UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
CAMPUS DE BOTUCATU
FACULDADE DE MEDICINA

Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento
(Biotecnologia Médica)

MAIR PEDRO DE SOUZA

**Impacto da introdução do regime de
condicionamento Fludarabina e Busulfano,
no transplante alogênico de células progenitoras
hematopoiéticas para portadores de Leucemia
Mielóide Crônica, em Fase Crônica.
A experiência de um centro brasileiro.**

BOTUCATU
2010

MAIR PEDRO DE SOUZA

**Impacto da introdução do regime de
condicionamento Fludarabina e Busulfano,
no transplante alogênico de células progenitoras
hematopoiéticas para portadores de Leucemia
Mielóide Crônica, em Fase Crônica.
A experiência de um centro brasileiro.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento (Biotecnologia Médica), Universidade Estadual Paulista, campus Botucatu, como requisito para obtenção do título de mestre em Biotecnologia Médica.

Orientadora: Dra. Belinda Simões

Co-Orientadores: Dra. Ana Lúcia Coradazzi

Dr. Celso Arrais

**BOTUCATU
2010**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: Selma Maria de Jesus

Souza, Mair Pedro de.

Impacto da introdução do regime de condicionamento Fludarabina e Busulfano, no transporte alogênico de células progenitoras hematopoiéticas para portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em fase crônica. A experiência de um centro brasileiro / Mair Pedro de Souza. – Botucatu : [s.n.], 2010.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Botucatu, 2010.

Orientadora: Belinda Simões

Co-orientadores: Ana Lúcia Coradazzi e Celso Arrais

Assunto CAPES: 40101053

1. Medula – Transplante 2. Leucemia Mielóide Crônica

CDD 616.99243

Palavras-chave: BUCY; Busulfano; Condicionamento; FLUBU; Fludarabina; Leucemia Mielóide Crônica; Transplante de medula

À Pepa, minha mulher, pela presença edificadora e por incentivar e zelar, sempre e tanto.

Às minhas filhas, Fernanda e Bárbara, sempre próximas, sempre prontas, sempre retas.

Aos meus pais, João e Rosa que, apesar de distantes dos bancos escolares, puderam perceber sua importância. Um profundo contraste com a falta de visão, em geral observada, entre os gestores da educação no Brasil.

Aos meus irmãos Manoel, João Sérgio, Antônio Carlos, Roberto e Marcos pela teimosia coletiva e anárquica que permitiu uma boa caminhada a todos. Uma história muito boa de contar e não tão simples de ser vivida.

À professora da primeira série do meu curso primário Laura Queiroz (in memoriam), até para não levar outro sábio puxão de orelhas.

*Só canto o buliço da vida apertada,
Da lida pesada, das roças e dos eito.
E as vez, recordando a feliz mocidade,
Canto uma sidade que mora em meu peito.*

“Patativa do Assaré”

Poeta cearense, Doutor Honoris Causa- Universidade Estadual do Ceará

Aos nossos Pacientes, todos, cuja luta incansável pela vida comprometem-nos com o cuidar;

Aos meus orientadores Dra. Belinda Simões, Dra. Ana Lúcia Coradazzi e Dr. Celso Arrais, que, com tantos compromissos de trabalho puderam me ajudar e ensinar;

Ao Dr. Getúlio Segalla, por plantar uma semente em solo fértil e, com sua vocação de pai de muitos filhos, vê-la brotar e permitir que cuidássemos, juntos, até frutificar;

Ao Dr. Vergílio, pela exemplar atuação médica e por mostrar-nos que era possível construir um grande serviço de onco-hematologia, uma boa estrutura para a Residência Médica e um Serviço de Transplantes capaz de atender brasileiros de todas as nossas vastas regiões;

Ao Dr. Marcos Mauad, por perseverar e empreender em busca do crescimento da equipe e das nossas condições de trabalho;

Ao Dr. Beato, pela diplomática atuação, dentro e fora do hospital, em nome do grupo;

Aos médicos da Onco-hematologia Claudinha, Andíara, Andreinha, Maura, Ana Lúcia, Eda, Marília, Liane, Ederson, Gustavo, Fabrício, Ana Paula, Rafael que, direta ou indiretamente, puderam colaborar e garantir que a rotina de trabalho se mantenha, quando temos que nos ausentar para as tarefas acadêmicas;

Aos professores Doutores Paulo Eduardo Abreu Machado, Odaír Carlito Michelin e Lígia Niéro, pelo que representam na minha formação pessoal e médica;

Ao Dr Wellington Azevedo, pela amizade e por trazer ao grupo seu jeito mineiro;

Às doutoras: Leníra, Clarísse, Paula Okama, sempre próximas, na batalha e na torcida;

Aos Doutores Marcos de Lima e Hans-Jochem Kolb, pelas sugestões, orientações e palpites que acabaram por resultar nesse estudo;

À Assistente Social: Maria Isabel (Bel), companheira de trabalho e quase mãe de todos;

Aos amigos colaboradores do Hemonúcleo Regional de Jaú: Maria Tereza, Daní, Marcimara, Marina Torres, Gláucia, Lucíara, Juliana, Bruno, Marina Souza, Lílían, Ana Claudina, Fabiana e tantos outros que cuidam de uma rotina pesada e indispensável para os bons resultados nos transplantes;

A Ana Cláudia, Zilda, Laura, Jocyane, Gisela e todas as outras enfermeiras e técnicos sob suas responsabilidades que garantem aos pacientes os cuidados e calor humano, tão importantes nos períodos críticos, confirmando que nosso mais rico patrimônio são nossos recursos humanos;

Aos funcionários do escritório de Administração do Serviço de Transplantes de Medula Óssea: Valquíria, Camila, Camila Felípi, Lúcia, Murilo, Fabrício e Leandro, pela ajuda nas tarefas de busca de dados;

Ao Anderson Simione, por sua importante colaboração na busca, organização e tratamento das informações;

A todos os funcionários e amigos da Equipe de trabalho do Hospital Amaral Carvalho e do Hemonúcleo Regional de Jaú, pela cumplicidade no embate diário, incansável, na construção de um serviço sério e exemplar de oncologia e hematologia;

Aos colaboradores: Márcia, Francisco, Sílvia, Johnny e Gislaíne, por cuidarem diariamente de muitos dos nossos problemas;

Aos Médicos Residentes que trazem ao serviço o estímulo e alegria dos que querem aprender trabalhando;

“Mire veja: o mais importante e bonito, do mundo, é isto: que as pessoas não estão sempre iguais, ainda não foram terminadas - mas que elas vão sempre mudando.”

Dr. João Guimarães Rosa

Sumário

	Página
Resumo	15
Abstract	18
1. Introdução	20
2. Revisão da Literatura	23
2.1. Transplantes de medula: histórico e considerações relevantes	24
2.2. Fatores que interferem nos resultados dos transplantes	25
2.2.1. A escolha do regime de condicionamento	25
2.2.2. A escolha do doador	27
2.2.3. A fonte de células progenitoras	28
2.2.4. As comorbidades	31
2.2.5. A idade	32
2.3. TCPH na LMC	33
2.3.1. O regime BUCY	36
2.3.2. Os níveis séricos do Busulfano	37
2.3.3. A hepatotoxicidade do BUCY	38
2.3.4. Estratégias para reduzir a toxicidade do BUCY	41
2.4. Fludarabina e Busulfano	44
3. Objetivos	46
4. Casuística e Métodos	48
4.1. Casuística	49
4.2. Análise estatística	50
5. Resultados	52
5.1. Pacientes transplantados entre 1996 e 2008 (todos)	53
5.2. Pacientes transplantados antes de 2004	61
5.3. Pacientes transplantados após 2004	67
5.4. Resultados dos diferentes grupos (BUCY antes de 2004, BUCY após 2004 e FLUBU)	77
6. Discussão	81
7. Conclusões	92
8. Referências Bibliográficas	95
9. Anexos	115
10. Documentação	122

Lista de Abreviaturas

BUCY	Busulfano e Ciclofosfamida
CB	Crise Blástica
CPP	Células progenitoras hematopoiéticas periféricas
CPH	Células Progenitoras hematopoiéticas
CY	Ciclofosfamida
DECH	Doença enxerto contra o hospedeiro
EBMT	European Group for Blood and Marrow Transplantation
FA	Fase Acelerada
FC	Fase Crônica
FLUBU	Fludarabina e Busulfano
G-CSF	Fator de estimulação do crescimento de colônias granulocíticas
HAC	Hospital Amaral Carvalho
HLA	Antígenos Leucocitários Humanos
ICT	Irradiação Corporal Total
ITK	Inibidores Tirosina-quinases
LMC	Leucemia Mielóide Crônica
MNRR	Mortalidade não Relacionada à Recaída
RIC	Regime de intensidade reduzida
SG	Sobrevida Global
SLD	Sobrevida Livre de Doença
SOS	Síndrome da Obstrução Sinusoidal
SNC	Sistema Nervoso Central
TCPH	Transplante de células progenitoras hematopoiéticas
VOD	Doença Vevo-oclusiva Hepática

Estudo retrospectivo com a finalidade de avaliar o impacto da introdução de um regime alternativo de condicionamento para transplantes de medula óssea alogênicos com doadores aparentados, totalmente compatíveis, portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica. No período de agosto de 1996 a julho de 2008, foram incluídos 158 pacientes, analisados em dois diferentes momentos: o primeiro inclui os pacientes transplantados antes de 2004, quando 72(45%) deles, foram tratados com a combinação Busulfano e Ciclofosfamida (BUCY). Neste período inicial os dados demonstraram melhores resultados nos pacientes abaixo de 30 anos. No segundo período (após 2004) o regime de condicionamento era orientado em função da idade do receptor, condições clínicas, e pelo histórico individual de comorbidades. Com um total de 86 pacientes, transplantados até o final da análise, 44(28%) deles receberam a combinação BUCY e 42(27%) indivíduos foram alocados para o protocolo envolvendo Busulfano e Fludarabina (FLUBU). As informações do grupo transplantado antes de 2004 mostram forte influência da idade do receptor, acima ou abaixo de 30 anos, na Sobrevida Global ($p=0,005$), na Sobrevida Livre de Doença ($p=0,001$) e na Mortalidade não Relacionada à Recaída ($p=0,01$). Outra observação nessa população foi a ocorrência da Doença Enxerto contra o Hospedeiro crônica, aos cinco anos, mais freqüentemente observada entre os pacientes que receberam Células Progenitoras Periféricas (92% vs 49% quando foi utilizada a Medula Óssea como fonte, $p=0,004$). Após 2004 os dois grupos de tratamento foram muito heterogêneos em relação a sua composição etária, com idade mediana superior no grupo que recebeu FLUBU (45 (28 a 54) anos vs. 28 (16 a 51) anos

entre os que utilizaram BUCY, $p < 0,0001$). Mesmo na condição de duas populações distintas, no que se refere à idade, os resultados foram comparáveis em relação à Sobrevida Global aos 3 anos, ($p=0.49$), à Sobrevida Livre de Doença, aos 3 anos, ($p=0.46$), à Mortalidade Relacionada aos Transplantes, em um ano, ($p=0.92$), à ocorrência de Recidivas ($p=0.42$) e à ocorrência da Doença Enxerto contra o Hospedeiro aguda, aos 100 dias ($p=0.38$). A Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica foi mais frequentemente observada entre os receptores acima dos 30 anos (30% vs 7%, $p=0.016$) e também quando foram utilizados doadores do sexo feminino ($p=0.004$). Concluimos que, mesmo utilizado em uma população de faixa etária significativamente mais elevada, foi possível a obtenção de resultados semelhantes. A combinação Fludarabina e Busulfano pode ser uma alternativa ao regime clássico BUCY especialmente para viabilizar o transplante em pacientes com idade mais elevada ou portadores de comorbidades.

Palavras Chave: Leucemia Mielóide Crônica, Transplante de Medula, Condicionamento, Busulfano, Fludarabina, BUCY, FLUBU.

This is a retrospective study that aims to assess the impact of the introduction of an alternative conditioning regimen in stem celltransplants with allogeneic fully matched related donors, in patients with Chronic Myeloid Leukemia in Chronic Phase. From August 1996 to July 2008 we included 158 patients, tested during two different periods: the first period includes patients transplanted before 2004, when 72 (45%) of them were treated with the combination of Busulfan and Cyclophosphamide (BUCY). These data demonstrated that the outcome was better among patients below the age of 30 years. The second period comprised all patients transplanted after 2004. In this second period the choice of the conditioning regimen was based on recipient age, clinical condition and the individual history of comorbidities . With a total of 86 patients transplanted by the end of the analysis, 44 (28%) of them received the BUCY combination and 42 (27%) patients were allocated to the protocol with Busulfan and Fludarabine (FLUBU). For the group transplanted before 2004 a strong influence of recipient age (above or below 30 years old) on Overall Survival (**p = 0.005**), Disease-free Survival (**p = 0.001**) and Mortality Related to Transplantation (**p = 0.01**) could be demonstrated. Graft Versus Host Disease, at five years, was most frequently observed among patients receiving Peripheral blood Progenitor Cells (92% vs 49%) when compared with the use of Bone Marrow as a stem cell source, **p = 0.004**). After 2004 the two treatment groups were very heterogeneous in relation to their age structure, with older patients receiving FLUBU (45 (28 to 54) years vs 28 (16 to 51), **p < 0.0001**). Although we analyzed two distinct age groups , the results were comparable in terms of Overall Survival at 3 years (**p = 0.49**) in Disease-free Survival at 3

years (**p = 0.46**), Mortality Related to Transplantation, in one year (**p = 0.92**), occurrence of Relapse (**p = 0.42**) and the occurrence of Acute Graft Versus Host Disease, till day 100 (**p = 0, 38**). Chronic Graft Versus Host Disease was more frequently observed among recipients over the age of 30 years (30% vs 7%) when compared with recipients younger than 30 years old, **p = 0.016**). Also when female donors were used there were a significant increase in chronic GVHD when compared with male donors (**p = 0.004**).

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Bone Marrow Transplantation, Conditioning, Busulfan, Fludarabine, BUCY, FLUBU.

O Hospital Amaral Carvalho de Jaú (HAC) é uma entidade assistencial de referência em tratamentos oncológicos para o interior do Estado de São Paulo e para vários Estados brasileiros. O Hemonúcleo Regional de Jaú, assim como o HAC, é um órgão da Fundação Amaral Carvalho que tem como missão dar suporte à política de saúde na área de sangue para Jaú e região. O Serviço de Transplante de Medula Óssea de Jaú é parte integrante do Hemonúcleo, fruto de um programa de cooperação entre o Hemocentro de Botucatu, a Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista de Botucatu e a Fundação Amaral Carvalho. A unidade de internação de transplante de células progenitoras hematopoiéticas (TCPH) possui 14 leitos, a enfermaria de pediatria possui 26 leitos e a enfermaria de hematologia possui 21 leitos. O ambulatório de transplantes oferece 8 leitos para atendimento dos pacientes em regime de hospital-dia, atendendo cerca de 40 consultas diárias dos receptores em seguimento pós-TCPH.

Iniciando suas atividades em agosto de 1996, o centro realizou 677 transplantes alogênicos, para diversas hemopatias, até o final do período deste estudo. Dos procedimentos, 593 foram para pacientes que dispunham de doadores aparentados, 84 para indivíduos que utilizaram células progenitoras obtidas de doadores não aparentados, sendo 309 doadores de medula óssea, 326 Células Progenitoras Periféricas (CPP), 5 utilizaram CPP conjuntamente com Medula Óssea e 37 realizaram transplantes com Células progenitoras do Sangue de Cordão Umbilical e Placentário.

Em uma unidade de transplantes com forte vocação assistencial, algumas decisões são tomadas de forma individualizada para que se possa

viabilizar o tratamento de doentes com particularidades clínicas que impliquem maior risco de toxicidade.

Pacientes com idade mais avançada e portadores de algumas comorbidades motivaram a busca de protocolo de condicionamento alternativo à combinação Busulfano e Ciclofosfamida (BUCY), amplamente utilizada em todo o mundo. A substituição da Ciclofosfamida pela Fludarabina, compondo o regime Fludarabina e Busulfano (FLUBU), foi indicada, no final do ano de 2003, para um paciente diabético e que não tinha outra opção terapêutica que não o transplante. Como a toxicidade observada foi aceitável e as análises dos transplantes até então realizados mostravam resultados significativamente melhores para os pacientes com menos de 30 anos, o regime passou a ser utilizado, preferentemente, para os pacientes acima de 30 anos, para os que haviam sido extensivamente tratados e também portadores de comorbidades.

