, os grupos estudados foram homogêneos em todas as características. Outro ponto a ser considerado é o fato de não dispormos de dosagem sérica de bussulfano. Apesar de todos os pacientes terem recebido a formulação endovenosa, dividida em 4 vezes ao dia, objetivando reduzir a variabilidade, o nível sérico não pode ser assegurado uma vez que não houve mensuração sistemática da droga no sangue dos pacientes. Entretanto, apesar da variabilidade sérica da droga ser uma preocupação, e para muitos centros, uma limitação para seu uso, não há uma definição clara do alvo de concentração a ser utilizado, além de múltiplas dificuldades logísticas relacionadas a esta mensuração e sua leitura (KANDA 2018).

Ainda, na literatura, há variações no esquema BUCYE quando consideradas as doses utilizadas de bussulfano e etoposídeo. Desde 2009, a maioria dos estudos utiliza doses menores de etoposídeo e com infusão de curta duração. Em nosso serviço, utilizamos infusão contínua em 36 horas, baseados em estudos prévios demonstrando uma maior eficácia antitumoral e citotóxica desta droga quando infundida em doses repetidas versus doses únicas (WOLFF et al. 1987; MILLER et al. 1990). Estas inconsistências encontradas na literatura, podem interferir nos resultados e dificultam a comparação entre os estudos.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, BEAM e BUCYE são regimes de condicionamento bem tolerados e têm um perfil de enxertia, toxicidade e sobrevida semelhantes, exceto pela maior taxa de mucosite e o maior tempo de permanência intra-hospitalar relacionada ao BUCYE. Dito isto, o condicionamento BUCYE pode ser considerado como uma alternativa interessante ao regime BEAM para o tratamento de LH e LNH refratários e recidivados. Entretanto, mais estudos são necessários para definição da melhor estratégia sobretudo no que diz respeito ao melhor condicionamento para portadores de LH, dadas as divergências apontadas entre os estudos.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adetola AK, Sattva SN, Larry WK, van Kaer L. Immunotherapy. In: Greer JP, Foerster J, Arber DA, Rodgers GM, editors. **Wintrobe's clinical hematology**. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.1721-46.

Andersson BS, Thall PF, Madden T, et al. Busulfan systemic exposure relative to regimen-related toxicity and acute graft-versus-host disease: defining a therapeutic window for i.v. BuCy2 in chronic myelogenous leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant** 2002a; 8:477-85.

Andersson BS, Kashyap A, Gian V, et al. Conditioning therapy with intravenous busulfan and cyclophosphamide (IV BuCy2) for hematologic malignancies prior to allogeneic stem cell transplantation: a phase II study. **Biol Blood Marrow Transplant** 2002b; 8:145-54.

André M, Henry-Amar M, Pico JL, et al. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. Société Française de Greffe de Moelle. **J Clin Oncol** 1999; 17:222–9.

Armand P, Welch S, Kim HT, et al. Prognostic factors for patients with diffuse large B cell lymphoma and transformed indolent lymphoma undergoing autologous stem cell transplantation in the positron emission tomography era. **Br J Haematol** 2013; 160:608-17.

Avalos B, Klein J, Kapoor N, Tutschka P, Klein J, Copelan E. Preparation for marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma using Bu/CY. **Biol Blood Marrow Transpl** 1993; 12:133-8.

Ballester O, Agaliotis D, Hiemenz J, et al. Phase I-II study of high-dose busulfan and cyclophosphamide followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for hematological malignancies: toxicities and hematopoietic recovery. **Biol Blood Marrow Transpl** 1996; 18:9-14.

Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. **J Clin Oncol** 1995; 13:2547-55.

Berber I, Erkurt MA, Nizam I, Koroglu M, Kaya E, Kuku I. Can BuCyE conditioning regimen be an alternative treatment to BEAM at autologous transplantation in malignant lymphoma patients?: a single center experience. **Int J Clin Exp Med** 2015; 8:16308-14.

Bittencourt H, Rocha V, Chevret S, et al. Association of CD34 cell dose with hematopoietic recovery, infections, and other outcomes after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. **Blood** 2002; 99:2726-33.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res** 1971; 31:1860-1.

Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. **J Clin Oncol** 2007; 25:579-86.

Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of hodgkin and non-hodgkin lymphoma: the lugano classification. **J.Clin Oncol** 2014; 32:3059-67.

Collins NH, Gee AP, Durett AG, et al. The effect of the composition of unrelated donor bone marrow and peripheral blood progenitor cell grafts on transplantation outcomes. **Biol Blood Marrow Transplant** 2010; 16:253-62.

Copelan EA, Penza SL, Pohlman B, et al. Autotransplantation following busulfan, etoposide and cyclophosphamide in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 2000; 25:1243-8.

Costa LJ, Alexander ET, Hogan KR, Schaub C, Fouts T V., Stuart RK. Development and validation of a decision-making algorithm to guide the use of plerixafor for autologous hematopoietic stem cell mobilization. **Bone Marrow Transplant** 2011; 46:64-9.

Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. **Bone Marrow Transplant** 2017; 52:941-9.

De Magalhaes-Silverman M, Lister J, Rybka W, Wilson J, Ball E. Busulfan and cyclophosphamide (BU/CY2) as preparative regimen for patients with lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 1997; 19:777-81.

Duggan PR, Guo D, Luider J, et al. Predictive factors for long-term engraftment of autologous blood stem cells. **Bone Marrow Transplant** 2000; 26:1299-304.

Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti I. **AJCC cancer staging manual**. 7th ed. Chicago: Springer; 2010. Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas; p.607-11.

Eduardo FP, Bezinelli LM, Gobbi M, et al. Retrospective study of the digestive tract mucositis derived from myeloablative and non-myeloablative/reduced-intensity conditionings with busulfan in hematopoietic cell transplantation patient. **Support Care Cancer** 2019; 27:839-48.

Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2018; 29:iv19-iv29.

Esteves I, Santos FPS, Fernandes JF, et al. Pharmacokinetics analysis results are similar for oral compared to intravenous busulfan in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation, except for the earlier onset of mucositis. A controlled clinical study. **Bone Marrow Transplant** 2019; 54:1799-804.

Flowers CR, Costa LJ, Pasquini MC, et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase 2 Study and CIBMTR Outcomes. **Biol Blood Marrow Transpl** 2016; 22:1197-205.

Freedman AS, Takvorian T, Anderson KC, et al. 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** 1990; 8:784-91.

Giralt S, Costa L, Schriber J, et al. Optimizing autologous stem cell mobilization strategies to improve patient outcomes: Consensus guidelines and recommendations. **Biol Blood Marrow Transplant** 2014; 20:295-308.

Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. **J Clin Oncol** 2010; 28:4184-90.

Greer JP, Williams ME. Non-Hodgkin lymphoma in adults. In: Greer JP, Foerster J, Arber DA, Rodgers GM, editors. **Wintrobe's clinical hematology**. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009. p.2144-94.

Gulati S, Yahalom J, Acaba L, et al. Treatment of patients with relapsed and resistant non-Hodgkin's Lymphoma using total body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide and autologous bone marrow transplantation. **J Clin Oncol** 1992; 10:936-41.

Hänel M, Kröger N, Sonnenberg S, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide as high-dose conditioning regimen in patients with malignant lymphoma. **Ann Hematol** 2002; 81:96-102.

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. international prognostic factors project on advanced Hodgkin's disease. **N Engl J Med** 1998; 339:1506-14.

Henig I, Zuckerman T. Hematopoietic stem cell transplantation—50 years of evolution and future perspectives. **Rambam Maimonides Med J** 2014; 5:e0028.

Henry-Amar M, Friedman S, Hayat M, et al. Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. The EORTC Lymphoma Cooperative Group. **Ann Intern Med** 1991; 114:361-5.

Hoppe RT, Advani RH, Ai W, et al. NCCN Guidelines Insights: Hodgkin Lymphoma, Version 1.2018. **J Natl Compr Cancer Netw** 2018; 16:245-54.

Horning SJ, Negrin RS, Chao JC, Long GD, Hoppe RT, Blume KG. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide plus autografting in Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 1994; 12:2552-8.

Horowitz MM. Uses and growth of hematopoietic cell transplantation. In: Forman SJ, Negrin RS, Antin JH, Appelbaum FR, editors. **Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation I**. Chichester, UK: John Wiley & Sons; 2016. p.8-17.

