



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 1/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

1. INTRODUÇÃO

1.1. Definições e Considerações

Quimioterapia em altas doses (regime de condicionamento) seguidos de transplante autólogo de células tronco hematopoiética (TCTH-auto) é o tratamento de escolha para linfomas recaídos e refratários e para alguns linfomas agressivos que necessitam intensificação de tratamento após a quimioterapia de primeira linha.

O TCTH-auto tem como racional o princípio de que altas doses de quimioterapia aumentam proporcionalmente o efeito citotóxico da droga ao mesmo tempo em que possibilitam maior exposição sistêmica e, assim, maior concentração no tecido neoplásico. O resultado é o maior potencial em induzir a morte celular tumoral, mesmo nas células resistentes à quimioterapia em doses convencionais. Uma vez que as doses de quimioterapia praticadas são letais para a medula óssea, faz-se necessária a coleta prévia de células progenitoras hematopoiéticas de forma a garantir enxertia medular e reestabelecimento da hematopoese normal.

O regime de condicionamento é o principal determinante do sucesso do TCTH-auto para linfomas. O condicionamento ideal deve ser capaz de alvejar células malignas com máxima eficácia ao mesmo tempo que mantenha toxicidade aceitável em órgãos saudáveis. Vários esquemas de altas doses de quimioterapia têm sido propostos como regimes de condicionamento para linfomas, geralmente utilizando combinações de duas ou mais drogas. Os mais comumente utilizados são BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano), BEAC (carmustina, etoposídeo, citarabina e ciclofosfamida) e CBV (ciclofosfamida, carmustina e etoposídeo). Nenhum desses esquemas foi comparado diretamente em estudos prospectivos randomizados, apenas em estudos retrospectivos, não tendo sido verificada superioridade entre as diferentes abordagens.

Algumas medicações utilizadas nos regimes de condicionamento mais comuns, como carmustina e melfalano, têm apresentado desabastecimento constante no mercado brasileiro, o que torna necessária a busca de regimes alternativos. Dentre algumas alternativas propostas, o regime LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposídeo) é atrativo pois utiliza a lomustina em substituição à carmustina e não utiliza melfalano, suprimindo as duas principais deficiências de drogas encontradas no mercado brasileiro na atualidade.

O esquema LACE foi avaliado em poucos estudos retrospectivos, mas demonstrou boa eficácia e tolerabilidade, com menores taxas de mucosite oral e intestinal e menor tempo de permanência no hospital, com desfechos semelhantes aos historicamente observados com esquemas mais populares como BEAM.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO **001** PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO **001** - PÁG.: **2/15** EMISSÃO: **26/04/2021** REVISÃO Nº :

2. OBJETIVO

Implantar no Serviço de Transplante de Medula Óssea do HCFMB um protocolo padrão de regime de condicionamento pré-transplante autólogo de células progenitoras hematopoéticas (TCTH-auto) em linfomas baseado no esquema LACE.

3. PÚBLICO ALVO

Pacientes adultos portadores de linfomas não-Hodgkin ou linfoma de Hodgkin com indicação de TCTH-auto procedentes do serviço de Onco-Hematologia HCFMB ou encaminhados de outros serviços.

4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Linfoma de Hodgkin recaído ou refratário;
- Linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B ou linfoma folicular recidivados ou refratários*;
- Linfomas não-Hodgkin de células T agressivos, linfoma não-Hodgkin de células do manto, linfoma B plasmablastico como consolidação após quimioterapia de primeira linha
- Pacientes <75 anos e sem comorbidades proibitivas associadas.
- Status performance \leq ECOG 2.
- Pacientes que obtiveram sucesso na mobilização e coleta de células tronco periférica. O objetivo mínimo de células para a adequada enxertia é de $2,5 \times 10^6$ células CD34/Kg de peso, conforme estabelecido em protocolo institucional.