As decisões, sempre individualizadas, acabaram por determinar um grupo de pacientes portadores de patologias de linhagem mielóide, submetidos ao regime de toxicidade reduzida FLUBU, que são objeto de avaliação no presente estudo. Para que o grupo estudado fosse mais homogêneo, foi restringida a inclusão apenas a portadores de Leucemia Mielóide Crônica (LMC), em primeira Fase Crônica (FC), submetidos a transplante alogênico aparentado, utilizando doadores totalmente compatíveis

Revisão da Literatura

2.1. Transplante de medula: histórico e considerações relevantes

Para se consolidar como importante alternativa terapêutica em diversas patologias e até como única possibilidade de abordagem curativa para algumas delas, o TCPH vem enfrentando situações desafiadoras ao longo de sua história. Depois de uma fase inicial caracterizada pela insistência das primeiras tentativas, cujos dramas, com feições cinematográficas, eram uma seqüência de pequenos sucessos seguidos de fracassos que pareciam intransponíveis, muito se conseguiu evoluir.¹⁻⁴

Contribuindo decisivamente para o entendimento de algumas etapas e eventos relacionados aos transplantes de órgãos entre humanos, o transplante de medula avançou muito quando se estabeleceram os primeiros conceitos da histocompatibilidade e do sistema envolvendo os antígenos leucocitários humanos (HLA)^{5,6}. Num segundo momento, com o advento da Ciclosporina e o reconhecimento de suas funções na imunossupressão, novo salto de qualidade para os transplantes foi observado.⁷

Antibióticos mais potentes, melhor suporte transfusional, nutrição parenteral mais segura, melhores cuidados intensivos, novas drogas vasoativas, maior entendimento das profilaxias necessárias, diagnóstico mais preciso das infecções, detecção precoce de vírus (Citomegalovírus e Epstein Baar vírus, por exemplo), são conquistas que permitiram a diminuição da Mortalidade não Relacionada à Recaída (MNRR). Algumas medidas e cuidados gerais são amplamente aceitos e utilizados durante o período de

condicionamento: o uso de medicações anticonvulsivantes, anti-eméticos, hidratação vigorosa, proteção para o trato urinário quando do uso da Ciclofosfamida(CY) para evitar cistite hemorrágica, profilaxias para infecções (Anti-helmínticos, anti-virais, antifúngicos), profilaxia de doença péptica, vigilância rigorosa de função hepática, cardíaca, pulmonar e renal entre outras.⁸⁻¹⁰

2.2. Fatores que interferem nos resultados dos Transplantes

2.2.1. A escolha do regime de condicionamento

Para promover a mieloablação, erradicar a doença de base e também induzir imunossupressão são necessários regimes preparatórios, chamados regimes de condicionamento, que habitualmente utilizam altas doses de quimioterapia, associadas, ou não, à irradiação corpórea total (ICT). A destruição medular, no sentido de se “criar espaço” para implantação da nova medula é controversa. Não há confirmação experimental da necessidade da criação do espaço e, nesse sentido, a reconstituição da medula pode ser mais rápida quando são utilizados condicionamentos menos agressivos (não-mieloablativos) quando comparada com aqueles plenamente ablativos. A ICT tem sido utilizada desde o início dos transplantes pela sua capacidade de mieloablação e por seus efeitos imunossupressores. A toxicidade pode ser diminuída com o uso de doses fracionadas.^{11,12} A combinação da ICT fracionada com a CY vem sendo utilizada desde os anos 80 como condicionamento padrão para diversas patologias. O aumento das doses de

irradiação pode diminuir as taxas de recidiva, mas aumenta os índices de MNRR.^{13,14} Por ser um procedimento tóxico, nem sempre disponível e às vezes contra-indicado, foram realizados estudos em busca de regimes que não contenham a radioterapia. Um grande número de drogas foi, e ainda é, utilizado em muitas estratégias de condicionamento, entre os quais, regimes que utilizam drogas com efeito antitumoral específico, como os anti-leucêmicos Ara-C, Etoposide, e outros. O uso desse tipo de drogas não mostrou vantagens na sobrevida de longo prazo, quando comparados à combinação da ICT com Ciclofosfamida ou Busulfano com a Ciclofosfamida.

Nos anos 90, com o objetivo de diminuir a MNRR, melhorar a qualidade de vida e até ofertar a alternativa do transplante para indivíduos mais velhos ou portadores de comorbidades até então limitantes, iniciou-se a experimentação de regimes “não-mieloablativos”.¹⁵ Chamados Regimes de Intensidade Reduzida (RIC) ou mini-transplantes, tais estratégias privilegiam abordagens mais imunossupressivas, menos mielotóxicas e capazes de evitar a rejeição, manter hematopoiese doador-derivada e ainda promover o efeito enxerto contra leucemia. A preservação de células dendríticas, habitualmente destruídas nos transplantes mieloablativos, parece ser relevante para os resultados nos procedimentos de intensidade reduzida. Os resultados atuais mostram a utilidade dessa modalidade para diversas patologias^{16,17}. Sua utilização se consagrou devido ao melhor entendimento dos eventos envolvidos na doença enxerto contra o hospedeiro (DECH), ao reconhecimento dos efeitos do enxerto contra a leucemia/tumor e ao papel da infusão de linfócitos do doador. Os estudos da cinética da enxertia podem orientar as decisões a cada

momento de análise do transplante, incluindo a infusão de linfócitos utilizada como parte de medidas de tratamento de recidivas, ou como parte da estratégia terapêutica, com a intenção de propiciar maior controle da doença.

Diante do grande número de combinações de drogas, da possibilidade do seu uso com diferentes doses de radioterapia, entre outras estratégias, há uma busca de uniformização da linguagem para definir os tipos de regime de condicionamento. Em modelo proposto por especialistas ligados a grandes centros e registros de dados em TCPH, os condicionamentos poderiam ser chamados de **Mieloablativos**, quando a toxicidade implicar em citopenias irreversíveis e dependentes do suporte de células tronco para a recuperação da hematopoiese, ou **Não-Mieloablativos**, quando as citopenias são menos importantes e a medula óssea pode se recuperar independentemente da infusão de células tronco. Os regimes de **Intensidade Reduzida** seriam aqueles intermediários e não classificados nos anteriores.¹⁸

2.2.2. A escolha do doador

A escolha do doador familiar repercute nos resultados e impõe a necessidade de se considerar a idade, sexo, número de filhos, peso, antecedentes mórbidos, hábitos, etc. Quando utilizamos doadores não aparentados acrescentamos mais dificuldades e riscos relacionados à DECH, falha de enxertia e quadros infecciosos decorrentes de tratamentos e regimes imunossupressores mais intensivos.¹⁹⁻²¹ Mesmo diante dessas dificuldades, para pacientes que não tenham um doador familiar HLA idêntico, o TCPH entre

doadores não aparentados, sangue de cordão umbilical ou familiar haploidêntico devem ser considerados por representarem uma alternativa de cura. O uso de doadores não familiares cresce rapidamente nos últimos anos, e seus resultados, em algumas séries, estão se aproximando daqueles obtidos entre irmãos idênticos²² O número de doadores cadastrados nos registros de todo o mundo vem crescendo rapidamente e em 2007 já somavam mais de 11 milhões.²³

2.2.3. A fonte de células progenitoras

A fonte de células progenitoras hematopoiéticas, (CPH), utilizada poderá influenciar no tempo para recuperação hematológica, no tempo das internações, na ocorrência da DECH e até na MNRR.^{24,25}

As CPH obtidas por punção e aspiração da medula óssea, constituem a fonte de células padrão em transplantes alogênicos. Trata-se de um procedimento realizado em regime de internação em que o doador se submete ao procedimento sob anestesia. O requerimento de um número adequado de células pode representar dificuldades quando houver disparidade de peso, com doador menor que o receptor, uma vez que o volume de coleta é relacionado ao peso do receptor. Nas incompatibilidades ABO-Rh, entre doador e receptor, poderá haver necessidade de manipulação do produto coletado, para retirada de plasma ou hemácias, com conseqüentes perdas de células mononucleares, implicando em coleta de maiores volumes. A analgesia trans e pós-operatória

tem diminuído o desconforto para os doadores e os registros mostram que o procedimento é seguro, com raríssimas ocorrências de fatalidades.²⁶

As células progenitoras podem, alternativamente, ser obtidas, após mobilização para o sangue periférico, por meio de equipamentos que realizam cito-aféreses. As células progenitoras podem ser mobilizadas para o sangue periférico, por meio do uso de fator de estimulação de colônias granulocíticas (G-CSF), que promovem proliferação de neutrófilos e aumento de proteases, e com isso dificultam o ancoramento das CPH junto ao estroma medular. Há ainda outros mecanismos, protease-independentes envolvidos. O G-CSF pode ser utilizado após quimioterapia e, com isso, possibilitar maior mobilização das Células Progenitoras Hematopoiéticas (CPP).²⁷⁻³¹ As CPP promovem uma recuperação hematológica pós-transplante mais rápida, resultando em menor período de internação, mas implicam em maior incidência e, possivelmente, maior gravidade da DECH Crônica.^{32,33}

A utilização do sangue do cordão umbilical como fonte alternativa de células progenitoras tem se mostrado, desde os anos 80, como uma importante possibilidade para pacientes sem doadores histocompatíveis na família. Os transplantes podem ser realizados mesmo diante de uma ou duas incompatibilidades.^{34,35} O sangue de cordão umbilical e placentário é rico em células progenitoras mas apresenta uma limitação relacionada ao seu pequeno volume. Para pacientes adultos ou crianças de maior peso estão sendo utilizadas estratégias que possibilitem a enxertia. A mais factível e promissora é o uso de duas diferentes unidades com compatibilidade ao menos parcial com o doador e entre si.³⁶ O menor requerimento de compatibilidade HLA, a rápida

disponibilidade e o baixo potencial de transmissão de doenças infecciosas são algumas das vantagens do sangue de cordão umbilical e placentário. No caso de necessidade de infusão de linfócitos do doador como salvamento em recidivas, ou como parte da estratégia terapêutica,³⁷⁻³⁹ não podemos, obviamente, contar com essa possibilidade.⁴⁰

O **Quadro 1** sumariza aspectos relevantes na comparação entre as fontes de células mais utilizadas.

Quadro 1 – As diferentes Fontes de células.

Medula Óssea	CPP¹	Cordão Umbilical
Coleta em Centro Cirúrgico	Coleta ambulatorial	Menor requerimento de compatibilidade HLA
Necessidade de Anestesia	Menor tempo para recuperação da hematopoiese	Menores índices de contaminação por vírus
Dor relacionada ao procedimento	Uso de fatores de crescimento	Pequeno volume para Estocagem
Necessidade de Internação	Maior incidência de DECH ² crônica	Sistemas de estocagem altamente eficazes
Maior período para “pega”	Maior incidência de DECH aguda(?)	Menor Incidência de DECH
Menor Incidência de DECH crônica	Maior morbidade tardia(?)	Pequeno número de células
		Maior tempo para recuperação da Hematopoiese
		Maior tempo para recuperação Imune
		Indisponibilidade do uso de linfócitos do doador

1: CPP = Células Progenitoras Periféricas 2: DECH = Doença Enxerto Versus Hospedeiro

2.2.4. As comorbidades

As comorbidades também têm papel relevante nos resultados e podem ser limitantes, ou até proibitivas, para a indicação do transplante. Sob essa ótica devemos relevar as cardiopatias, nefropatias, alterações pulmonares, infecções pregressas, infecções ativas, hepatites, etc. Embora utilizados em muitos centros, os indicadores sistematizados de comorbidades, como o Charlson Comorbidity Index (**Anexo A**), nunca foram estudados em profundidade, apesar da possibilidade de serem úteis na predição de resultados e até na alocação de pacientes em tratamentos que incluam transplantes.⁴¹⁻⁴³

Sorror e colaboradores estudaram as implicações das comorbidades em um grande estudo retrospectivo e puderam observar dados especificamente relacionados aos transplantes de medula óssea. Outro estudo, envolvendo doentes de duas grandes instituições, foi realizado com a finalidade de validar as observações iniciais e concluiu valorizando a utilidade de indicadores de risco e até indicando o uso para alocação mais uniforme de pacientes em estudos clínicos, **Quadro 2**.⁴⁴⁻⁴⁶

Quadro 2 - Comorbidades em Transplante de Medula Óssea, Sorrow⁴⁴.

Comorbidades	“Escore”
Arritmias	1
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Doença Inflamatória Intestinal	1
Diabetes	1
Doenças Cerebrovasculares	1
Distúrbios Psiquiátricos	1
Doença Hepática Leve	1
Obesidade	1
Infecção	1
Doenças Reumáticas	2
Úlcera Péptica	2
Doença Renal (moderada ou Grave)	2
Doenças Pulmonares “Moderadas”	2
Malignidades Prévias	3
Valvulopatias Cardíacas	3
Doenças Pulmonares Severas	3
Doença Hepática Moderada ou Severa	3

2.2.5. A idade

A maior toxicidade dos regimes de condicionamento nos mais velhos está, possivelmente, relacionada a retardos no metabolismo de drogas utilizadas no condicionamento, maior incidência e gravidade da doença enxerto contra o hospedeiro e outras complicações médicas e disfunções orgânicas mais frequentes com o avanço da idade. Vários estudos mostram a idade como importante fator prognóstico em TCPH.^{47,48}

Em estudo envolvendo pacientes com LMC, a tolerância ao condicionamento se mostrou adequada em pacientes até 65 anos. A sobrevida global (SG), no entanto, foi muito inferior para essa faixa etária quando comparada aos pacientes com idade abaixo dos 40 anos. Possivelmente os resultados foram consequência de maior ocorrência de DECH e também de recidivas. Em fases avançadas da doença os resultados também são fortemente influenciados pela idade. O uso de ICT parece influenciar negativamente e há relação direta entre a dose de radioterapia e o aparecimento da DECH.⁴⁹⁻⁵¹

Em outras neoplasias hematológicas os resultados também são piores em faixas etárias acima dos 45-50 anos.⁵²

O uso de CPP contribui para reduzir a mortalidade precoce e melhorar a tolerância dos mais velhos ao regime de condicionamento. O desenvolvimento de regimes de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) foi uma grande contribuição no sentido de possibilitar o uso de transplante de medula alogênico aos pacientes com idade mais avançada.⁵³

2.3 TCPH na LMC

Nas séries históricas podemos observar o importante papel do transplante como abordagem curativa da LMC. Também há de se considerar a fundamental contribuição dos estudos envolvendo portadores de LMC no

desenvolvimento dos transplantes. Diferentemente da maioria dos candidatos a transplante, os portadores de LMC, em FC, eram levados ao tratamento em condições clínicas mais favoráveis, pois os tratamentos prévios, em geral, eram pouco agressivos e menos causadores de debilidades orgânicas que poderiam contribuir para piores resultados nos transplantes. O padrão básico do tratamento com finalidade curativa era o transplante alogênico em que se utilizava como condicionamento Busulfano e Ciclofosfamida ou Ciclofosfamida associado a ICT.

Dados acumulados e avaliações criteriosas dos resultados de muitos estudos trouxeram densas informações sobre fatores que podem influenciar e até definir indicações de transplante em diferentes patologias.⁵⁴ Fatores de risco definidos pela análise de grandes grupos ou registros, como o escore de risco de Gratwohl para o transplante de LMC do European Group for Blood and Marrow transplantation (EBMT),^{55,56} acabaram por servir de ferramentas para decisões. O **Quadro 3** mostra os critérios de pontuação definidos pelo EBMT.

Quadro 3 – Indicadores de Risco para o transplante, segundo o European Group for Blood and Marrow transplantation.

Tipo de doador	Aparentado	0
	Não aparentado	1
Idade	Até 20 anos	0
	De 20 aos 40 anos	1
	40 anos ou mais	2
Estágio da Doença	Fase Crônica	0
	Fase acelerada	1
	Crise Blástica	2
Sexo do Doador	Doador feminino e receptor masculino	1
	Outras combinações	0
Tempo decorrido entre o diagnóstico e Transplante	Até um ano	0
	Um ano ou mais	1

De maneira semelhante, o EBMT revisou as condições relacionadas aos riscos dos transplantes para as outras doenças hematológicas.⁵⁷ Na LMC, antes do advento e da rápida consolidação dos medicamentos Inibidores Tirosina-quinases (ITK), as decisões podiam ser tomadas combinando os fatores de risco para o transplante, acima citados, com fatores de risco para a doença, como o índice de Sokal.⁵⁸

Com taxas de controle e cura bastante satisfatórias, tudo parecia bem estabelecido quando os dados relativos ao uso do inibidor tirosina-quinase, Mesilato de Imatinib, revelavam a possibilidade de mudanças históricas^{59,60}. Um grande estudo randomizado internacional demonstrou grande vantagem deste em relação ao uso da combinação do Interferon com a citarabina, até então o melhor meio de controle da doença.⁶¹ O forte impacto da droga no controle da LMC, somado à capacidade de monitorização da doença com controle citogenético e molecular quantitativo, possibilitaram radical modificação nas indicações do transplante para LMC em FC. Para os doentes brasileiros, o fornecimento público da droga era controlado por regulamentações que previam o uso do medicamento, em segunda linha, após falha ou intolerância aos tratamentos com Hidroxiuréia e α -Interferon. Posteriormente, as orientações ministeriais passaram a indicar o medicamento em primeira linha, até que o transplante pudesse ser viabilizado. Como a disponibilidade do medicamento não está garantida em várias regiões do Brasil, ainda temos um número significativo de brasileiros sendo encaminhados para transplante.