International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. **N Engl J Med** 1993; 329:987-94.

Jacobson LO, Marks EK, Robson MJ. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. **J Lab Clin Med** 1949; 34:1538-15-43.

Jagannath S, Dicke KA, Armitage JO, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide and autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. **Ann Intern Med** 1986; 104:163-8.

Johnson PWM. Management of early-stage Hodgkin lymphoma: is there still a role for radiation? **Hematol Am Soc. Hematol Educ Progr** 2013; 2013:400-5.

Johnson P, McKenzie H. Advanced classical Hodgkin lymphoma. **Blood** 2015; 125:1717-24.

Kaławak K, Porwolik J, Mielcarek M, et al. Higher CD34+ and CD3+ cell doses in the graft promote long-term survival, and have no impact on the incidence of severe acute or chronic graft-versus-host disease after in vivo t cell-depleted unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation in Chi. **Biol Blood Marrow Transplant** 2010; 16:1388-401.

Kanda Y. Is pharmacokinetic guidance a must in busulfan regimens? **Lancet Haematol** 2018; 5:e498-e9.

Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, et al. Intravenous versus oral busulfan as part of a busulfan/cyclophosphamide preparative regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: decreased incidence of hepatic venoocclusive disease (HVOD), HVOD-related mortality, and overall 100-day mo. **Biol Blood Marrow Transplant** 2002; 8:493-500.

Keever-Taylor CA, Klein JP, Eastwood D, et al. Factors affecting neutrophil and platelet reconstitution following T cell-depleted bone marrow transplantation: Differential effects of growth factor type and role of CD34+ cell dose. **Bone Marrow Transplant** 2001; 27:791-800.

Kim JG, Sohn SK, Chae YS, et al. Multicenter study of intravenous busulfan, cyclophosphamide, and etoposide (i.v. Bu/Cy/E) as conditioning regimen for autologous stem cell transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 2007; 40:919-24.

Kim JE, Lee DH, Yoo C, et al. BEAM or BuCyE high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in non-Hodgkin's lymphoma patients: a single center comparative analysis of efficacy and toxicity. **Leukemia Res** 2011; 35:183-7.

Kiss JE, Rybka WB, Winkelstein A, et al. Relationship of CD34+ cell dose to early and late hematopoiesis following autologous peripheral blood stem cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 1997; 19:303-10.

Kroger N, Hoffknecht M, Hanel M, et al. Busulfan, cyclophosphamide and etoposide as high-dose conditioning therapy in patients with malignant lymphoma and prior dose-limiting radiation therapy. **Bone Marrow Transplant** 1998; 21:1171.

Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. **Nat Rev Cancer** 2009a; 9:15-27.

Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma deregulated transcription factor networks and the Lost B-cell phenotype in HRS cells. **Hematology** 2009b; 491-6.

Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. **Blood** 2011; 117:4208-17.

Lazarus HM, Rowlings PA, Zhang MJ, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. **J Clin Oncol** 1999; 17:534-45.

Lekakis LJ, Moskowitz CH. The role of autologous stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B-cell Lymphoma in the Era of CAR-T cell therapy. **HemaSphere** 2019; 3:e295.

Lenz G, Staudt LM. Aggressive Lymphomas. **N Engl J Med** 2010; 362:1417-29.

Li AY, Atenafu EG, Bernard RS, et al. Toxicity and survival outcomes of autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients with renal insufficiency: an institutional comparison between two eras. **Bone Marrow Transplant** 2020; 55:578-85.

Linch DC, Goldstone AH, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. **Lancet** 1993; 341:1051-4.

Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a Committee Convened To Discuss the Evaluation and Staging of Patients with Hodgkin's Disease: Cotswolds Meeting. **J Clin Oncol** 1989; 7:1630-6.

Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. **J Natl Cancer Inst** 1951; 12:197-201.

Luz LL, Azevedo AM, Mattos IE. Non-Hodgkin's Lymphoma: five-year survival in a historical cohort of patients who underwent stem cell transplantation in Brazil. **Rev Bras Cancerol** 2014; 60:35-42.

McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. **J Clin Oncol** 1998; 16:2825-33.

Miller AA, Stewart CF, Tolley EA. Clinical pharmacodynamics of continuous-infusion etoposide. **Cancer Chemother Pharmacol** 1990; 25:361-6.

Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. **J Clin Oncol** 1995; 13:588-95.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. **Estimativa/2018 incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2018.

Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am J Clin Oncol** 1982; 5:649-55.

Olavarria E, Hassan M, Eades A, et al. A phase I/II study of multiple-dose intravenous busulfan as myeloablation prior to stem cell transplantation. **Leukemia** 2000; 14:1954-9.

Pasquini MC, Le-rademacher J, Flowers CR, et al. Matched Pair Comparison of Busulfan/ Cyclophosphamide/Etoposide (BuCyE) to Carmustine/ Etoposide/Cytarabine/Melphalan (BEAM) Conditioning Regimen Prior to Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (autoHCT) for Lymphoma. **Biol Blood Marrow Transplant** 2014; 20:S151-S64.

Philip T, Armitage JO, Spitzer G, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-hodgkin's lymphoma. **N Engl J Med** 1987; 316:1494-8.

Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. **N Engl J Med** 1995; 333:1540-5.

Phillips GL, Fay JW, Herzig RH, et al. The treatment of progressive non-Hodgkin's lymphoma with intensive chemoradiotherapy and autologous marrow transplantation. **Blood** 1990; 75:831-8.

Pichler H, Witt V, Winter E, et al. No impact of total or myeloid Cd34+ cell numbers on neutrophil engraftment and transplantation-related mortality after Allogeneic Pediatric Bone Marrow Transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** 2014; 20:676-83.

Puig N, De La Rubia J, Remigia MJ, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. **Leuk Lymphoma** 2006; 47:1488-94.

Rosemberg S. Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. **Cancer Treat Rep** 1977; 61:1023-7.

Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, et al. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan versus a newly designed intravenous busulfan-based Busulfex, etoposide and melphalan conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplant: A retrospective matched-pair analysis in advanced Hodgk. **Leuk Lymphoma** 2015; 56:3071-81.

Salem G, Ruppert AS, Efebera Y, et al. Busulfan, Cyclophosphamide, Etoposide (BUCYVP) or Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphelan (BEAM) for Conditioning Prior to Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) in patients with Hodgkin Lymphoma (HL)? **Biol Blood Marrow Transplant** 2012; 18:S246.

Sauter CS, Matasar MJ, Meikle J, et al. Prognostic value of FDG-PET prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory diffuse large B-cell lymphoma. **Blood** 2015; 125:2579-81.

Schmitz N, Linch DC, Dreger P, et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. **Lancet (London, England)** 1996; 347:353-7.

Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, et al. International Consensus Conference on High-Dose Therapy with Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphomas: report of the jury. **Ann Oncol** 1999; 10:13-9.

Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. **CA Cancer J Clin** 2019; 69:7-34.

Singer S, Dean R, Zhao Q, et al. BEAM versus BUCYVP16 Conditioning before Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Patients with Hodgkin Lymphoma. **Biol Blood Marrow Transplant** 2019; 25:1107-15

Slattery J, Sanders J, Buckner C, Schaffer R, Lambert K, Langer F. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. **Biol Blood Marrow Transpl** 1995; 16:31-42.

Smith A, Howell D, Patmore R, Jack A, Roman E. Incidence of haematological malignancy by sub-type: a report from the Haematological Malignancy Research Network. **Br J Cancer** 2011; 105:1684-92.

Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. **Lymph. J Clin Oncol** 1999; 17:3101-9.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. **WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Revised 4th ed. Lyon: IARC Press; 2017.

Takvorian T, Canellos GP, Ritz J, et al. Prolonged disease-free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with non-hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. **N Engl J Med** 1987; 316:1499-505.

Tilly H, Dreyling M. Diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Ann Oncol** 2010; 21 Suppl 5:v172-4.

Trinka MA, Lapinsky SE, Crump M, et al. Predictors of mortality in patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation admitted to the intensive care unit. **Bone Marrow Transplant** 2009; 43:411-5.

U.S. Department of Health and Human Services. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) - Version 5.0**. november 27, 2017. Available from: <URL:<https://bit.ly/2QiFVWS>> [2020 jan 12]

Van der Jagt RH, Appelbaum FR, Petersen FB, et al. Busulfan and cyclophosphamide as a preparative regimen for bone marrow transplantation in patients with prior chest radiotherapy. **Biol Blood Marrow Transpl** 1991; 8:211-5.