*São definidos como casos refratários aqueles com persistência da doença após a primeira linha de quimioterapia ou recidiva nos primeiros 3 meses após o tratamento completo. A recaída é definida como reaparecimento da doença em qualquer momento após 3 meses do término da primeira linha de quimioterapia.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 3/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

5. CONDUTA

5.1. Detalhamento do protocolo de condicionamento LACE

DIA	DROGA	DOSE	VIA ADMINISTRAÇÃO
-7	Lomustina	200 mg/m ²	Oral
-7	Etoposide	1000 mg/m ²	Intravenosa
-6 a -5	Citarabina	2000 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Ciclofosfamida	1800 mg/m ²	Intravenosa
-4 a -2	Mesna	3600 mg/m ²	Intravenosa
-1	Descanso	-	-
0	Infusão das células-tronco	-	Intravenosa

- O etoposide é diluído em SF0,9% na proporção máxima de 0,4mg/mL, e o total de volume infundido em 10 horas.

- A citarabina é diluída em 1000mL de SF0,9% e infusão em 12 horas

- A ciclofosfamida é diluída em 250ml de SF0,9% e infusão em 1 hora.

- A mesna é diluída em SF0,9% 1000mL com infusão contínua em 24 horas

- Eletrocardiograma é realizado antes de cada infusão de ciclofosfamida, para identificação de arritmias ou alargamento do intervalo QT

- As bolsas contendo as células-tronco hematopoiéticas são descongeladas a 30oC à beira do leito, imediatamente antes da infusão, utilizando banho-maria próprio (INBRAS – ALB 450 BS) e infundidas no Dia Zero do protocolo.

5.2. Tratamento de Suporte

Todos os pacientes submetidos ao condicionamento com LACE recebem as seguintes medidas profiláticas:

- Laser de baixa intensidade: aplicação diária para prevenção de mucosite oral.

- Profilaxia anti-fúngica: para prevenção contra formas invasivas de Candida sp. Inicia-se a partir do D-2 com fluconazol 200mg/dia (via endovenosa ou via oral);



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO **001** PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO **001** - PÁG.: **4/15** EMISSÃO: **26/04/2021** REVISÃO Nº :

- Profilaxia anti-viral: para prevenção de herpes vírus simples. Inicia-se a partir do D-2 com aciclovir 400mg 12/12 horas (via endovenosa ou via oral);

- Fator estimulador de crescimento de granulócitos (filgrastima): 300µg ao dia a partir do quinto dia após a infusão da medula óssea, para abreviar o período de neutropenia. A medicação é administrada por via intravenosa, diluída em SG5% 100mL e mantida até 2 contagens de neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$;

- Profilaxia conjuntivite química: dexametasona colírio 1 gota em cada olho 6/6 horas, nos dias de aplicação da citarabina;

- Suporte transfusional conforme avaliação clínica diária e dados de hemograma. Os critérios utilizados para indicação de transfusão seguem as recomendações da American Society of Clinical Oncology (ASCO), American Association of Blood Banks (AABB) e Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH).

▪ Transfusão de concentrados de hemácias irradiadas e deleucocitadas se hemoglobina $< 8,0\text{g/dL}$ ou sinais/sintomas de síndrome anêmica (taquicardia, hipotensão, sinais ou sintomas de hipoperfusão tecidual);

▪ Transfusão de plaquetaférese irradiada e deleucocitada a depender do número de plaquetas:

▪ $<10.000 \text{ mm}^3$ - indicação profilática

▪ Entre 10.000 e 20.000mm^3 - indicação profilática em pacientes com febre ou sinais de infecção ativa;

▪ $<50.000 \text{ mm}^3$ - apenas se sangramentos ativos.

6. AUTORES

- Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó

- Rafael Dezen Gaiolla

6.1. Especialidade e Serviço

- Hematologia e Hemoterapia.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 5/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

7. REFERÊNCIAS

- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.*1995;333(23):1540–5.
- William I. Bensinger. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. In: Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. Fifth Edition. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum; p. 223–33. (Chapter 2; vol. 1).
- Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leuk Lymphoma.*2016;57(11):2499–509.
- Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero M, Marín J, Lahuerta J, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant.*2001;27(4):405–12
- Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol.*1995;13(3):588–95.
- Wheeler C, Strawderman M, Ayash L, Churchill WH, Bierer BE, Elias A, et al. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. *J Clin Oncol.*1993;11(6):1085–91.
- Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.*2011;118(12):3419–25.
- Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol.*2019;9:892.
- Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al. LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. *Int J Hematol.*2016;103(3):292–8.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 6/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. J Clin Oncol.2014;32(27):3059–67.