Na falha, toxicidade ou intolerância ao Imatinib, os pacientes, mais recentemente, têm a possibilidade de se beneficiarem de novos inibidores de tirosina-quinases.^{62,63} Como os resultados do transplante ainda são bastante satisfatórios para os pacientes que, mesmo falhando ao tratamento medicamentoso, permanecem em fase crônica, cresce o entendimento de que, sob rigorosa vigilância, pode-se decidir pelo transplante ou por controle com novas drogas. As recomendações da European Leukemia Net, 2009, são pelo tratamento inicial com Imatinib, em doses de 400mg por dia, que deverá ser mantido indefinidamente nos bons respondedores. Diante de resposta “sub-ótima” as opções são no sentido de se manter o Imatinib nas mesmas doses ou doses mais altas e também poderão ser encaminhados para o uso de ITK de segunda geração. Na falha do Imatinib as drogas de segunda geração estão indicadas e deverão se seguir de transplante alogênico nos casos de falha e, possivelmente nos casos de resposta “sub-ótima”, a depender das condições de risco envolvidas no transplante.⁶⁴

2.3.1. O regime BUCY

Nos anos 80 a combinação do Busulfano com a Ciclofosfamida mostrou-se eficaz para o transplante de portadores de leucemia mielóide aguda. Ajustes nas doses, inicialmente propostas, da ciclofosfamida foram necessários para diminuir toxicidade.^{65,66}

Incorporada como regime de escolha em centros de transplantes de todo o mundo, a combinação, que passou a ser conhecida como BUCY ou BUCY₂,

firmou-se como uma alternativa eficaz e com resultados similares aos previamente obtidos com as estratégias que envolviam radioterapia.⁶⁷

O Busulfano, no regime BUCY, é habitualmente utilizado em 4 doses diárias, por 4 dias consecutivos e, na seqüência, os pacientes recebem por dois dias consecutivos altas doses intravenosas de Ciclofosfamida. Antes da infusão das células progenitoras hematopoiéticas, são respeitadas 48 a 72 horas, para assegurar que os citotóxicos utilizados já não estejam em circulação. A programação da rotina do protocolo, para orientação e uso pela equipe médica, está demonstrada no **Anexo B**.

2.3.2. Os níveis séricos do Busulfano

A administração oral do Busulfano está associada a grandes diferenças de absorção, seja para o próprio indivíduo, ou quando analisamos grupo de pacientes em uso da medicação.⁶⁸ Baixos níveis séricos de Busulfano estão associados a maiores taxas de falha de enxertia e recidiva, enquanto altos níveis podem ser associados a maiores índices de toxicidade.^{69,70} Para que possamos manter o paciente com níveis séricos adequados são necessárias as medições e ajustes individuais na dosagem do fármaco.⁷¹ Radich e colaboradores demonstraram que, para manter o nível sérico de Busulfano em torno de 900 ng/ml, tido como ideal, foram necessárias modificações nas doses oferecidas do medicamento em 58% dos pacientes, sendo que em 16% houve aumento da dose.^{72,73} Uma dose teste, precedendo o início do condicionamento pode ser uma maneira de se estabelecer dados

farmacocinéticos⁷⁴ e auxiliar nos ajustes individuais. No Brasil não há disponibilidade de laboratórios com capacidade de dosagem do Busulfano para a maioria dos centros envolvidos com TCPH.

As dificuldades logísticas e a falta de recursos para que centros brasileiros possam realizar os procedimentos de segurança citados, são motivos para busca de estratégias visando a minimizar a toxicidade do regime BUCY.

2.3.3. A hepatotoxicidade do BUCY

Muitos dos eventos tóxicos relacionados ao regime de condicionamento são conseqüências diretas das altas doses de quimioterapia ou da radioterapia e podem, ou não, ser observados em seus diferentes níveis de gravidade. A sobreposição de sinais e sintomas, em níveis inconstantes de gravidade, pode contribuir para as dificuldades de diagnóstico. Algumas situações são mais bem definidas e quase sempre envolvem as lesões ao endotélio vascular. Entre as síndromes melhor caracterizadas e com critérios diagnósticos mais definidos estão: Síndrome da Obstrução Sinusoidal (SOS), também chamada doença veno-oclusiva hepática (VOD), Síndrome do Extravasamento Capilar, Síndrome da "Pega", Hemorragia Alveolar Difusa, Micro-angiopatia Trombótica e a Síndrome da Pneumonia Idiopática. Com prováveis mecanismos fisiopatológicos comuns, essas graves intercorrências clínicas são decorrentes das lesões endoteliais mediadas pela ação de citocinas, como interleucinas, fator de necrose tumoral, interferons, e outras. A liberação do tromboxane e

outros fatores tissulares promovem condições para um estado local de hipercoagulabilidade, com conseqüente adesão plaquetária e leucocitária, cujo resultado final é a promoção de apoptose de células do tecido endotelial, levando à disfunção do órgão envolvido.⁷⁵⁻⁷⁷

A VOD é caracterizada pela ocorrência de icterícia, aumento de peso por retenção de líquidos e hepatomegalia. No quadro 4 encontram-se as duas classificações mais utilizadas com os critérios diagnósticos que definem a VOD..⁷⁸ Sua patogênese parece depender da ação de metabolitos das drogas utilizadas no condicionamento, isoladamente ou em combinação. O metabolismo hepático dessas drogas, pelo citocromo P-450, produz resíduos tóxicos que podem ser convertidos em produtos estáveis, não tóxicos, por meio do sistema glutathione-redutase e, assim, eliminados. Quando o sistema glutathione-redutase está com suas atividades diminuídas, não ocorre a eliminação das toxinas resultantes e temos a agressão ao tecido hepático. O intervalo de tempo decorrido entre a última dose do Busulfano e o início da infusão da Ciclofosfamida pode, também, determinar interferência significativa nos índices de toxicidade hepática. Menor toxicidade foi observada quando esse intervalo foi maior que 24 horas.⁷⁹

Quadro 4 – Critérios de diagnóstico para a VOD.

Critérios de Seattle	Critérios de Baltimore
2 de 3 evidências, ocorrendo nos primeiros 30 dias pós-transplante:	Hiperbilirubinemia e ao menos 2 de 3 achados
Bilirubinas > 2 mg/dL	Bilirubinas > 2 mg/dL
Hepatomegalia ou dor no quadrante superior direito do abdome	Hepatomegalia, em geral dolorosa
> 2% de ganho de peso devido ao acúmulo de líquidos	> 5% de ganho de peso. Ascite
Ascite	

Algumas doenças pré-existentes, a radioterapia e drogas utilizadas em transplante de medula, são capazes de reduzir significativamente a atividade do sistema enzimático, entre elas o Busulfano.

Isoladamente a Ciclofosfamida não parece ser capaz de produzir as lesões que podem ocorrer quando do uso em combinação com a radioterapia. Também a radioterapia, como tratamento único, não costuma causar danos hepáticos, nas doses de 12 a 15 Gy. Além da depleção enzimática do sistema glutation, são considerados possíveis mecanismos, o somatório das lesões endoteliais diretas da radioterapia com aqueles danos causados pelos metabólitos da droga.^{80,81}

A incidência da VOD, em numerosas publicações e nos dados dos registros, é muito variável (3 a 50%). Entre os fatores que podem explicar as disparidades nas publicações, estão a sobreposição de sinais e sintomas

decorrentes de outras toxicidades do condicionamento e também de eventos infecciosos.

A mortalidade relacionada a VOD varia de 10 a 20%, mas entre os casos graves pode ser de 75 a 95%. Os fatores de risco podem estar relacionados ao tipo de transplante, em que a incidência é maior entre os alogênicos aparentados e não aparentados, quando comparados aos autólogos. Isoladamente a CY representa menor risco quando comparada com seu uso em combinação com outros fármacos. Doses maiores de radioterapia são mais propensas a aumentar a incidência de VOD. Elevações dos níveis basais das enzimas hepáticas também influenciam de forma negativa. Esses e outros fatores são consideravelmente agravados em indivíduos mais idosos.⁸²

O European Group for Blood and Marrow Transplantation recomenda que o transplante seja postergado, sempre que possível, na existência de hepatite. Devem, ainda, ser evitadas drogas hepatotóxicas e priorizar-se o uso do Busulfano injetável. O fracionamento da radioterapia corpórea total e o uso de regimes de condicionamento de intensidade reduzida são, igualmente, sugeridos.

2.3.4. Estratégias para diminuir toxicidade do BUCY

Mesmo com os ajustes de dose, inicialmente propostos por Ttschka e colaboradores,⁶³ a ocorrência, ainda alta, de eventos adversos agudos, relacionada com altos níveis plasmáticos do Busulfano e sua combinação com

metabolitos da ciclofosfamida, motivaram propostas de novas abordagens para um regime de condicionamento amplamente utilizado em todo o mundo.

São atualmente propostas alternativas para diminuir a toxicidade do regime BUCY, tais como:

a) **Monitorar os níveis séricos do Busulfano.** Seja qual for a via de utilização da droga é desejável que se mantenham os níveis em janela terapêutica adequada para evitar as grandes toxicidades (níveis excessivamente altos) ou níveis baixos que podem contribuir para maiores taxas de recidiva e de falha de enxertia.

b) **Respeitar o intervalo entre a infusão das drogas.** O tempo decorrido entre a última dose de Busulfano e a primeira dose da Ciclofosfamida pode influenciar na toxicidade hepática de forma significativa se menor que 24 horas.⁸³

c) **Invertendo a ordem de infusão das drogas.** A inversão da ordem já se mostrou igualmente capaz de promover a enxertia, com menor toxicidade, quando comparada, experimentalmente, com o modo habitual.^{84,85} Na prática clínica, a concreta indisponibilidade de Busulfano injetável transforma a prescrição da Ciclofosfamida antes do Busulfano numa estratégia praticamente inviável devido à hiperemese induzida pela Ciclofosfamida e a necessidade do uso do Busulfano, também nauseante, pela via oral. É preciso lembrar que a posologia do Busulfano é muito pouco confortável, pois dezenas de comprimidos são tomados a cada 6 horas, por quatro dias.

d) **Busulfano injetável.** A formulação injetável é capaz de garantir níveis séricos mais previsíveis e está associada à menor ocorrência de hepatotoxicidade se comparada ao uso do medicamento pela via oral.⁸⁶⁻⁹¹ O medicamento injetável é menos freqüentemente relacionado com a VOD. O uso dos níveis séricos, visando a concentrações nos padrões estabelecidos para a chamada área abaixo da curva (AUC), pode contribuir para minorar os eventos adversos. Essa apresentação do fármaco, embora desejável, é de alto custo e está sendo utilizada, em pequena escala, apenas em alguns centros que praticam a medicina privada no Brasil.

e) **Substituição da Ciclofosfamida.** A substituição da Ciclofosfamida é uma alternativa que deve ser considerada para evitar os possíveis efeitos tóxicos somatórios. A combinação do Busulfano com o Melfalano pode ser feita, com ou sem a adição de globulina anti-timocítica.⁹²⁻⁹⁴

Outra associação pode ser feita com outro agente alquilante, a Thiotepa, utilizada em transplantes para neoplasias do sistema nervoso central (SNC) ou para linfomas que o acometem o SNC.⁹⁵⁻⁹⁷

A Fludarabina vem sendo proposta como uma alternativa que garante a mieloablação e pode diminuir significativamente a toxicidade do condicionamento.⁹⁸

2.4. Fludarabina e Busulfano

A combinação FLUBU, em doses mieloablativas, tem sido utilizada em regimes que envolvem o Busulfano em sua formulação injetável e também oral, em geral com monitorização dos seus níveis séricos. Os estudos iniciais, nos quais a combinação foi utilizada em transplantes para Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia, foram confirmados por outras publicações e mostram baixos índices de Mortalidade não Relacionada a Recaída, menor toxicidade hepática, sem perdas nas taxas de enxertia.⁹⁹⁻¹⁰¹ Publicação de 2004, de Lima e colaboradores, mostra que, com o uso do regime FLUBU, a mortalidade por toxicidade relacionada ao condicionamento foi de 3%¹⁰². A adição da globulina anti-timocítica também tem sido explorada em estudos envolvendo doadores aparentados e não aparentados^{103,104}. Os estudos são, em sua maioria, compostos por programas de tratamento onde a fonte de CPH é medula óssea ou CPP.

Um estudo em que propunha a utilização do regime em transplante para adultos, utilizando como fonte de células tronco duas unidades de sangue de cordão umbilical, foi encerrado prematuramente, pois a enxertia foi documentada em apenas 2 transplantes em um grupo de 10 pacientes.¹⁰⁵

Especula-se sobre como seria o comportamento da DECH quando se utiliza a Fludarabina em lugar da Ciclofosfamida. Como as informações acumuladas sobre o uso do regime FLUBU são de períodos mais recentes, questiona-se a possibilidade de diferenças na incidência da doença quando do uso do regime. Na sessão de pôsteres do congresso da American Society for

Blood and Marrow Transplantation (ASBMT), 2009, Saliba e colaboradores mostraram maior ocorrência da DECH relacionada ao uso de FLUBU.

Há, portanto, dados para considerar a mudança como vantajosa, por manter a possibilidade de controle da doença, com menor toxicidade, em transplantes utilizando CPP ou medula óssea.

Apesar de promover mieloablação, por apresentar menor potencial de toxicidade aguda, a combinação FLUBU pode ser comparada aos regimes de menor toxicidade¹⁰⁶.

Um modelo de programação da rotina do protocolo FLUBU, para orientação e uso pela equipe médica, está demonstrada no **Anexo C**.

Os objetivos do presente trabalho foram:

1. avaliar o impacto da introdução da combinação Busulfano e Fludarabina como regime alternativo à combinação Busulfano e Ciclofosfamida na **Sobrevida Global** dos pacientes transplantados para LMC em primeira Fase Crônica, utilizando doadores aparentados;
 2. Avaliar a **Mortalidade não relacionada a recaída** relacionada ao regime de **condicionamento utilizado**;
 3. Avaliar a **Sobrevida Global**, em relação a **idade** dos pacientes;
 4. Avaliar a **Sobrevida Global**, em relação ao **tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante**;
 5. A **Sobrevida Global**, em relação ao **sexo do doador**.
 6. Comparar os achados relacionados com a **toxicidade** (critérios estabelecidos pela Organização Mundial da Saúde) relacionada com os regimes de condicionamento utilizados.
-

4.1. Casuística

Foram avaliados os pacientes portadores de LMC em primeira FC, de ambos os sexos, com idade acima de 16 anos, submetidos a transplante alogênico mieloablativo, aparentado, sem incompatibilidades no sistema HLA. Os dados analisados referem-se aos transplantes realizados entre agosto de 1996 a junho de 2008. Com base nos dados do EBMT, (**Quadro 3**) serão considerados como indicadores de risco:

- I. **Tempo** decorrido entre o diagnóstico e o transplante;
- II. **Idade do receptor**;
- III. **Sexo** do doador.

O Tipo de doador (aparentado ou não aparentado) e Estágio da Doença (FC, FA ou CB) não serão objeto de análise comparativa pois a coorte em questão está limitada aos transplantes em primeira FC e em indivíduos com doadores aparentados idênticos.

A seleção dos pacientes, direcionada de forma individualizada e considerando aspectos bem documentados relativos ao paciente, seus antecedentes e características de sua doença, também foi permeada por impressões pessoais do médico em relação a cada doente. A busca por melhores resultados em pacientes mais velhos foi o mote para inclusão do protocolo terapêutico em questão e traz consigo as possibilidades de vieses dos estudos não randomizados.

Estudamos todos os transplantes mieloablativos em que os pacientes tenham recebido BUCY ou FLUBU. Como os transplantes realizados com a combinação FLUBU passaram a ser realizados em janeiro de 2004, estabelecemos uma data de corte para análise isolada dos casos transplantados até essa data, que utilizaram o regime BUCY. Após esse primeiro período avaliaremos os transplantes realizados até julho de 2008, em dois grupos distintos: o primeiro, cujo regime de condicionamento foi BUCY e o segundo em que o condicionamento utilizado foi FLUBU, conforme demonstrado no **Quadro 5**.

Quadro 5 - Períodos e regimes de tratamentos.

4.2. Análise Estatística

Os dados foram analisados em dezembro de 2008. A função de incidência cumulativa, usando o óbito como evento competitivo, foi usada para estimar a enxertia neutrofílica e plaquetária, a MNRR, a DECH (aguda e crônica) e a recaída. O método de Kaplan-Meier foi usado para estimar a SG e a SLD. Para variáveis contínuas, a mediana foi usada com ponto de corte. Para

avaliar os fatores prognósticos, usando a função de incidência cumulativa, a análise univariada foi realizada pelo teste de Gray¹⁰⁷ e a análise multivariada pelo modelo de regressão proporcional de subdistribuição de risco de Fine e Gray^{108,109}. Para a Sobrevida Global e a Sobrevida Livre de Doença, o teste de log-rank e o modelo proporcional de risco de Cox foram usados para a análise univariada e multivariada, respectivamente. Cada fator de risco potencial foi testado independentemente. Todos os fatores que atingiram valores de $P \leq 0.05$ na análise univariada foram incluídos no modelo multivariado. Apenas fatores com valor de $P \leq 0.05$ foram mantidos no modelo final. As análises estatísticas foram realizadas com os programas SPSS (Inc., Chicago) e S-Plus (MathSoft).

5.1 Resultados Globais (1996 a 2008).

Dos 164 pacientes fase crônica, foram excluídos da análise os pacientes com idade menor que 16 anos, os que realizaram transplantes utilizando condicionamentos não mieloablativos, os transplantados com doadores não aparentados e os que apresentavam alguma incompatibilidade no sistema HLA.