Vaughan W, Seshadri T, Bridges M, Keating A. The principles and overview of autologous hematopoietic stem cell transplantation. **Cancer Treat Res** 2009; 144:23–45.

Visram A, Bredeson C, Allan D, et al. Long-Term graft function following autologous hematopoietic cell transplantation and the impact of preemptive plerixafor in predicted poor mobilizers. **Blood Cancer J** 2018; 8:10-3.

Voltarelli JC, Pasquini R, Ortega ETT. **Transplante de células tronco hematopoéticas**. São Paulo: Atheneu; 2009.

Vose JM, Armitage JO, Bierman PJ, et al. Salvage therapy for relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma utilizing autologous bone marrow transplantation. **Am J Med** 1989; 87:285-8.

Vose JM, Anderson JR, Kessinger A, et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell transplantation for aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. **J Clin Oncol** 1993; 11:1846-51.

Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. **J Clin Oncol** 2001; 19:406-13.

Wadehra N, Farag S, Bolwell B, et al. Long-term outcome of hodgkin disease patients following high-dose busulfan, etoposide, cyclophosphamide, and autologous stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** 2006; 12:1343-9.

Wang EH, Chen YA, Corringham S, et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 2004; 34:581-7.

Weaver CH, Schwartzberg L, Rhinehart S, et al. High-dose chemotherapy with BUCY or BEAC and unpurged peripheral blood stem cell infusion in patients with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. **Bone Marrow Transplant** 1998; 21:383-9.

Wolff SN, Grosh WW, Prater K, Hande KR. In vitro pharmacodynamic evaluation of VP-16-213 and implications for chemotherapy. **Cancer Chemother Pharmacol** 1987; 19:246-9.

Zhang H, Graiser M, Hutcherson DA, et al. Pharmacokinetic-directed high-dose busulfan combined with cyclophosphamide and etoposide results in predictable drug levels and durable long-term survival in lymphoma patients undergoing autologous stem cell transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** 2012; 18:1287-94.

Anexo 1 – Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



A.C. Camargo Cancer Center
Centro Integrado de Diagnóstico, Tratamento, Ensino e Pesquisa

**COMITÊ DE ÉTICA
EM PESQUISA - CEP**

São Paulo, 18 de junho de 2018.

Ao

Dr. Dr. Vladimir Claudio Cordeiro de Lima

Aluna: Jaqueline Sapelli (Mestrado)

Ref.: Projeto de Pesquisa nº. 2478/17

“BEAM versus BUCYE no Transplante Autólogo de Medula óssea para linfomas.”

Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **05/06/2018**, tomaram conhecimento do seguinte documento:

- Mudança de pesquisador responsável para Dr. Vladimir Claudio Cordeiro de Lima, passando o projeto a ser mestrado da aluna Jaqueline Sapelli, em documento datado de 25 de maio de 2018.

Atenciosamente,

Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo 2 – Carta de aprovação para apresentação de Pôster no Congresso Americano de Transplante e Terapia Celular



Dear Jaqueline Sapelli,

We are pleased to inform you that an abstract you submitted for the 2020 TCT | Transplantation & Cellular Therapy Meetings of ASTCT and CIBMTR has been accepted for **Poster Presentation**. This email provides information to assist you in your preparation for that presentation.

Your poster will be in **Poster Session I** scheduled for **Wednesday, February 19, 2020** from 6:30 PM – 8:00 PM at the **World Center Marriott in Orlando, FL**.

- Your assigned poster number is: 220
- Title of your poster is: Bucye Can Safely Replace BEAM As Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation for Relapsed Lymphomas
- Name of lead author: Jaqueline Sapelli

Set-Up: Wednesday, February 19 from 9:00 am to 5:00 pm.

Display: Thursday, February 20 from 9:00 am to 5:00 pm.

Presentation: Please be available at your poster to discuss it with meeting participants and respond to questions on Wednesday, February 19 from 6:30 pm to 8:00 pm.

Removal: Between 5:00 pm and 6:00 pm on Thursday, February 20. Posters remaining past 6:00 pm will be discarded.

Questions or comments regarding your abstract may be sent to TCTAbstracts@astct.org.