8. ANEXO

Sobre as drogas utilizadas no Protocolo de Condicionamento LACE

LOMUSTINA

A Lomustina (CCNU) é um agente antineoplásico alquilante da classe das nitrosuréias. Além de inibir a síntese de DNA e RNA por alquilação, o faz também pelo processo de carbamilação. Age no ciclo celular e é fase não-específica.

Lomustina é administrada via oral e disponível nas formas de 10 mg, 40 mg e 100 mg por cápsula. Sofre metabolização inicial hepática resultando no metabólito ativo. 50% da excreção desses metabólitos ocorre pela via renal.

A meia vida dos metabólitos é atingida entre 16-48 horas, com pico de concentração sérica 3 horas após a administração. Devido à alta solubilidade lipídica e baixa ionização em pH fisiológico, a lomustina cruza a barreira hemato-encefálica de maneira efetiva e os níveis detectáveis em sistema nervoso central são elevados.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade Hematológica: mielotoxicidade é a complicação mais frequente e mais séria após o uso da lomustina. Geralmente ocorre de 4-6 semanas após a administração e é dose dependente. Trombocitopenia ocorre 4 semanas pós a administração e persistem por 1-2 semanas. Leucopenia ocorre 5-6 semanas após a administração e persistem por 1-2 semanas. Anemia também ocorre, porém menos frequente e de forma menos severa que a trombocitopenia e leucopenia.

- Toxicidade Gastrointestinal: náuseas e vômitos podem ocorrer 3-6 horas após administração oral e geralmente duram 24 horas. Administração prévia de antieméticos é efetiva e diminui os efeitos colaterais.

REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

- Hepatotoxicidade: um tipo reversível de hepatotoxicidade, manifestado por aumento das transaminases, fosfatase alcalina, níveis de bilirrubina foi reportado em pequena porcentagem dos pacientes.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 7/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

- Nefrotoxicidade: anormalidades renais consistentes com azotemia e insuficiência renal foi reportado em pacientes que receberam grandes doses e de forma prolongada de lomustina. Mais raramente, nefrotoxicidade ocorre após administração de baixas doses.

- Toxicidade Pulmonar: caracterizada por infiltrados pulmonares e/ou fibrose foi raramente descrita após utilização de lomustina. Geralmente ocorre após 6 meses ou mais do início da terapia e com doses cumulativas de lomustina maiores que 1100 mg/m².

- Fibrose pulmonar tardia foi relatada em alguns pacientes. Esta forma de fibrose pulmonar pode ser lentamente progressiva e evolui para morte por complicações em alguns casos

- Outras toxicidades: mucosite, alopecia, distúrbios visuais, distúrbios neurológicos como desorientação, letargia, ataxia e disartria também foram oram relatados.

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 200 mg/m²- dose única, POR VIA ORAL, no D-7 do condicionamento.

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função hepática: não há recomendações de ajustes de dose pelo fabricante em pacientes com lesão hepática. No entanto, como a lomustina é metabolizada no fígado, sugere-se cautela no uso para esse grupo de pacientes

- Alterações de função renal: não há recomendações de ajuste de dose pelo fabricante. No entanto, são recomendados os ajustes abaixo de acordo com a função renal:

- CrCl 10 to 50 mL/minuto: reduzir para 75% da dose total
- CrCl <10 mL/minuto: reduzir para 25 a 50% da dose total
- Diálise peritoneal (CAPD): reduzir para 25 a 50% da dose total
- Hemodiálise: por ser lipofílica a lomustina não é dialisável. Doses adicionais não são

necessárias.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Como a maior toxicidade é supressão medular prolongada, níveis hematimétricos devem ser monitorados semanalmente ou a critério médico por pelo menos 6 semanas após a dose.

- Toxicidade pulmonar parece ser dose-relacionada, com doses superiores a 1100 mg.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO **001** PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO **001** - PÁG.: **8/15** EMISSÃO: **26/04/2021** REVISÃO Nº :

- Uso prolongado das nitrosuréias parece estar relacionado com o desenvolvimento de segundas neoplasias, como leucemias agudas e mielodisplasias.