Dessa forma, foram analisados 158 pacientes com LMC, cujos dados demográficos estão descritos na **Tabela 1**. Os pacientes eram provenientes de todas as regiões brasileiras. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste foram, conjuntamente, responsáveis por 95(60%) encaminhamentos, a Sudeste recomendou 40(25%) e do Sul o serviço recebeu 23(15%) pacientes. A idade mediana foi de 34 anos (16-54), e os transplantes foram realizados em um período mediano de 11 meses após o diagnóstico. A principal fonte de células foi a medula óssea, utilizada em 105(66%) pacientes. Sendo as CPP utilizadas em 53(34%) pacientes.

A profilaxia da DECH mais utilizada foi a combinação da Ciclosporina com Metotrexato, em 132(83%) pacientes.

Com período mediano de 11(1,5 a 122) meses decorridos entre o diagnóstico e o transplante, essa coorte é composta por um grupo onde 60(38%) pacientes realizaram o transplante em período superior a um ano do diagnóstico. Para 98(62%) pacientes o tempo para se realizar o procedimento foi inferior a 12 meses.

Tabela 1 - Características dos Pacientes com LMC em Fase Crônica.

	N
Número de pacientes	158(100%)
Região geográfica de origem do paciente	
Norte, Nordeste, Centro-oeste	95 (60%)
Sudeste	40 (25%)
Sul	23 (15%)
Idade mediana (anos)	34 (16-54)
<20	12(7%)
20-40	91(58%)
>40	55(35%)
>30	96 (61%)
>40	55 (35%)
Sexo masculino	88 (56%)
Doador Feminino para Receptor Masculino	34 (22%)
Compatibilidade ABO entre paciente e doador	109 (69%)
Tempo entre diagnóstico e Transplante (meses)	11 (1,5-122)
Pacientes transplantados com mais de 1 ano de diagnóstico	60 (38%)
Profilaxia da Doença Enxerto Contra o Hospedeiro	
Metotrexato e Ciclosporina	132 (83%)
Metotrexato, Ciclosporina e Corticosteróide	20 (13%)
Outros	6 (4%)
Fonte de Células	
Células Progenitoras Periféricas	53 (34%)
Medula Óssea	105 (66%)
Número de Células Infundidas	
Total de Células Nucleadas¹	n=135 3,1 (1,1-14,2)
Células CD34+²	(n=59) 4,8 (0,6-12,3)
Pacientes portadores de comorbidades (Sorrer) ⁴⁴	12 (8%)
Tratamentos prévios	
Hidroxiuréia	130 (83%)
Interferon ±Ara-C	14 (9%)
Mesilato de Imatinib*	14 (10%)
Tempo mediano, meses, de seguimento (vivos)	51 (4-141)

¹ células nucleadasX10⁸ por kilo ² Células CD34+ por kilo

* O número de pacientes em análise após portaria ministerial Autorizando o uso do medicamento = 135

Nos registros em prontuários observamos 14 diferentes comorbidades, definidas por Sorrow e colaboradores⁴⁴, em 12(8%) pacientes e estão demonstradas na **Tabela 2**.

A terapia prévia com Hidroxiuréia foi utilizada por 130(83%) pacientes e 14(9%) usaram também α -interferon e/ou Citarabina. Considerando que 135 pacientes foram transplantados após a primeira portaria ministerial normatizando a dispensação do mesilato de Imatinib (outubro de 2001), verificamos que 14(10%) deles tiveram alguma forma de acesso ao medicamento.

Tabela 2 - Comorbidades (Sorrow⁴⁴), observadas entre portadores de LMC-FC, transplantados entre 1986 e 2008. N=158

Comorbidades	N(%)
Arritmias	-
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1(0,6)
Doença Inflamatória Intestinal	1(0,6)
Diabetes	5(3)
Doenças Cerebrovasculares	-
Distúrbios Psiquiátricos	1(0,6)
Doença Hepática Leve	2(1,2)
Obesidade	2(1,2)
Infecção	-
Doenças Reumáticas	1(0,6)
Úlcera Péptica	-
Doença Renal (moderada ou Grave)	-
Doenças Pulmonares "Moderadas"	1(0,6)
Malignidades Prévias	-
Valvulopatias Cardíacas	-
Doenças Pulmonares Severas	-
Doença Hepática Moderada ou Severa	-

A enxertia só não ocorreu em um paciente, **Tabela 3**, que foi a óbito por toxicidade relacionada ao condicionamento. O período mediano para enxertia de neutrófilos, contagem absoluta de neutrófilos superior a $500/\text{mm}^3$, foi de 17(10-31) dias. A contagem de plaquetas foi superior a $20.000/\text{mm}^3$, em período mediano de 16(8-35) dias e ocorreu em 157(99%) pacientes.

Tabela 3 - Dados de enxertia, portadores de LMC fase crônica. N=158

Eventos	n	%
Tempo para recuperação de Neutrófilos (dias)	17 (10-31)	
<i>Enxertia</i>	157	99
<i>Não houve enxertia (morte precoce relacionada ao transplante)</i>	1	
Tempo para recuperação de plaquetas (dias)	16(8-35)	
<i>Enxertia de Plaquetas</i>	157	99
<i>Não enxertia de plaquetas (morte precoce relacionada ao transplante)</i>	1	

A DECH aguda, graus II a IV, ocorreu em 37(23%) pacientes e os casos mais graves (graus III e IV) em 14(9%). A DECH cônica ocorreu em 62(39%), sendo que em 60(97%) pacientes a doença manifestou-se na forma extensa,

Tabela 4.

Tabela 4 - Ocorrência da DECH¹, portadores de LMC fase crônica. N=158

	n	%	
DECH aguda	48	30	
	Graus II-IV	37	23
	Graus III-IV	14	9
DECH Crônica	62	39	
	Limitada	2	1
	Extensa	60	38

¹ DECH= Doença Enxerto Contra o Hospedeiro

Observamos que a probabilidade de SG, em 5 anos foi 81% enquanto a SLD foi 67% conforme demonstrado nas **Figuras 1 e 2**. A mortalidade não relacionada à recaída, avaliada aos cinco anos de seguimento, foi de 15% (**Figura 3**). A incidência cumulativa de recidiva foi de 15%, a de DECH crônica foi de 39%, enquanto a incidência cumulativa de DECH aguda foi de 30%. Quando separamos os pacientes em faixas etárias de acordo com os parâmetros estabelecidos pelo EBMT (**Quadro 3**), não observamos diferenças entre os grupos, ($p=0,456$), **Figura 4**. Também não houve diferenças estatísticas, em relação à SG, quando o doador era do sexo

feminino, $p=0,934$, (Figura 5). Entre os pacientes transplantados em período inferior a um ano, foi observada uma probabilidade de SG em 5 anos de 84,3%, enquanto que quando o intervalo entre o diagnóstico e o transplante foi superior a um ano essa probabilidade foi de 75,6%, $p=0,224$, (Figura 6).

Figura 1 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5anos, portadores de LMC-FC. N=158

Figura 2 - Probabilidade de Sobrevida Livre de Doença, em 5anos, portadores de LMC em Fase Crônica. N=158

Figura 3 - Incidência Cumulativa de Mortalidade Relacionada ao Transplante, 5anos, entre portadores de LMC em Fase Crônica. N=158

Figura 4 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo a faixa etária: Até 20 anos (—), de 20 a 40 anos (- - -), 40 anos ou mais (.....), entre portadores de LMC em Fase Crônica.

Figura 5 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo o sexo do doador: Doador Feminino(—), Doador Masculino (- - -), entre portadores de LMC em Fase Crônica. N = 158

Figura 6 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo com o tempo para transplante: Menos de um ano(—), um ano ou mais(- - -), entre portadores de LMC em Fase Crônica. N=158

No que se refere à mortalidade, foram computadas 29 mortes, sendo 22(76%) delas relacionadas ao procedimento e 6(21%) por recidiva da doença.

A **Tabela 5** descreve as causas de morte.

Tabela 5 - Causas de óbitos. N=158

	Eventos	%
	29/158	18
Relacionada ao transplante	22/29	76
<i>Infecção</i>	11	
<i>Bacteriana</i>	9	
<i>Fúngica</i>	0	
<i>Viral</i>	2	
<i>Doença Enxerto Contra o Hospedeiro</i>	7	
<i>Falha de enxertia</i>	1	
<i>Perda do Enxerto</i>	1	
<i>Toxicidade</i>	2	
Recidiva	6/29	21
Não conhecida	1/29	3

5.2 Pacientes transplantados antes de 2004.

Antes de 2004 foram transplantados 72 pacientes, cujos dados estão demonstrados na **Tabela 6**. Nesse período, 40(56%) pacientes eram procedentes das regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste. A região Sudeste foi responsável pelo envio de 21(29%) e o Sul por 11(15%) pacientes. A idade mediana foi 32(17-54) anos, sendo que 15(26%) pacientes tinham idade acima

de 40 anos. Considerando as faixas etárias definidas pelo EBMT, temos um maior número de pacientes, 45(63%) na faixa de 20 até 40 anos. O período mediano de tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante foi superior a um ano para 23(32%) pacientes.

A principal fonte de CPH utilizada foi a medula óssea em 44(61%) pacientes e a profilaxia da DECH mais freqüentemente utilizada foi a combinação Ciclosporina e Metotrexato: 58(80%). Apenas 1(1%) paciente teve, mesmo que de forma precária, acesso ao mesilato de Imatinib. O tratamento prévio mais utilizado foi a Hidroxiuréia, em 62(86%) pacientes.

A SG observada foi de 79% (**Figura 7**). Ao separarmos os pacientes pelas faixas de idade definidas pelo EBMT observamos menor SG para aqueles com idade superior a 40 anos (**Figura 8**) sem, entretanto, significância estatística.

Tabela 6 - Características dos pacientes transplantados antes de 2004.

	N
Número de pacientes	72(100%)
Região geográfica de origem do paciente	
Norte, Nordeste, Centro-oeste	40 (56%)
Sudeste	21 (29%)
Sul	11 (15%)
Idade mediana (anos)	32 (17-54)
	<20 4(5%)
	20-40 45(63%)
	>40 23(32%)
	>30 39(54%)
	>40 23(32%)
Sexo masculino	31(43)
Doador Feminino para Receptor Masculino	11(16%)
Compatibilidade ABO entre paciente e doador	41(57%)
Tempo entre diagnóstico e Transplante (meses)	11 (2-122)
Pacientes transplantados com mais de 1 ano de diagnóstico	23(32%)
Profilaxia da Doença Enxerto Contra o Hospedeiro	
Metotrexato e Ciclosporina	58 (80%)
Metotrexato, Ciclosporina e Corticosteróide	12 (17%)
Outros	2(3%)
Fonte de Células	
Células Progenitoras Periféricas	28 (39%)
Medula Óssea	44 (61%)
Número de Células Infundidas	
Total de Células Nucleadas¹	2,8 (1,5-14,2)
n=135	
Células CD34+²	5,0 (0,7-12,3)
(n=59)	
Pacientes portadores de comorbidades (Sorrer) ⁴⁴	4 (5%)
Tratamentos prévios	
Hidroxiuréia	62 (86%)
Interferon ±Ara-C	9 (13%)
Mesilato de Imatinib*	1 (1%)
Tempo mediano, meses, de seguimento (vivos)	77 (63-146)
Tempo entre o Transplante e a morte (meses)	6 (1-49)

1: células nucleadasX10⁸ por kilo

2: Células CD34+ por kilo

Figura 7 – Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, portadores de LMC-FC, transplantados antes de 2004, condicionamento BUCY. N=72

Figura 8 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo a faixa etária: Até 20 anos (—), de 20 a 40 anos (- - -), 40 anos ou mais (.....), entre portadores de LMC em Fase Crônica, transplantados antes de 2004, condicionamento BUCY. N=72

Tabela 7 - Análise Univariada, portadores de LMC, transplantados antes de 2004, condicionamento BUCY. N=72

	N	SG ¹ 5 anos (%)	SLD ² 5anos (%)	MNRR ³ 2 anos (%)	DECHa ⁴ 100 dias (%)	DECHc ⁵ 5 anos (%)	Recidiva 5 anos (%)
Todos	72	79	68	17	22	60	11
Idade							
≤30 anos	33	94	84	6	12	48	10
>30 anos	39	67	51	26	31	69	21
P		0,005	0,001	0,01	0,07	0,07	0,15
Sexo do doador							
Feminino para Masculino	11	82	82	18	36	88	0
Outra combinação	61	64	64	18	20	65	22 ±6
P		0,89	0,34	0,93	0,16	0,16	0,14
Tempo entre Diagnóstico e Transplante							
Até 1 ano	31	74	70	23	33	74	11
1 ano ou mais	41	83	65	15	32	61	24
P		0,38	1,00	0,40	0,98	0,32	0,34
Fonte de Células							
CPP ⁵	31	71	65	26	29	92	12
MO ⁶	41	85	67	12	17	49	23
P		0,16	0,630	0,16	0,21	0,004	0,39

1 SG: Sobrevida Global 2 : SLD Sobrevida Livre de Doença 3 MNRR: Mortalidade não Relacionada à Recaída 4 DECHa : Doença Enxerto Contra o Hospedeiro aguda 5 DECHc : Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica 6 CPP: Células progenitoras Periféricas 6 MO: Medula Óssea

Na análise univariada (**Tabela 7**), a idade superior a 30 anos influenciou significativamente na SG (94% para os pacientes abaixo de 30 anos vs. 67% para aqueles acima, ***p=0,005***, **Figura 9**), e na SLD (84% para os ≤ 30 anos vs. 51% para os maiores de 30 anos, ***p=0,001***).

Figura 9 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo faixa etária: Até 30 anos (—), 30 anos ou mais(- - -), entre portadores de LMC em Fase Crônica. N=72

O único fator significativamente associado a maior MRNR, na análise univariada, foi a idade do paciente superior a 30 anos (26% vs. 6% para pacientes com idade igual ou inferior a 30 anos, respectivamente, **$p=0,01$** , **Figura 10**). MNRR. Não houve diferenças na MNRR quando analisados os demais parâmetros.

O uso de CPP foi associado à maior ocorrência da DECH crônica (92% vs. 49% quando a fonte de CPH foi a medula óssea, **$p=0,004$**). Não observamos diferenças na DECH crônica em relação aos outros parâmetros analisados.

Em relação aos demais desfechos (DECH aguda e recidiva), não foram identificados fatores de risco estatisticamente significantes. A utilização de doadores do sexo feminino em transplantes de pacientes masculinos, assim como o tempo entre diagnóstico e o transplante maior que um ano, não interferiram nos resultados.

Figura 10 - Incidência Cumulativa de MNRR, em 2 anos, de acordo a faixa etária: Até 30 anos (—), 30 anos ou mais (---), portadores de LMC em Fase Crônica, transplantados até 2004, condicionamento FLUBU. N=72

5.3 Pacientes transplantados após 2004.

Em dezembro de 2003, a equipe decidiu que, para pacientes acima de 30 anos, o condicionamento seria, preferentemente o regime FLUBU. Nesse segundo momento, foram então transplantados 86 pacientes, sendo que 42 deles receberam FLUBU e os 44 restantes BUCY. Os dados demográficos estão apresentados na **Tabela 8**.

Tabela 8 - Características dos pacientes transplantados após 2004. Condicionamento BUCY ou FLUBU. N=86

N(%)	BUCY	FLUBU	P
Origem do paciente	44 (28)	42 (27)	
Norte, Nordeste, Centro-oeste	21 (48)	34 (81)	0,001
Sudeste	15 (34)	4 (9,5)	
Sul	8 (18)	4 (9,5)	
Idade (mediana)	28 (16-51)	45 (28-54)	<0,0001
<20	8 (18)	0	
20-40	32 (73)	14 (33)	
>40	4 (8)	28 (67)	
>30	17 (39)	40 (95)	
>40	4 (9)	28 (67)	
Sexo masculino	23 (52)	27 (64)	0,26
Doador Feminino para Receptor Masculino	10 (23)	13 (31)	0,39
Compatibilidade ABO entre paciente e doador	30 (68)	30 (71)	0,74
Tempo diagnóstico entre Diagnóstico e Transplante (meses)	8 (1,5-30)	11 (4-58)	0,008
Pacientes transplantados com ais de 1 ano de Diagnóstico	12	17 (41)	
Profilaxia da Doença Enxerto Contra o Hospedeiro			
Metotrexato e Ciclosporina	35 (80)	37 (88)	
Metotrexato, Ciclosporina e Corticosteróide	7 (16)	2 (5)	
Outros	2 (4)	3 (7)	
Fonte de células			
Células Progenitoras Hematopoiéticas	8 (18)	15 (36)	0,07
Medula Óssea	36 (82)	27 (64)	
Número de células infundidas			
Total de Células Nucleadas	3,5 (1,9-13,1)	3,1 (1,1-12,4)	0,11
Células CD34+	5,1 (0,6-12,3)	4,0 (1,5-9,3)	0,40
Pacientes com presença de Comorbidades (Sorrór ⁴⁴)	1(2%)	7(16%)	
Pontos pelo Índice de Comorbidades em Transplantes	2	8	0,04
Tratamentos prévios			
Hidroxiuréia	37 (84)	31 (74)	
Interferon ±Ara-C	2 (5)	3 (7)	
Mesilato de Imatinib*	5 (11)	8 (19)	0,32
Imatinib depois da portaria (n=135)			
Tempo mediano de seguimento (vivos)	39 (9-60)	38 (9-60)	0,08
Tempo entre o Transplante e a morte (meses)	6 (1-29)	7 (12-24)	0,91

Como esperado, devido ao critério de escolha do condicionamento, a mediana da idade era mais elevada no grupo FLUBU (45 anos vs. 28 anos, **$p=0,0001$**). O grupo FLUBU foi composto, predominantemente, por pacientes das regiões Norte, Nordeste e Centro-oeste: 34(81%) vs. 21(48%) no grupo BUCY, **$p=0,001$** . Considerando os grupos etários do EBMT há, no grupo FLUBU, um forte predomínio de pacientes acima dos 40 anos, 28(67%) vs. 4(9%). O tempo mediano decorrido entre o diagnóstico e o transplante foi superior no grupo FLUBU, quando comparado ao grupo que recebeu BUCY (8 meses vs. 11 meses, **$p=0,008$**). Os grupos são equivalentes quando analisamos o esquema de profilaxia da DECH, tratamentos prévios e compatibilidade ABO. Quando estudamos o número de doadores do sexo feminino para receptores masculinos, verificamos que os grupos são semelhantes (**$p=0,39$**). Há maior ocorrência de comorbidades no grupo FLUBU, observadas em 7(16%) pacientes, enquanto no grupo BUCY um doente,(2%), apresentava alguma patologia prévia com influência relevante nos resultados em transplantes. A somatória de pontos, segundo índice de Comorbidades em transplantes descrito por Sorrow⁴⁴ foi maior no grupo que recebeu FLUBU: 2 pontos VS. 8 pontos no grupo BUCY, **$p=0,04$, Tabela 8.**

Não verificamos diferenças quanto ao tempo para recuperação das contagens de neutrófilos, com mediana de 17 dias em ambos os grupos. A enxertia ocorreu em todos os pacientes e os dados estão demonstrados na **Tabela 10.**

Tabela 9 – Comorbidades (Sorrer⁴⁴) observadas entre os pacientes transplantados após 2004. N=86

Comorbidades	“Escore”	BUCY	FLUBU
		N	N
Arritmias	1		
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1		1
Doença Inflamatória Intestinal	1		
Diabetes	1		4
Doenças Cerebrovasculares	1		
Distúrbios Psiquiátricos	1		
Doença Hepática Leve	1		
Obesidade	1		1
Infecção	1		
Doenças Reumáticas	2		1
Úlcera Péptica	2		
Doença Renal (moderada ou Grave)	2		
Doenças Pulmonares “Moderadas”	2	1	
Malignidades Prévias	3		
Valvulopatias Cardíacas	3		
Doenças Pulmonares Severas	3		
Doença Hepática Moderada ou Severa	3		
Total (Pacientes)		1	7
Total (Pontos)		2	8

Tabela 10 - Dados de enxertia. Transplantes realizados após 2004, condicionamentos BUCY ou FLUBU. N=86

Recuperação da contagem de Neutrófilos		N	%
BUCY ¹		44	100
Mediana de tempo (dias)		17 (12-29)	
FLUBU ²		42	100
Mediana de tempo (dias)		17 (10-31)	
Recuperação da contagem de Plaquetas			
BUCY		44	100
Mediana de tempo (dias)		17 (9-30)	
FLUBU		42	100
Mediana de tempo (dias)		15 (10-30)	

1 BUCY= Busulfano e Ciclofosfamida 2 FLUBU = Fludarabina e Busulfano

Figura 11 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 3 anos, de acordo com o Condicionamento: BUCY(—), FLUBU(- - -), entre portadores de LMC em Fase Crônica, transplantados após 2004. Condicionamento BUCY ou FLUBU. N=86

A **Tabela 11** mostra a análise univariada dos resultados do grupo de pacientes transplantados após 2004. Podemos notar que os parâmetros estudados não estão significativamente associados à SG, SLD ou com a incidência de recaída em três anos. A presença da DECH aguda, aos 100 dias, também não mostrou correlação com qualquer variável estudada, assim como a MNRR em um ano. A **Figura 11** mostra as probabilidades de SG, em três anos, de acordo com o regime utilizado. A SG de acordo com o sexo do doador e tempo para transplante (até um ano ou mais que um ano), estão demonstradas nas **Figuras 12 e 13** respectivamente.

Tabela 11 - Análise Univariada, transplantes realizados após 2004. Condicionamentos BUCY ou FLUBU. N=86

	N	N	SG ¹ 3anos (%)	SLD ² 3anos (%)	MNRR ³ 1 ano (%)	DECHa ⁴ 100 dias (%)	DECHc ⁵ 3 anos (%)	Recidiva 3anos (%)
Todos Pacientes		86	83±4	68±4	9,3 ±3	24	22	20
<i>Região de Origem</i>								
<i>Sul</i>	12		92	74	9	19	33	21
<i>Outras</i>	74		82	67	8	44	21	16
<i>P</i>			0,40	0,46	0,66	0,42	0,36	0,62
<i>N⁶, NE⁷, CO⁸</i>	55		81	63	13	23	17	11
<i>Outras</i>	31		87	77	7	33	32	26
<i>P</i>			0,56	0,31	0,77	0,46	0,09	0,14
Condicionamento BUCY ⁹	44		86	73	9	20	16	16
FLUBU ¹⁰	42		80	62	10	29	24	26
<i>P</i>			0,49	0,46	0,92	0,38	0,41	0,42
Idade								
≤30 anos	29		86	68	7	24	7	21
>30 anos	57		82	68	11	25	30	20
<i>P</i>			0,60	0,85	0,75	0,91	0,016	0,96
Sexo								
Masculino	50		84	65	6	28	30	27
Feminino	36		83	71	14	19	12	12
<i>P</i>			0,93	0,65	0,23	0,38	0,04	0,13
<i>Risco Doador</i>								
<i>Doador Feminino e receptor Masculino</i>	23		84	66	11	27	43	22
<i>Outra condição</i>	63		82	73	4	17	15	18
<i>P</i>			0,93	0,39	0,61	0,35	0,004	0,59
<i>Compatibilidade ABO entre Doador e receptor</i>								
<i>Compatível</i>	60		81	67	10	27	26	21
<i>Incompatível</i>	26		86	69	8	19	15	19
<i>P</i>			0,44	0,73	0,98	0,19	0,30	0,72
<i>Tempo entre Diagnóstico e Transplante</i>								
<i>Até 1 ano</i>	29		79	61	14	24	31	21
<i>1 ano ou mais</i>	57		86	71	7	25	18	20
<i>P</i>			0,42	0,22	0,24	0,98	0,14	0,63
Fonte de Células								
<i>CPP¹¹</i>	23		83	83	9	17	17	9
<i>MO¹²</i>	63		83	62	10	27	24	25
<i>P</i>			0,90	0,08	0,59	0,36	0,51	0,097
<i>Pacientes com Comorbidades (Sorrór)⁴⁴</i>								
<i>Não</i>	78		82	65	11	22	23	22
<i>Sim</i>	08		90	90	0	40	20	10
<i>P</i>			0,58	0,15	0,23	0,19	0,86	0,43
Uso do Imatinib								
<i>Não</i>	73		84	68	7	21	22	23
<i>Sim</i>	13		77	69	23	46	23	8
<i>P</i>			0,43	0,93	0,26	0,06	0,92	0,26

1 SG : Sobrevida Global; 2 SLD :Sobrevida Livre de Doença; 3 MNRR: Mortalidade não Relacionada a Recaída; 4 DECHa : Doença Enxerto Contra o Hospedeiro aguda; 5 DECHc : Doença Enxerto Contra o Hospedeiro Crônica; 6 N: Norte; 7 NE: Nordeste; 8 CO: Centro-Oeste; 9 BUCY: Busulfano e Ciclofosfamida; 10 FLUBU: Fludarabina e Busulfano; 11 CTP: Células Progenitoras Periféricas; 12 MO: Medula Óssea.

Ainda na análise univariada, os parâmetros significativamente associados à DECH crônica foram idade acima dos 30 anos (7% vs. 30% para os acima de 30 anos, $p=0,016$), o sexo do paciente (30% entre os pacientes do sexo masculino vs. 12% para as mulheres, $p=0,04$), e os doadores do sexo feminino para receptores do sexo masculino (43% quando o doador era mulher e receptor homem vs. 15% para as outras condições, $p=0,004$). Os outros parâmetros analisados não foram significativamente correlacionados com a incidência de DECH crônica.

Entre as toxicidades observadas (**Tabela 12**), a ocorrência da VOD foi mais freqüente entre os pacientes que receberam BUCY (8 casos VS. 2 casos no grupo FLUBU, $p= 0,05$). Náuseas e vômitos foram mais freqüentes entre os pacientes que receberam FLUBU, $p=0,045$. Foram utilizados critérios definidos pela Organização Mundial de Saúde, **anexo D**.

Tabela 12 - Dados de Toxicidade, transplantes realizados após 2004. N=86

Complicações	N (%)	BUCY ⁴ 44	FLUBU ⁵ 42	P
VOD ¹	10 (6)	8	2	0,05
Reativação do CMV ²	17 (20)	6	11	0,07
NP ³ (numero de pacientes)	108 (68)	28	24	0,54
Náuseas e vômitos >grau 2 ⁶	46 (29)	5	12	0,045
Mucosite >grau 2	110 (70)	32	29	0,71
Transaminases >grau 2	15 (17)	9	6	0,45
Bilirrubinas >grau 2	12 (14)	9	3	0,075

1 VOD = Doença Veno-oclusiva Hepática; 2 CMV = Citomegalovírus; 3 NP = Nutrição parenteral ; 4 BUCY = Busulfano e Ciclofosfamida; 5 FLUBU = Fludarabina e Busulfano 6 Toxicidade OMS

Figura 12 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 3 anos, de acordo com o Sexo do Doador: Masculino(—), Feminino(---), entre portadores de LMC em Fase Crônica, após 2004. N=86

Figura 13 - Incidência Cumulativa de MNRR, em 1 ano, de acordo como regime de condicionamento: FLUBU (—), BUCY (---), portadores de LMC em Fase Crônica, transplantados após 2004. Condicionamento BUCY ou FLUBU. N=86

Tabela 13 - Análise multivariada, DECH crônica, em pacientes com LMC, fase Crônica, transplantados após 2004. N=86

	<i>P</i>	HR	95,0% CI	
Idade >30 anos	0,007	8,75	1,83	41,79
Doador feminino e receptor				
masculino	0,002	4,39	1,75	11,00
Condicionamento	0,25	0,57	0,21	1,50

Na análise multivariada, **Tabela 13**, os fatores que se mantiveram independentemente associados à maior ocorrência da DECH crônica foram a idade maior que 30 anos, (**p=0,007**) e o doadores do sexo feminino doando para pacientes homens, (**p=0,002**). As **Figuras 14 e 15** demonstram a importância da idade do receptor (até 30 anos vs. acima de 30 anos) e do sexo do doador (doador feminino para receptor masculino VS. outras combinações), com relação à DECH crônica.

Figura 14: Incidência Cumulativa de Doença Enxerto versus Hospedeiro Crônica, em 3 anos, de acordo com a idade do receptor: até 30 anos (—), 30 anos ou mais(---), portadores de LMC-FC, transplantados após 2004. Condicionamento BUCY ou FLUBU. N=86

Figura 15 - Incidência Cumulativa de Doença Enxerto versus Hospedeiro Crônica, em 3 anos, de acordo com o sexo do doador: Doador feminino e receptor masculino (—), outras condições (- - -), portadores de LMC-FC, transplantados após 2004. Condicionamento BUCY ou FLUBU. N=86

5.4 Resultados dos diferentes grupos (BUCY antes de 2004 X BUCY após 2004 x FLUBU)

Reiteramos que as diferentes coortes não podem ser adequadamente comparadas, pois os grupos foram formados com base em decisões médicas e não por um modelo pré estabelecido previamente desenhado ou randomicamente organizado. As populações estudadas, quando separadas de acordo com o número de pontos estabelecidos pelo EBMT, demonstrados na **Tabela 3** compõem a **Tabela 14**.

Tabela 14 - Estratificação dos doentes, segundo o número de fatores de risco definidos pelo EBMT.

Pontos	BUCY <2004 N=72	BUCY >2004 N=44	FLUBU N=42
0	3	5	0
1	20	21	5
2	34	13	20
3	14	3	14
4	1	2	3
Escore (mediana)	2	1	2

Quando olhamos o conjunto de pacientes analisados, em toda a série, verificamos que não há diferenças de resultados entre os três diferentes grupos determinados pelo período em que foram realizados os transplantes e o regime de condicionamento utilizado, no que se refere à SG (**Figura 16**).

Em relação à recidiva, observamos que há diferenças na incidência cumulativa em relação ao período analisado e ao regime de condicionamento. A incidência cumulativa de recidiva foi de 18,8% antes de 2004, quando apenas o regime BUCY era utilizado; 22,4% com o condicionamento BUCY depois de 2004 e 28,4% com o condicionamento FLUBU. (**Figura 17**). Observamos maior incidência cumulativa de recaída nos transplantes antes de 2004 quando comparada com a observada entre os transplantados depois de 2004 (25,7% vs 18,8%, respectivamente), **p=0,026, Figura 18**.

Figura 16 - Probabilidade de Sobrevida Global, em 5 anos, de acordo como condicionamento: BUCY até 2004 (.....), BUCY após 2004 (---) e FLUBU (—), entre portadores de LMC-FC. N=158.

Figura 17 - Incidência Cumulativa de Recidivas, em 3 anos, de acordo com o condicionamento: BUCY até 2004 (.....), BUCY após 2004 (---) e FLUBU (—), entre portadores de LMC-FC. N=158.

Figura 18 - Incidência Cumulativa de Recidivas, de acordo com o período em que se realizou o transplante: antes de 2004 (—) e após 2004 (- - -), entre portadores de LMC em Fase Crônica. N=158

Por tratar-se de estudo retrospectivo, cujas informações são obtidas dos prontuários com diferentes formas de manejo e registro, os dados de antecedentes pessoais e comorbidades e dos primeiros transplantes podem ser considerados pouco consistentes e precisam ser vistos com reserva.

A concepção assistencial do centro pode ter contribuído para que, no início das atividades, o registro de dados nos prontuários tenham sido fortemente dirigidos aos aspectos relacionados com os cuidados aos pacientes. O efetivo envolvimento com pesquisas clínicas e o envio de dados para os grandes registros trouxeram importantes melhorias na qualidade das informações. Desde 2001 a documentação melhorou com a implantação de uma unidade cuja finalidade exclusiva é cuidar dos projetos de pesquisa e do fluxo de dados. Mesmo com dificuldades, desde os primeiros transplantes os dados eram reportados ao Center for International Blood and Marrow Transplant Research (CIBMTR) e, em 2008, o serviço passou a enviar as informações na condição de Centro Pesquisador.

Iniciando suas atividades em agosto de 1996, o centro realizou 1094 transplantes até o final de 2008. No período estabelecido para a presente análise (entre agosto de 1996 e junho de 2008) foram realizados, no HAC, 207 transplantes alogênicos aparentados para pacientes portadores de LMC. Destes, 164 (80%) estavam em fase crônica, 24 (11%) em fase acelerada e 19 (9%) em crise blástica. O total de transplantes alogênicos realizados no centro, assim como de transplantes realizados para os portadores de LMC pode ser visualizados na **Figura 19**.

Figura 19 - Transplantes realizados no Hospital Amaral Carvalho. Período: agosto de 1996 a dezembro de 2008. N=1094

Para os 207 portadores de LMC transplantados no Hospital Amaral Carvalho, entre agosto de 1996 e junho de 2008, a probabilidade de SG, em 5 anos, foi de 81% entre os pacientes em fase crônica; 45% para aqueles em fase acelerada e de 27% para aqueles em crise blástica, como demonstrado na **Figura 20**.

Figura 20 – Probabilidade de Sobrevida Global, portadores de LMC: Fase Crônica (—), Fase Acelerada (---) Crise Blástica (· · ·). N=207

A introdução dos ITK representou uma mudança radical nos processos decisórios em relação ao tratamento da LMC¹¹⁰⁻¹¹⁵, diminuindo muito a indicação de transplantes para essa patologia. As dificuldades com relação ao acesso a medicamentos no Brasil, por diferentes motivos, fez com que o TCPH permanecesse como alternativa de tratamento para brasileiros^{116,117}. Mesmo assim, da mesma forma que no resto do mundo, houve uma queda expressiva no número de pacientes portadores de LMC transplantados no HAC após o advento dos ITK¹¹⁸

Verificamos que, no presente estudo, 14 pacientes tiveram, em geral de forma irregular, acesso ao mesilato de Imatinib. A medicação foi disponibilizada aos brasileiros pela Portaria SAS Nº 431, de 03 de outubro de 2001, sem que fosse possível o uso em tratamentos de primeira linha na fase crônica. Após a data de publicação da Portaria, temos 135 pacientes incluídos para análise. Os que tiveram algum tempo de acesso ao medicamento representam 10,3% dos

transplantados após a divulgação da autorização (**Tabela 15**). Dados dos registros do Ministério da Saúde, disponíveis em <http://www.datasus.gov.br/>, permitem inferir que os tratamentos dispensados pelo sistema público de saúde para portadores de LMC foram incorporando lentamente o uso do Imatinib mas, ainda assim, diversas regiões brasileiras mantinham o encaminhamento dos pacientes, pois não podiam garantir-lhes o acesso regular ao medicamento. A primeira portaria ministerial contemplava o uso do Imatinib para LMC em Fase Crônica, após falha ou intolerância ao tratamento com α -interferon. Regulamentações atuais autorizam o seu uso em primeira linha, até que o transplante seja viabilizado.