- Função renal e hepática devem ser monitorados periodicamente.
- Não deve ser utilizada em grávidas, devido ao poder teratogênico

CICLOFOSFAMIDA

Ciclofosfamida é um agente alquilante, derivado da mustarda nitrogenada. Seu efeito citotóxico ocorre devido à ligação às fitas de DNA e RNA e inibição de síntese de proteínas. Estas ações não parecem ser ciclo-celular específicas. A ciclofosfamida possui também uma potente atividade imunossupressora.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, pelo substrato CYP 2B6. Há formação de metabólitos ativos (4-hidroxíciclofosfamida, aldofosfamida, mustarda fosforamida, acroleína) e metabólitos inativos (4-ceto-ciclofosfamida, carboxyfosfamida, mustarda nitrogenada).

A meia-vida de eliminação dos metabólitos é de 3 a 12 horas, sendo o pico de concentração sérica 1 hora (administração oral) e 2 a 3 horas (administração IV). A excreção ocorre pela oxidação enzimática dos metabólitos ativos para os metabólitos inativos, que são principalmente excretados na urina.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade hematológica: mielotoxicidade. Nadir de queda dos neutrófilos: 8-15 dias e de plaquetas: 10-15 dias.
- Toxicidade cardíaca: observada com uso de ciclofosfamida em altas doses, como nos regimes de condicionamento para TMO (por exemplo, 60 a 120mg/kg por mais de um dia).
 - O mecanismo de toxicidade cardíaca ocorre por lesão direta ao endotélio vascular, pelo metabólito ativo, a mustarda fosforamida. As manifestações clínicas variam desde alterações discretas e transitórias em eletrocardiograma, elevação de marcadores de necrose miocárdica, até complicações graves e fatais como miocardite e necrose miocárdica.
 - Fatores de risco para desenvolver a toxicidade cardíaca incluem radioterapia em região mediastinal, uso prévio de antraciclina, uso concomitante de outras drogas, como carmustina, citarabina e presença de disfunção miocárdica prévia (fração de ejeção menor que 50%).
 - Ao contrário das antraciclina, a toxicidade cardíaca não parece ser cumulativa.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 9/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

- Toxicidade dermatológica: alopecia (40-60% dos casos). Início de 3-6 semanas após o início da terapia.

- Toxicidade gastrointestinal: se dose acima de 1 g, tem alto potencial emetogênico. Se menor que 1 grama, o potencial é moderado. Podem ocorrer inapetência, diarreia, colite hemorrágica, dor abdominal e mucosite.

- Toxicidade geniturinária: a cistite hemorrágica é uma complicação comum (mais de 40% dos casos) com o uso de altas doses de ciclofosfamida. Ocorre por lesão direta do epitélio urotelial pelo metabólito ativo da ciclofosfamida, a acroleína.

- A cistite hemorrágica pode acontecer poucas horas após a administração da droga, ou após semanas da administração. Os sintomas incluem: hematúria, disúria, urgíntinência e polaciúria. O diagnóstico pode ser confirmado pela cistoscopia.

- Complicações graves podem ser observadas, como: constrição de bexiga, anemia (secundária ao sangramento), infecções do trato urinário, perfuração de bexiga, falência renal e morte.

- A profilaxia da cistite hemorrágica é geralmente eficaz e inclui: garantir uma boa hidratação e débito urinário e utilização de agentes protetores, como a mesna, principalmente em doses altas de ciclofosfamida (> 2 g/m²).

- Outros fatores que contribuem para o desenvolvimento da cistite hemorrágica: status de hidratação e diurese, presença de infecção urinária, outras causas de obstrução vesical.

- Toxicidade hepática: síndrome de obstrução sinusoidal (SOS), também conhecida como VOD (doença veno-oclusiva hepática) foram descritos em pacientes submetidos a regimes de condicionamento para TMO com ciclofosfamida em doses altas. O risco é maior quando a ciclofosfamida é combinada com irradiação corporal total ou bussulfano e quando há lesão hepática basal. Deve-se monitorizar sinais de SOS como ganho abrupto e inexplicado de peso, aumento de bilirrubinas, ascite, hepatomegalia ou dor em hipocôndrio direito.