Tabela 15 - Acesso ao tratamento com Mesilato de Imatinib, entre pacientes portadores de LMC, Fase Crônica.

		N(%)
Total de pacientes¹		135(100)
Acesso ao medicamento		
	Sim	14(10,3)
	Não	121 (89,7)
Motivação para o Transplante (naqueles com acesso ao Imatinib)		
	Fornecimento Irregular	6/14
	Toxicidade	2/14
	Opção do paciente	4/14
Resposta Citogenética Maior		2/14

¹ Após portaria ministerial em Outubro de 2001 foram avaliados 135 pacientes com LMC em fase crônica.

O pequeno número de pacientes não permite inferir relação entre a disponibilidade do Imatinib e a procedência dos mesmos. Dos 14 pacientes que tiveram a possibilidade de tomar a medicação, ainda que de forma irregular, 7 (50%) eram provenientes do sul e sudeste, 6 (43%) das regiões Norte e Nordeste e 1 (7%) do Centro-oeste. Também não se pode avaliar, de forma adequada, a interferência da disponibilidade do medicamento na indicação dos transplantes, pois há Estados com a medicação indisponível até 2007. O que sabemos é que, assim como no resto do mundo, as indicações de transplante foram se tornando cada vez mais restritas aos pacientes que apresentassem falha, toxicidade ou intolerância aos ITK.(62) Como o conjunto de doentes analisados estava em fase crônica, a indicação do transplante, no Brasil, se faz presente entre as possibilidades de tratamento da LMC. Para aumentar as dificuldades nas decisões, temos que considerar que a região Norte não dispõe de centros transplantadores e apenas dois Estados do Nordeste dispõem de unidades em atividade.

Em função da característica assistencial do HAC, as peculiaridades de cada paciente são consideradas ao tempo de toda decisão importante. As rotinas de escolha dos regimes de condicionamento levam em consideração aspectos individualizados relativos a riscos e benefícios.

A decisão pelo uso da fonte de CPH é baseada na política do centro de reservar o uso de CPP preferentemente aos casos de doenças avançadas e para os transplantes que se utilizem de regimes não mielo-ablativos. Leva-se em conta, também, a opção do doador pela modalidade de coleta e algumas particularidades de cada transplante: disparidades de peso entre doador e

receptor, compatibilidade eritrocitária no sistema ABO, acesso venoso do doador, por exemplo.

A análise dos transplantes realizados, no presente estudo, mostra que os resultados, de maneira geral satisfatórios, precisavam ser melhorados na população com idade mais avançada. Até o final do ano de 2003 verificamos que taxas de SG, SLD e de MNRR estão dentro de parâmetros demonstrados na literatura.^{119,120} Nesse grupo não foram observadas influências do tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante (até um ano ou acima). As faixas etárias definidas pelo EBMT não influenciaram na SG embora tenha sido observado que, em corte realizado aos 30 anos havia diferença significativa na SG ($p=0,005$). Acima dos 30 anos também ficou demonstrada maior ocorrência de MNRR ($p=0,01$). Não foram vistas diferenças na SG quando o doador era do sexo feminino e receptor masculino. O uso de CTP teve impacto importante na ocorrência da DECH crônica($p=0,004$), fato claramente demonstrado em diferentes publicações.^{121,122}

Para um centro que iniciou atividades em 1996 poderíamos questionar a possibilidade de resultados iniciais terem sido influenciados pela fase, esperada, de aprendizado da equipe. Há, entretanto, dados de SG comparando os resultados em diferentes anos, que demonstram que esse fato não ocorreu. A **Figura 21** ilustra essa informação, com dados referentes ao período de 1996 a 2003.

Figura 21 – Sobrevida Global, aos 5 anos de seguimento, entre portadores de LMC-FC, segundo o ano em que se realizou o transplante.

A introdução de um regime alternativo se deu para a resolução de uma dificuldade específica: um paciente com 52 anos, diabético, com diminuição da função cardíaca, com diagnóstico de LMC há mais de quatro anos, com irmão HLA compatível e sem acesso ao mesilato de Imatinib.

Frente ao caso, a equipe optou por buscar uma alternativa que permitisse um tratamento adequado, que fosse capaz de controlar sua doença, e que tivesse menor potencial de toxicidade. Nessa oportunidade, dezembro de 2003, os dados de análises retrospectivas do transplantes em LMC, na instituição, mostravam significativa influência da idade nos resultados e ensaios estatísticos mostravam que cortes aos 30 anos evidenciavam piora expressiva dos resultados entre pacientes acima de 30 anos.

A decisão tomada se baseou nas publicações de Bornhauser e colaboradores⁹⁶ e de Lima¹⁰⁰ que mostravam a possibilidade de diminuição da toxicidade relacionada ao condicionamento, com a substituição da Ciclofosfamida pela Fludarabina. Embora as estratégias descritas demonstrassem segurança e baixas taxas de MNRR, havia impedimentos intransponíveis para que fossem repetidas integralmente: O uso do Busulfano injetável e a dosagem sérica da droga.

Frente a isso, a opção foi utilizar o Busulfano pela via oral e sem monitorar os níveis séricos.

O bom resultado estimulou a realização do regime FLUBU para os pacientes acima de 30 anos, para os intensamente tratados previamente e para os portadores de comorbidades. Um número semelhante de transplantes foi realizado utilizando os regimes BUCY e FLUBU (44 e 42 pacientes, respectivamente) e que foi constituído por populações distintas, no que se refere a idade mediana ($p < 0,001$) e que, apesar disso, mostrou os mesmos resultados em relação a SG e SLD, MNRR e também nas taxas de recidiva. A ocorrência da DECH crônica foi maior entre os pacientes acima de 30 anos e, como já descrito e amplamente aceito, quando o doador era do sexo feminino e receptor masculino.^{123,124}

Quando o regime utilizado foi BUCY, observamos maior ocorrência da VOD ($p = 0,05$). Apesar de maior número de pacientes do grupo BUCY ter apresentado toxicidade hepática, não há significância estatística ($p = 0,075$). Cabe informar que, protocolarmente, o serviço fazia a infusão das drogas com

intervalo de cerca de 24 horas. Desde 2008 esse intervalo mínimo tem sido rigorosamente respeitado na tentativa de diminuir os eventos adversos

Náuseas e vômitos foram mais freqüentemente observados quando a combinação FLUBU foi utilizada. Embora potencialmente a Fludarabina seja considerada menos emetogênica, os dados parecem mostrar o contrário. Indagamos se o fato não estaria relacionado ao tamanho das amostras e também por termos lidado com informações obtidas de modo retrospectivo.¹²⁵

A reativação do CMV, documentada pela técnica da antigenemia¹²⁶, foi mais freqüente no grupo FLUBU, embora sem significância estatística($p=0,07$). A relação entre maior taxa de reativação do CMV e o uso da Fludarabina foi descrita em estudo com transplantes utilizando regimes não mieloablativos.¹²⁷ Contrariamente, um estudo envolvendo o regime FLUBU, em comparação com BUCY, mostrou menor freqüência de reativação, em transplantes mieloablativos, utilizando como fonte as CTP. Os autores aventam a possibilidade da maior incidência de CMV estar relacionada ao fato de terem observado maior ocorrência de DECH e conseqüente necessidade de utilização de terapias imunossupressoras adicionais.

Quando olhamos, ao longo do tempo, a idade dos pacientes portadores de LMC em FC, transplantados no HAC, verificamos que há uma tendência de aumento na mediana de idade (**Figura 22**), possivelmente devido à inclusão de doentes em faixas etárias mais elevadas, fato este proporcionado pelo uso da combinação FLUBU.

Figura 22 – Idade mediana dos portadores de LMC-FC, transplantados no HAC, entre 1996 e 2008.

Observamos que antes do ano de 2004 os resultados foram significativamente piores em relação à Sobrevida Global, à Sobrevida Livre de Doença e à Mortalidade não Relacionada à Recaída para os pacientes acima de 30 anos quando comparados com os obtidos pelos pacientes mais jovens.

Após a introdução do regime FLUBU, preferentemente para a população mais velha, os resultados foram comparáveis aos pacientes mais jovens, com toxicidades comparável

A Mortalidade não Relacionada à Recaída, quando analisada ao final de um ano, não foi diferente para os pacientes tratados pelos dois regimes.

A análise dos pacientes tratados após 2004 não mostrou influências da idade nas taxas de sobrevida, a despeito da grande diferença na idade mediana dos pacientes ($p < 0,0001$).

Não encontramos diferenças nas taxas de Sobrevida Global quando comparamos os doentes segundo tempo decorrido entre o diagnóstico e o transplante e também não verificamos influências determinadas pelo sexo do doador.

Maior ocorrência de DECH crônica foi vista entre os pacientes com idade acima de 30 anos, entre os receptores masculinos e também quando o doador era do sexo feminino e receptor do sexo masculino.

A equiparação dos resultados, em coortes de faixas etárias tão distintas, corrobora a importância da decisão médica na busca por melhores resultados para os pacientes mais velhos ou portadores de comorbidades.

Com a inclusão, em todo o mundo, de pacientes progressivamente mais velhos nas terapias envolvendo transplantes, a utilização de regimes de condicionamento menos tóxicos pode contribuir para aumentar o acesso e melhorar os resultados do transplante nessa população, permeando progressos.

-
1. Lorenz E, Congdon Cc. Modification of lethal irradiation injury in mice by injection of homologous or heterologous bone. *J. Natl. Cancer Inst.* 1954; 14: 955-965.
 2. Mannick JA, Lochte HL, Jr., Ashley CA, Thomas ED, Ferrebee JW. Autografts of bone marrow in dogs after lethal total-body radiation. *Blood* 1960; 15: 255-266.
 3. Thomas ED, LOCHTE HL, Jr., CANNON JH, SAHLER OD, FERREBEE JW. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J. Clin. Invest* 1959; 38: 1709-1716.
 4. Gratwohl A, Baldomero H. Trends of hematopoietic stem cell transplantation in the third millennium. *Curr. Opin. Hematol.* 2009; 16: 420-426.
 5. DAUSSET J. [Iso-leuko-antibodies.]. *Acta Haematol.* 1958; 20: 156-166.
 6. Gatti RA, Meuwissen HJ, Allen HD, Hong R, Good RA. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet* 1968; 2: 1366-1369.
 7. Kahan BD. Role of cyclosporine: present and future. *Transplant. Proc.* 1994; 26: 3082-3087.
 8. Thomas ED. Bone marrow transplantation from the personal viewpoint. *Int. J. Hematol.* 2005; 81: 89-93.
-

9. Confer D, Gress R, Tomblyn M, Ehninger G. Hematopoietic cell graft safety. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 463-465.
 10. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1143-1238.
 11. Dubray B, Giraud P, Helfre S, Dendale R, Cosset JM. [Biological basis of total body irradiation]. *Cancer Radiother.* 1999; 3: 154-161.
 12. Shank B. Total body irradiation for marrow or stem-cell transplantation. *Cancer Invest* 1998; 16: 397-404.
 13. Thomas ED, Buckner CD, Banaji M, Clift RA, Fefer A, Flournoy N et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1977; 49: 511-533.
 14. Thomas ED, Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Johnson FL, Neiman PE et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N. Engl. J. Med.* 1979; 301: 597-599.
 15. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, Kapelushnik Y, Aker M, Cividalli G et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763.
-

16. Djulbegovic B, Seidenfeld J, Bonnell C, Kumar A. Nonmyeloablative allogeneic stem-cell transplantation for hematologic malignancies: a systematic review. *Cancer Control* 2003; 10: 17-41.
 17. Satwani P, Cooper N, Rao K, Veys P, Amrolia P. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 173-182.
 18. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, Giralt S, Lazarus H, Ho V et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1628-1633.
 19. Ozdemir E, Saliba RM, Champlin RE, Couriel DR, Giralt SA, de LM et al. Risk factors associated with late cytomegalovirus reactivation after allogeneic stem cell transplantation for hematological malignancies. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 125-136.
 20. Saliba RM, de LM, Giralt S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C et al. Hyperacute GVHD: risk factors, outcomes, and clinical implications. *Blood* 2007; 109: 2751-2758.
 21. Koc Y, Miller KB, Schenkein DP, Griffith J, Akhtar M, DesJardin J et al. Varicella zoster virus infections following allogeneic bone marrow transplantation: frequency, risk factors, and clinical outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 44-49.
-

22. Weisdorf D, Spellman S, Haagenson M, Horowitz M, Lee S, Anasetti C et al. Classification of HLA-matching for retrospective analysis of unrelated donor transplantation: revised definitions to predict survival. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 748-758.
 23. van Rood JJ, Schipper RF, Bakker JN, van der Zanden HG, Oudshoorn M. Bone Marrow Donors Worldwide and cord blood stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22 Suppl 1: S19-S21.
 24. Holyoake TL, Franklin IM. Bone marrow transplants from peripheral blood. *BMJ* 1994; 309: 4-5.
 25. Holyoake TL, Nicolini FE, Eaves CJ. Functional differences between transplantable human hematopoietic stem cells from fetal liver, cord blood, and adult marrow. *Exp. Hematol.* 1999; 27: 1418-1427.
 26. Anderlini P, Rizzo JD, Nugent ML, Schmitz N, Champlin RE, Horowitz MM. Peripheral blood stem cell donation: an analysis from the International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) and European Group for Blood and Marrow Transplant (EBMT) databases. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 689-692.
 27. Bensinger W, Appelbaum F, Rowley S, Storb R, Sanders J, Lilleby K et al. Factors that influence collection and engraftment of autologous peripheral-blood stem cells. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 2547-2555.
-

28. Shimazaki C, Yamagata N, Tatsumi T, Hirata T, Oku N, Ashihara E et al. Mobilization of peripheral blood progenitor cells by high-dose Ara C, VP-16 and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: factors affecting progenitor cell yields. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 15: 763-767.
 29. Levesque JP, Liu F, Simmons PJ, Betsuyaku T, Senior RM, Pham C et al. Characterization of hematopoietic progenitor mobilization in protease-deficient mice. *Blood* 2004; 104: 65-72.
 30. Miflin G, Charley C, Stainer C, Anderson S, Hunter A, Russell N. Stem cell mobilization in normal donors for allogeneic transplantation: analysis of safety and factors affecting efficacy. *Br. J. Haematol.* 1996; 95: 345-348.
 31. Miflin G, Russell NH, Hutchinson RM, Morgan G, Potter M, Pagliuca A et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for haematological malignancies--an analysis of kinetics of engraftment and GVHD risk. *Bone Marrow Transplant.* 1997; 19: 9-13.
 32. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, Paniagua D, Viswanathan A, Antin JH. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral-blood stem-cell and bone marrow transplantation: a meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 3685-3691.
 33. Bensinger WI, Martin PJ, Storer B, Clift R, Forman SJ, Negrin R et al. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 175-181.
-

34. Laughlin MJ. Umbilical cord blood for allogeneic transplantation in children and adults. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1-6.
 35. Tse W, Laughlin MJ. Umbilical cord blood transplantation: a new alternative option. *Hematology. Am. Soc. Hematol. Educ. Program.* 2005: 377-383.
 36. Gluckman E. Cord blood transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 808-812.
 37. Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. *Blood* 1995; 86: 2041-2050.
 38. Drobyski WR, Keever CA, Roth MS, Koethe S, Hanson G, McFadden P et al. Salvage immunotherapy using donor leukocyte infusions as treatment for relapsed chronic myelogenous leukemia after allogeneic bone marrow transplantation: efficacy and toxicity of a defined T-cell dose. *Blood* 1993; 82: 2310-2318.
 39. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008; 112: 4371-4383.
 40. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105: 1343-1347.
-

41. Alamo J, Shahjahan M, Lazarus HM, de LM, Giralto SA. Comorbidity indices in hematopoietic stem cell transplantation: a new report card. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 36: 475-479.
 42. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J. Chronic. Dis.* 1987; 40: 373-383.
 43. Clift RA, Appelbaum FR, THOMAS ED. Treatment of chronic myeloid leukemia by marrow transplantation. *Blood* 1993; 82: 1954-1956.
 44. Sorrow ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 4246-4254.
 45. Sorrow ML, Giralto S, Sandmaier BM, de LM, Shahjahan M, Maloney DG et al. Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007; 110: 4606-4613.
 46. Sorrow ML, Storer B, Storb RF. Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in single and multiple institutions: limitations and inferences. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 757-758.
-

47. Shimoni A, Kroger N, Zabelina T, Ayuk F, Hardan I, Yeshurun M et al. Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age >55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2005; 19: 7-12.
 48. Pallerla AM, Schwartzberg LS. Managing the toxicity of hematopoietic stem cell transplant. *J. Support. Oncol.* 2004; 2: 223-237.
 49. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, Bryant E, Anasetti C, Bensinger WI et al. Marrow transplantation for patients in accelerated phase of chronic myeloid leukemia. *Blood* 1994; 84: 4368-4373.
 50. Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C et al. Acute graft-versus-host disease: analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992; 80: 1838-1845.
 51. Ringden O, Horowitz MM, Gale RP, Biggs JC, Gajewski J, Rimm AA et al. Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults. *JAMA* 1993; 270: 57-60.
 52. Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood* 2004; 104: 1550-1558.
-

53. Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. *Blood* 2004; 104: 961-968.
 54. Lekakis L, de Padua SL, de LM. Novel preparative regimens in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr. Pharm. Des* 2008; 14: 1923-1935.
 55. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Arcese W, Carreras E, Devergie A et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352: 1087-1092.
 56. De Souza CA, Vigorito AC, Ruiz MA, Nucci M, Dulley FL, Funcke V et al. Validation of the EBMT risk score in chronic myeloid leukemia in Brazil and allogeneic transplant outcome. *Haematologica* 2005; 90: 232-237.
 57. Gratwohl A, Stern M, Brand R, Apperley J, Baldomero H, de WT et al. Risk score for outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis. *Cancer* 2009; 115: 4715-4726.
 58. Sokal JE, Baccarani M, Russo D, Tura S. Staging and prognosis in chronic myelogenous leukemia. *Semin. Hematol.* 1988; 25: 49-61.
-

59. Schiffer CA. BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 258-265.
 60. Weisberg E, Catley L, Wright RD, Moreno D, Banerji L, Ray A et al. Beneficial effects of combining nilotinib and imatinib in preclinical models of BCR-ABL+ leukemias. *Blood* 2007; 109: 2112-2120.
 61. O'Brien SG, Guilhot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F et al. Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 994-1004.
 62. Talpaz M, Shah NP, Kantarjian H, Donato N, Nicoll J, Paquette R et al. Dasatinib in imatinib-resistant Philadelphia chromosome-positive leukemias. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2531-2541.
 63. Rix U, Hantschel O, Durnberger G, Remsing Rix LL, Planyavsky M, Fernbach NV et al. Chemical proteomic profiles of the BCR-ABL inhibitors imatinib, nilotinib, and dasatinib reveal novel kinase and nonkinase targets. *Blood* 2007; 110: 4055-4063.
 64. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J et al. Chronic Myeloid Leukemia: An Update of Concepts and Management Recommendations of European LeukemiaNet. *J. Clin. Oncol.* 2009.
 65. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, Saral R, Beschorner WE, Bias WB et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 1347-1353.
-

66. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood* 1987; 70: 1382-1388.
 67. Ciurea SO, Andersson BS. Busulfan in hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 523-536.
 68. Hassan M, Ljungman P, Bolme P, Ringden O, Syruková Z, Bekassy A et al. Busulfan bioavailability. *Blood* 1994; 84: 2144-2150.
 69. Geddes M, Kangarloo SB, Naveed F, Quinlan D, Chaudhry MA, Stewart D et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 220-228.
 70. Geddes M, Kangarloo SB, Naveed F, Quinlan D, Chaudhry MA, Stewart D et al. High busulfan exposure is associated with worse outcomes in a daily i.v. busulfan and fludarabine allogeneic transplant regimen. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 220-228.
 71. Slattery JT, Sanders JE, Buckner CD, Schaffer RL, Lambert KW, Langer FP et al. Graft-rejection and toxicity following bone marrow transplantation in relation to busulfan pharmacokinetics. *Bone Marrow Transplant.* 1995; 16: 31-42.
 72. Radich JP, Gooley T, Bensinger W, Chauncey T, Clift R, Flowers M et al. HLA-matched related hematopoietic cell transplantation for chronic-phase CML using a targeted busulfan and cyclophosphamide preparative regimen. *Blood* 2003; 102: 31-35.
-

73. Meresse V, Hartmann O, Vassal G, Benhamou E, Valteau-Couanet D, Brugieres L et al. Risk factors for hepatic veno-occlusive disease after high-dose busulfan-containing regimens followed by autologous bone marrow transplantation: a study in 136 children. *Bone Marrow Transplant.* 1992; 10: 135-141.
 74. Beri R, Chunduri S, Sweiss K, Peace DJ, Mactal-Haaf C, Dobogai LC et al. Reliability of a pretransplant i.v. BU test dose performed 2 weeks before myeloablative FluBu conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant.* 2009.
 75. Daly AS, Xenocostas A, Lipton JH. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy: twenty-two years later. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 30: 709-715.
 76. Daly AS, Hasegawa WS, Lipton JH, Messner HA, Kiss TL. Transplantation-associated thrombotic microangiopathy is associated with transplantation from unrelated donors, acute graft-versus-host disease and venoocclusive disease of the liver. *Transfus. Apher. Sci.* 2002; 27: 3-12.
 77. Ho VT, Cutler C, Carter S, Martin P, Adams R, Horowitz M et al. Blood and marrow transplant clinical trials network toxicity committee consensus summary: thrombotic microangiopathy after hematopoietic stem cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 571-575.
 78. Coppel JA, Richardson PG, Soiffer R, Martin PL, Kernan NA, Chen A et al. Hepatic Veno-occlusive Disease following Stem Cell Transplantation: Incidence, Clinical Course and Outcome. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009.
-

79. Hassan Z, Ljungman P, Ringden O, Winiarski J, Nilsson C, Aschan J et al. Pharmacokinetics of liposomal busulphan in man. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 479-485.
 80. Srivastava A, Poonkuzhali B, Shaji RV, George B, Mathews V, Chandy M et al. Glutathione S-transferase M1 polymorphism: a risk factor for hepatic venoocclusive disease in bone marrow transplantation. *Blood* 2004; 104: 1574-1577.
 81. McDonald GB, Slattery JT, Bouvier ME, Ren S, Batchelder AL, Kalhorn TF et al. Cyclophosphamide metabolism, liver toxicity, and mortality following hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101: 2043-2048.
 82. Yanada M, Emi N, Naoe T, Sakamaki H, Iseki T, Hirabayashi N et al. Allogeneic myeloablative transplantation for patients aged 50 years and over. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 29-35.
 83. Hassan M, Ljungman P, Ringden O, Hassan Z, Oberg G, Nilsson C et al. The effect of busulphan on the pharmacokinetics of cyclophosphamide and its 4-hydroxy metabolite: time interval influence on therapeutic efficacy and therapy-related toxicity. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 915-924.
 84. Sadeghi B, Jansson M, Hassan Z, Mints M, Hagglund H, Abedi-Valugerdi M et al. The effect of administration order of BU and CY on engraftment and toxicity in HSCT mouse model. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 895-904.
-

85. Kerbaux FR, Tirapelli B, Akabane H, Oliveira JS. The effect of administration order of BU and CY on toxicity in hematopoietic SCT in humans. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 883-885.
 86. Madden T, de LM, Thapar N, Nguyen J, Roberson S, Couriel D et al. Pharmacokinetics of once-daily IV busulfan as part of pretransplantation preparative regimens: a comparison with an every 6-hour dosing schedule. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 56-64.
 87. Andersson BS, Madden T, Tran HT, Hu WW, Blume KG, Chow DS et al. Acute safety and pharmacokinetics of intravenous busulfan when used with oral busulfan and cyclophosphamide as pretransplantation conditioning therapy: a phase I study. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 548-554.
 88. Russell JA, Tran HT, Quinlan D, Chaudhry A, Duggan P, Brown C et al. Once-daily intravenous busulfan given with fludarabine as conditioning for allogeneic stem cell transplantation: study of pharmacokinetics and early clinical outcomes. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 468-476.
 89. Mamlouk K, Saracino G, Berryman RB, Fay JW, Pineiro LA, Vance EA et al. Modification of the Bu/Cy myeloablative regimen using daily parenteral busulfan: reduced toxicity without the need for pharmacokinetic monitoring. *Bone Marrow Transplant.* 2005; 35: 747-754.
 90. Copelan EA, Bechtel TP, Avalos BR, Elder PJ, Ezzone SA, Scholl MD et al. Busulfan levels are influenced by prior treatment and are associated with hepatic veno-occlusive disease and early mortality but not with delayed complications following marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2001; 27: 1121-1124.
-

91. Kashyap A, Wingard J, Cagnoni P, Roy J, Tarantolo S, Hu W 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 (HVD), HVD-related mortality, and overall 100-day mortality. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8: 493-500.
 92. Matsuyama T, Kojima S, Kato K. Allogeneic bone marrow transplantation for childhood leukemia following a busulfan and melphalan preparative regimen. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 21-26.
 93. Small TN, Young JW, Castro-Malaspina H, Prockop S, Wilton A, Heller G et al. Intravenous busulfan and melphalan, tacrolimus, and short-course methotrexate followed by unmodified HLA-matched related or unrelated hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of advanced hematologic malignancies. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 235-244.
 94. Wall DA, Carter SL, Kernan NA, Kapoor N, Kamani NR, Brochstein JA et al. Busulfan/melphalan/antithymocyte globulin followed by unrelated donor cord blood transplantation for treatment of infant leukemia and leukemia in young children: the Cord Blood Transplantation study (COBLT) experience. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 637-646.
-

95. Montemurro M, Kiefer T, Schuler F, Al-Ali HK, Wolf HH, Herbst R et al. Primary central nervous system lymphoma treated with high-dose methotrexate, high-dose busulfan/thiotepa, autologous stem-cell transplantation and response-adapted whole-brain radiotherapy: results of the multicenter Ostdeutsche Studiengruppe Hamato-Onkologie OSHO-53 phase II study. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 665-671.
 96. Kalifa C, Valteau D, Pizer B, Vassal G, Grill J, Hartmann O. High-dose chemotherapy in childhood brain tumours. *Childs Nerv. Syst.* 1999; 15: 498-505.
 97. Grill J, Kalifa C, Doz F, Schoepfer C, Sainte-Rose C, Couanet D et al. A high-dose busulfan-thiotepa combination followed by autologous bone marrow transplantation in childhood recurrent ependymoma. A phase-II study. *Pediatr. Neurosurg.* 1996; 25: 7-12.
 98. Bornhauser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J et al. Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood* 2003; 102: 820-826.
 99. Andersson BS, de LM, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M et al. Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 672-684.
-

100. Iravani M, Evazi MR, Mousavi SA, Shamshiri AR, Tavakoli M, Ashouri A et al. Fludarabine and busulfan as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in high- and standard-risk leukemic patients. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 105-110.
 101. Chae YS, Sohn SK, Kim JG, Cho YY, Moon JH, Shin HJ et al. New myeloablative conditioning regimen with fludarabine and busulfan for allogeneic stem cell transplantation: comparison with BuCy2. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 541-547.
 102. de LM, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R et al. Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood* 2004; 104: 857-864.
 103. Russell JA, Duan Q, Chaudhry MA, Savoie ML, Balogh A, Turner AR et al. Transplantation from matched siblings using once-daily intravenous busulfan/fludarabine with thymoglobulin: a myeloablative regimen with low nonrelapse mortality in all but older patients with high-risk disease. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 888-895.
 104. Bredeson CN, Zhang MJ, Agovi MA, Bacigalupo A, Bahlis NJ, Ballen K et al. Outcomes following HSCT using fludarabine, busulfan, and thymoglobulin: a matched comparison to allogeneic transplants conditioned with busulfan and cyclophosphamide. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 993-1003.
-

105. Horwitz ME, Morris A, Gasparetto C, Sullivan K, Long G, Chute J et al. Myeloablative intravenous busulfan/fludarabine conditioning does not facilitate reliable engraftment of dual umbilical cord blood grafts in adult recipients. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 591-594.
 106. Chunduri S, Dobogai LC, Peace D, Sauntharajah Y, Quigley J, Chen YH et al. Fludarabine/i.v. BU conditioning regimen: myeloablative, reduced intensity or both? *Bone Marrow Transplant.* 2008; 41: 935-940.
 107. Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, Storer BE. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators. *Stat. Med.* 1999; 18: 695-706.
 108. Fine JP. Regression modeling of competing crude failure probabilities. *Biostatistics.* 2001; 2: 85-97.
 109. Peng L, Fine JP. Regression modeling of semicompeting risks data. *Biometrics* 2007; 63: 96-108.
 110. Goldman JM. How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110: 2828-2837.
 111. Mughal T, Goldman JM. Optimal management of patients with newly diagnosed chronic phase chronic myeloid leukemia in 2007. *Clin. Lymphoma Myeloma.* 2007; 7 Suppl 3: S95-101.
 112. Giralt SA, Arora M, Goldman JM, Lee SJ, Maziarz RT, McCarthy PL et al. Impact of imatinib therapy on the use of allogeneic haematopoietic progenitor cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2007; 137: 461-467.
-

113. Mauro MJ, Maziarz RT. Stem cell transplantation in patients with chronic myelogenous leukemia: when should it be used? *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 404-416.
 114. Maziarz RT, Mauro MJ. Transplantation for chronic myelogenous leukemia: yes, no, maybe so. . . An Oregon perspective. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 459-469.
 115. Maziarz RT. Who with chronic myelogenous leukemia to transplant in the era of tyrosine kinase inhibitors? *Curr. Opin. Hematol.* 2008; 15: 127-133.
 116. Lima M. Imatinibe mesilato no Brasil. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2005; 27: 153-154.
 117. Souza CA. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in chronic myeloid leukemia: current concepts and Brazilian experience. *Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia* 2008; 30: 30-32.
 118. Grigg A, Hughes T. Role of allogeneic stem cell transplantation for adult chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2006; 12: 795-807.
 119. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91: 513-521.
-

120. Barrett J. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Semin. Hematol.* 2003; 40: 59-71.
 121. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108: 4288-4290.
 122. Pidala J, Anasetti C, Kharfan-Dabaja MA, Cutler C, Sheldon A, Djulbegovic B. Decision analysis of peripheral blood versus bone marrow hematopoietic stem cells for allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15: 1415-1421.
 123. Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckman E et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease. *Br. J. Haematol.* 1987; 67: 397-406.
 124. Hahn T, McCarthy PL, Jr., Zhang MJ, Wang D, Arora M, Frangoul H et al. Risk factors for acute graft-versus-host disease after human leukocyte antigen-identical sibling transplants for adults with leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 5728-5734.
 125. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2482-2494.
 126. Lesprit P, Scieux C, Lemann M, Carbonelle E, Modai J, Molina JM. Use of the cytomegalovirus (CMV) antigenemia assay for the rapid diagnosis of primary CMV infection in hospitalized adults. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 646-650.
-

127. George B, Kerridge I, Gilroy N, Huang G, Hertzberg M, Gottlieb D et al. Fludarabine-based reduced intensity conditioning transplants have a higher incidence of cytomegalovirus reactivation compared with myeloablative transplants. Bone Marrow Transplant. 2009.

9. Anexos

9.1 Anexo A - Índice de comorbidades.

Índice de Comorbidades Charlson	
Comorbidades	“Escore”
<i>Infarto do Miocárdio</i>	1
<i>Insuficiência Cardíaca Congestiva</i>	1
<i>Doença Vascular Periférica</i>	1
<i>Doença Cerebrovascular</i>	1
<i>Demência</i>	1
<i>Doença Pulmonar Crônica</i>	1
<i>Doenças do Tecido Conjuntivo</i>	1
<i>Úlcera</i>	1
<i>Doença Hepática Leve</i>	1
<i>Diabetes (sem complicações)</i>	1
<i>Diabetes (com complicações orgânicas)</i>	2
<i>Hemiplegia</i>	2
<i>Doença Renal (moderada ou Grave)</i>	2
<i>Segundo Tumor Primário Sólido, não metastático</i>	2
<i>Leucemia</i>	2
<i>Linfoma, Mieloma Múltiplo</i>	2
<i>Doença Hepática, moderada ou grave</i>	3
<i>Segundo tumor sólido, Metastático</i>	6
<i>SIDA</i>	6

9.2 Anexo B - Esquema do Regime BUCY.

PROTOCOLO CONDICIONAMENTO BU – CY

PACIENTE: _____ PESO: _____
 kg SC: _____ m²

IDEAL: _____ KG

DOADOR: _____ PESO: _____
 kg

HIDANTALIZAÇÃO

DOSE ATAQUE: 14 mg/kg

DOSE MANUTENÇÃO: 6 mg/kg/dia (24 h após término Bussulfan)

ESQUEMA DOS DIAS DE BUSSULFAN (MYLERAN®)

DOSE: 1 MG/KG/DOSE – 16 DOSES

DAR INTERVALO DE 24 HORAS ENTRE BU E INÍCIO DA CY (iniciar as 18 h do D-8)

____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
D - 8	D - 7	D - 6	D - 5	D - 4
____ DOSES	____ DOSES	____ DOSES	____ DOSES	____ DOSES
DOSE: _____ CP	DOSE: _____ CP	DOSE: _____ C P	DOSE: _____ CP	DOSE: _____ C P

ESQUEMA DOS DIAS DA CICLOFOSFAMIDA (ENDUXAN®):

DOSE: 60 MG/KG

**UTILIZAR PROTOCOLO PREVENTIVO DE CISTITE HEMORRÁGICA – MESNA
 2,8 X dose diária da Ciclofosfamida**

____/____/____	____/____/____
D - _____	D - _____
DOSE : _____ MG	DOSE : _____ MG

D -1 - DIA DO DESCANSO ____/____/____

ESQUEMA DO G-CSF (GRANULOKINE®) DO DOADOR: DOSE: 10 MCG/KG/DIA 12/12 H

____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
D - _____	D - _____	D - _____	D - _____	D - _____
DOSE: _____ 12/12H	DOSE: _____ 12/12 H	DOSE: _____ 12/12 H	DOSE: _____ 12/12 H	DOSE: _____ 12/12 H

DIA ZERO - INFUSÃO DA MEDULA ÓSSEA

____/____/____

9.3 Anexo C - Esquema do Regime FLUBU.

PROTOCOLO CONDICIONAMENTO FLU-BU

PACIENTE: _____ PESO: _____ kg
 SC: _____ m² PESO IDEAL: _____ KG
 DOADOR: _____ PESO: _____ kg

ESQUEMA FLUDARA 30 MG/M² - 4 DIAS DILUIR EM SF 0,9% 100 ML

____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
D - ____	D - ____	D - ____	D - ____
DOSE ____ M G	DOSE ____ M G	DOSE ____ M G	DOSE ____ M G

HIDANTALIZAÇÃO

DOSE ATAQUE: 14 mg/kg

DOSE MANUTENÇÃO: 6 mg/kg/dia (24 h após término Bussulfan)

ESQUEMA DOS DIAS DE BUSSULFAN (MYLERAN®)

DOSE: 1 MG/KG/DOSE – 16 DOSES

____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
D - ____	D - ____	D - ____	D - ____
____ DOSES	____ DOSES	____ DOSES	____ DOSES
DOSE: ____ CP	DOSE: ____ CP	DOSE: ____ CP	DOSE: ____ CP

D -1 - DIA DO DESCANSO ____/____/____

ESQUEMA DO G-CSF (GRANULOKINE®) DO DOADOR:

DOSE: 10 MCG/KG/DIA 12/12 H

____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____	____/____/____
D - ____	D - ____	D - ____	D - ____	D - ____
DOSE: ____ 12/12H	DOSE: ____ 12/12 H	DOSE: ____ 12/12 H	DOSE: ____ 12/12 H	DOSE: ____ 12/12 H

DIA ZERO - INFUSÃO DA MEDULA ÓSSEA

____/____/____

9.4 Anexo D: Toxicidades, critérios da Organização Mundial da Saúde.

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

10. Documentos

10.1 Declaração de Infra-estrutura

Centro de Pesquisas Clínicas – Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua das Palmeiras nº 122 CEP:17210-120 – Jaú SP

☎ 55 (14) 3602-1399/3602-1345

Fax:- 55 (14) 3624-9422

e-mail (cpcenf@amaralcarvalho.org.br) - (cepes@amaralcarvalho.org.br)

DECLARAÇÃO DE INFRA-ESTRUTURA E INSTALAÇÕES **DO HOSPITAL AMARAL CARVALHO (JAÚ-SP)**

A Fundação Amaral Carvalho é a Instituição mantenedora do Hospital Amaral Carvalho, centro de referência para o tratamento do câncer. Este Hospital possui Corpo Clínico com 112 capacitados para a atuação nas mais diversas áreas em Oncologia, desde Cirurgia Oncológica, Radioterapia, Oncologia Clínica, Oncologia Pediátrica e Hematologia/Transplante de Medula Óssea. A Fundação Amaral Carvalho também desenvolve programas de Prevenção do Câncer de Mama, Pele e Próstata, sendo o Programa de Prevenção do Câncer de Colo de Útero reconhecido nacionalmente

O Hospital Amaral Carvalho possui um total de 303 leitos onde 62 são convênios e particulares restando um total de 246 para o SUS. Sendo que dentre estes leitos: Atendimento da Mulher 21 leitos; Hematologia:24 leitos; Iodoterapia: 02; Oncologia:42; Cabeça/Pescoço:16; Ortopedia:08; Transplante de Medula Óssea dia:10; Toraco-Abdominal:33; Transplante de Medula Óssea:16; Unidade de Terapia Intensiva :07; Urologia:25; Unidade Sant'anna:62(convênios); Pediatria:26. Também contamos com 118 enfermeiros, 280 técnicos de enfermagem e 120 auxiliares de enfermagem.

Versão junho de 2008

O Hospital Amaral Carvalho realiza uma atividade ambulatorial médica de 9295 pacientes por mês, sendo que no Departamento de Oncologia Clínica, Hematologia e Pediatria tem um total de 4.000 pacientes por mês, com uma média histórica recente de aproximadamente 5.000 aplicações de quimioterapias por mês, além de já ter realizado mais de 992 transplantes de medula óssea, entre autólogos e alogênicos (aparentados e não-aparentados), incluindo Transplantes com células de cordão umbilical. Contamos com 3 casas de apoio (Infantil e Adulto para Transplante de Medula Óssea, 1 para Quimioterapia e Radioterapia).

O Hospital dispõe de Departamento de Radiologia constituído de Radiologia Convencional (Raios X), Ultrassonografia, Densitometria Óssea e Tomografia Computadorizada helicoidal. Dispõe também de um Departamento de Medicina Nuclear e é assistido por Laboratórios de Análises Clínicas, Anatomia Patológica, Imunohistoquímica e retaguarda laboratorial em Citologia, Citoquímica e Citometria de Fluxo, Educação continua com reciclagem mensal.

A Fundação Amaral Carvalho vem desenvolvendo e estruturando o Centro de Pesquisas Clínicas, que conta com Investigadores (pertencentes ao Corpo Clínico do Hospital, vários deles com pós-graduação concluída ou doutorado em andamento), área física voltada especialmente para este fim e corpo de funcionários (04 médicos (mais Investigadores envolvidos nos estudos), 02 enfermeiras, 01 secretária técnica, 01 assessora bilíngüe, 4 auxiliares de enfermagem, 03 auxiliares administrativos, 1 Office boy e 01 auxiliar de serviços gerais).

A Fundação conta com um CEP organizado de acordo com as normas da resolução 196/96 e reconhecido pela CONEP, tendo iniciado suas atividades há dois anos, com reuniões mensais.

Versão junho de 2008

Ainda como recursos alocados na Pesquisa Clínica, dispomos de 7 computadores com conexão rápida à Internet, 1 *notebook*, 01 aparelho de fax, 08 linhas telefônicas (01 com acesso a chamadas internacionais), máquina copiadora, além de espaço adequado destinado ao arquivo de documentos e fichas clínicas (armários de aço chaveados). O centro dispõe de 1 consultório médico exclusivo para atendimento a pacientes envolvidos em protocolos de pesquisa, locado no hospital. Dispõe ainda de geladeira 2 a 8 °C, com controle de temperatura destinada ao armazenamento de medicações dos estudos clínicos e de freezer para preservação de amostras biológicas a -20° C, ambos com cadeado em espaço com ar condicionado, onde encontra-se também armário de aço chaveado para armazenamento de medicamentos de estudo que devam ser mantidos em temperatura ambiente.

Caso haja necessidade, a estrutura hospitalar oferece como retaguarda aos estudos clínicos freezer com temperatura de -70° C.

Trinta e nove estudos clínicos desenvolvidos pelo Centro de Pesquisas já encerrados, 22 protocolos estão em andamento, mas não incluindo pacientes, 13 protocolos abertos incluindo pacientes, 19 protocolos aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa local, aguardando aprovações (CONEP/ANVISA) e posterior abertura do estudo em nosso centro.

Dr. Gustavo Fernando Veraldi Ismael
(Médico Responsável – Centro de Pesquisa Clínica)

Dr. Antonio Luis Cesarino de Moraes Navarro
(Diretor Superintendente – Fundação Hospital Amarel Carvalho)

10.2. Aprovação no exame de seleção.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e
Desenvolvimento: Biotecnologia Médica

DECLARAÇÃO-SPG/FMB

Declaro para os devidos fins que **MAIR PEDRO DE SOUZA** foi aprovado no Exame de Seleção de candidatos para ingresso no Programa de Pós-Graduação em **PESQUISA E DESENVOLVIMENTO (BIOTECNOLOGIA MÉDICA)**, em curso de **MESTRADO PROFISSIONAL**, da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP.

Declaro que a matrícula foi realizada no dia 25 de fevereiro de 2008 e que o início das atividades no Programa será em 03 de março de 2008.

Seção de Pós-Graduação, aos 27 de fevereiro de 2008.

**- Profa.Dra. Maria Inês de Moura Campos Pardini -
Coordenadora do Programa de PG em Pés. e Desenv.
(Biotecnologia Médica)**

Faculdade de Medicina de Botucatu – Divisão Hemocentro
Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento: Biotecnologia Médica
Distrito de Rubião Júnior, s/n CEP 18618-970 Botucatu São Paulo Brasil
Tel /Fax 55 14 3811 6041 email: probiotec@fmb.unesp.br

10.3 Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisas

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Fundação Hospital Amaral Carvalho

Rua da Palmeira, 116, Vila Assis - CEP 17.210-120 - Jau - SP - ☎ (014) 3602-1194 - Email - 1552

Parecer CEPFHAC - 115/08 - Adendo.

Protocolo de Estudo

"Impacto da introdução do regime de condicionamento Fludarabina e Busulfano, no transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas para portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, A experiência de um centro brasileiro."

Documentos avaliados:

✓ Projeto de Pesquisa Completo.

Pesquisador Responsável:

Autoria: Dr. Mair Pedro de Souza - Mestrando - UNESP.

Orientação: Dra. Belinda Pinto Simões - Pós-doutora em hematologia - USP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Hospital Amaral Carvalho analisou os documentos supracitados na 43ª reunião ordinária realizada no dia 17 de setembro de 2008. Segue abaixo as considerações feitas no parecer consubstanciado elaborado pela relatora Dra. Andréa Miranda Pedro:

"O projeto de pesquisa intitulado: "Sobrevida de Pacientes Portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, Submetidos a Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas, Utilizando Regime de Condicionamento Mieloablativo, Envolvendo a Associação: Fludarabina e Bussulfano", se refere a estudo retrospectivo a ser realizado entre pacientes submetidos a transplante na Unidade de Transplante do Hospital Amaral Carvalho.

Avaliará os resultados de pacientes submetidos a regime de tratamento pré-transplante que inclui combinação de drogas que tem possibilidade de modificar a toxicidade observada em tratamento padrão. Já há publicações na literatura que corroboram a segurança e efetividade da combinação em estudo.

O Termo de Consentimento, a ser aplicado aos pacientes é claro e de fácil entendimento.

Não verificando, na proposta, possibilidade de entraves éticos ou que impliquem em prejuízos ou riscos aos pacientes e para a instituição, opto pela sua aprovação."

Diante do exposto, manifestamo-nos pela aprovação sem restrições dos documentos avaliados.

Informamos que os referidos documentos são rubricados pelo colaborador do CEPFHAC, Ricardo Augusto Sartori, e que nenhum dos pesquisadores envolvidos no estudo participou da votação.

Aproveito para recordar-lhe do compromisso de enviar relatórios semestrais referentes à evolução do estudo.

Jau, 22 de julho de 2008.

Dr. Éderilson Roberto de Mattos
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Fundação Hospital Amaral Carvalho

10.4 Comunicacao ao Comite de Ética da Mudanca do Título

Ao senhor

Dr. Éderson Roberto de Mattos

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

Fundação Hospital Amaral Carvalho

Assunto: Projeto de Pesquisa Parecer CEPFHAC nº. 115/08 - *"Sobrevida de Pacientes Portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, Submetidos a Transplante Alogênico de Células Progenitoras Hematopoiéticas, Utilizando Regime de Condicionamento Mieloablativo, Envolvendo a Associação: Fludarabina e Bussulfano"*

COMUNICADO

Prezado Dr. Éderson,

Comunico que o projeto de pesquisa acima especificado, aprovado por este CEP no dia 17 de outubro de 2008, sofreu alteração em seu título. Segue abaixo o novo:

"Impacto da introdução do regime de condicionamento Fludarabina e Busulfano, no transplante alogênico de células progenitoras hematopoiéticas para portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica. A experiência de um centro brasileiro."

Nada mais havendo a tratar, aproveito a oportunidade para renovar meus votos de grande estima e consideração.

Botucatu, 22 de julho de 2009.

Dr. Mair Pedro de Souza
Autor e responsável pelo Projeto de Pesquisa
Médico hematologista

10.5 Justificativa para a ausência do TCLE

Universidade Corporativa Amaral Carvalho – UCAC
Rua das Palmeiras, 116 – Vila Assis
CEP.: 17210-120 / Jaú – SP
Telefone: (14) 3602-1194 / Fax: (14) 3625-4502
E-mail: unicorp@amaralcarvalho.org.br / jcsantos@amaralcarvalho.org.br

DECLARAÇÃO

Eu, **Dr. Mair Pedro de Souza**, executor do Projeto de Pesquisa ***“Sobrevida de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, submetidos a transplante alogênicos de células progenitoras hematopoiéticas, utilizando regime de condicionamento mieloablativo, envolvendo a associação da Fludarabina e Bussulfano”***, orientado pela Professora Doutora Belinda Simões, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, venho por meio deste solicitar a esse Colegiado **“Dispensa de aplicação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido”** para realizar a Projeto acima, com a seguinte justificativa:

JUSTIFICATIVA:

Prezados Senhores, estaremos analisando, retrospectivamente a ***“Sobrevida de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, submetidos a transplante alogênicos de células progenitoras hematopoiéticas, utilizando regime de condicionamento mieloablativo, envolvendo a associação da Fludarabina e Bussulfano”***, aonde serão analisados os dados obtidos em prontuários dos pacientes que, antes se serem submetidos ao transplante de medula óssea, obrigatoriamente, assinam **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** onde autorizam o uso de informações relativas ao seu tratamento para fins de pesquisa.

Dr. Mair Pedro de Souza
Autor

Dra. Belinda Simoes
Orientador

OBS: Este documento não dispensa a aplicação do TCLE em pacientes em acompanhamento.

10.6 Termos de Confidencialidade

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Eu, Dra. Ana Lúcia Coradazzi, portadora do RG 19858219, e do CPF 212856488-38, médica oncologista, na cidade de Jaú/SP, que este subscreve, comprometo-me a manter o sigilo das informações contidas nos dados coletados do Serviço de Transplante de Medula Óssea, que estarei acessando para fins de consulta médica, bem como a manter o sigilo das informações contidas no banco de dados, trabalhando conforme os preceitos éticos da pesquisa.

Por fim, declaro estar ciente dos fins para os quais as informações serão utilizadas e assumo a responsabilidade civil, administrativa e criminal pela confidencialidade destas informações, a partir desta data, inclusive perante terceiros, respondendo judicialmente pelos prejuízos causados devido ao uso inadequado ou eventual má fé na divulgação e / ou utilização das mesmas, que constituem crimes previstos no Código Penal Brasileiro.

Jaú 02 de outubro de 2008.

Dra. Ana Lúcia Coradazzi
Co-orientadora do Estudo
Médica Oncologista da Fundação Amaral Carvalho – Jaú/SP

TERMO DE CONFIDENCIALIDADE

Eu, Dr. Mair Pedro de Souza, portador do RG 10 546 816, e do CPF 983 180 638/72, médico hematologista, na cidade de Jaú/SP, que este subscreve, comprometo-me a manter o sigilo das informações contidas nos dados coletados do Serviço de Transplante de Medula Óssea, que estarei acessando para fins de consulta médica, bem como a manter o sigilo das informações contidas no banco de dados, trabalhando conforme os preceitos éticos da pesquisa.

Por fim, declaro estar ciente dos fins para os quais as informações serão utilizadas e assumo a responsabilidade civil, administrativa e criminal pela confidencialidade destas informações, a partir desta data, inclusive perante terceiros, respondendo judicialmente pelos prejuízos causados devido ao uso inadequado ou eventual má fé na divulgação e / ou utilização das mesmas, que constituem crimes previstos no Código Penal Brasileiro.

Jaú 02 de outubro de 2008.

Dr. Mair Pedro de Souza
Autor de Estudo
Médico Hematologista da Fundação Amaral Carvalho

10.7 Compromisso com Entrega de Relatório Final

Universidade Corporativa Amaral Carvalho – UCAC
Rua das Palmeiras, 116 – Vila Assis
CEP.: 17210-120 / Jaú – SP
Telefone: (14) 3602-1194 / Fax: (14) 3625-4502
E-mail: unicorp@amaralcarvalho.org.br / jcsantos@amaralcarvalho.org.br

DECLARAÇÃO

DECLARAMOS, que temos ciência e comprometemo-nos, ao final da execução do Projeto de Pesquisa intitulado *Sobrevida de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, submetidos a transplante alogênicos de células progenitoras hematopoiéticas, utilizando regime de condicionamento mieloablativo, envolvendo a associação da Fludarabina e Bussulfano*, orientado pela Professora Doutora Belinda Simões, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, a enviar o "Relatório Final de Atividades" do referido Projeto, atendendo aos termos da Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde.

Por ser verdade, firmamos a presente em 02 de outubro de 2008.

Autor: Mair Pedro de Souza
Orientadora: Dra Belinda Simões

10.8 Orçamento Financeiro

ORÇAMENTO FINACEIRO DA PESQUISA

Declaro, que durante toda a realização do Projeto de Pesquisa intitulado "*Sobrevida de pacientes portadores de Leucemia Mielóide Crônica, em Fase Crônica, submetidos a transplante alogênicos de células progenitoras hematopoiéticas, utilizando regime de condicionamento mieloablativo, envolvendo a associação da Fludarabina e Bussulfano*", sob minha co-orientação, não haverá ônus financeiro para o Hospital Amaral Carvalho.

Por ser verdade, firmo o presente em 02 de outubro de 2008.

Atenciosamente,

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Ana Lucia Coradazzi".

Dra. Ana Lucia Coradazzi
Co-orientadora do Estudo
Médica Oncologista da Fundação Amaral Carvalho