REAÇÕES ADVERSAS RARAS:

- Toxicidade pulmonar: fibrose pulmonar intersticial é uma complicação rara, ocorrendo principalmente com doses altas e com terapia duradoura

- Hiponatremia

- Reações de hipersensibilidade



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO **001** PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO **001** - PÁG.: **10/15** EMISSÃO: **26/04/2021** REVISÃO Nº :

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 1800 mg/m²- Infusão em 1 hora por 3 dias (D-4 a D-2 do condicionamento).

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função renal: não há recomendações para ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal. Recomenda-se monitorizar toxicidade em caso de clearance de creatinina <25mg/mL.

- Alteração de função hepática: embora as recomendações de ajuste para função hepática não sejam claras na literatura, recomenda-se:

- Bilirrubina entre 3 e 5mg/dL ou transaminases >3 vezes o limite da normalidade: administrar 75% da dose

- Bilirrubina >5mg/dL: evitar o uso.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Eletrocardiograma diariamente antes da administração de ciclofosfamida em doses > 1200mg/m².

- Iniciar Mesna em infusão endovenosa uma hora antes do início da ciclofosfamida sempre que doses >1200mg/m², sendo a dose calculada de acordo com o protocolo utilizado.

- Manter débito urinário entre 150 e 200ml/hora durante o uso de ciclofosfamida em doses altas e observar presença de hematúria

- monitorizar semanalmente ou a critério médico hemograma, função renal e marcadores de lesão hepática.

CITARABINA

A citarabina é um análogo sintético do nucleosídeo pirimidina. É convertido no intracelular, primariamente pela deoxicitidina quinase, para ativar a citarabina trifosfato que é o metabólito ativo. A atividade ocorre primariamente como resultado da inibição da DNA polimerase, via competição com a deoxicitidina trifosfato, resultado em inibição da síntese de DNA.

A incorporação da citarabina ao DNA e ao RNA também contribui para os efeitos citotóxicos. É um agente antineoplásico, ciclo celular específico para a fase S. A droga também pode bloquear a progressão da fase G1 para a fase S. Tanto a concentração como a duração à exposição são críticos para o efeito citotóxico.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 11/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

A citarabina penetra a barreira hematoencefálica e atinge bons níveis em SNC (40 a 50% do nível sérico). O metabolismo ocorre primariamente no fígado, porém há também metabolização renal. A meia-vida de eliminação é de 1 a 3 horas e a excreção ocorre principalmente pela via renal.

REAÇÕES ADVERSAS (FREQUÊNCIA VARIÁVEL)

- Toxicidade hematológica: anemia, leucopenia e trombocitopenia, com nadir mediano entre 5 a 10 dias.

- Toxicidade gastrointestinal: alto potencial emetogênico, principalmente em doses intermediárias a altas; inapetência. Há relatos de pancreatite e injúria hepática.

Podem incluir perfurações intestinais, há relatos de colite necrotizante, incluindo pneumatose intestinal levando à peritonite, principalmente com uso de altas. Mucosite é uma complicação frequente.

- Toxicidades pulmonares: podem incluir pneumonite intersticial, edema pulmonar não cardiogênico, levando a síndrome angústia respiratória aguda (SARA).

- Toxicidade ocular: ocorre com administração de altas dose (2-3 g/m²) e tem sido associada com complicações graves como: perda de visão, ceratite, conjuntivite hemorrágica. As complicações ocorrem geralmente 1-2 semanas após a terapia inicial.

Os sintomas incluem prurido, dor ocular, sensação de corpo estranho, fotofobia e embaçamento visual. A toxicidade pode ser minimizada com o uso profilático de corticoides de uso oftálmico.

- Síndrome da citarabina: é uma síndrome "flu-like", caracterizada por febre, mialgia, dor óssea, rash maculopapular, conjuntivite, prostração e ocasionalmente dor no peito, que ocorre 6-12 horas após a citarabina. Esta síndrome ocorre principalmente após altas doses. Os sintomas geralmente se resolvem após 24 horas da descontinuação da droga. Corticóides podem ser utilizados como profilaxias.

- Toxicidade neurológica: ocorre geralmente com altas doses de citarabina (2-3g/m²). Tipicamente ocorre após 3-8 dias após a terapia inicial, podendo ocorrer disfunções cerebelares (disfunções de fala, marcha e tremores), cerebrais (confusão, sonolência, disfunção cognitiva, convulsões). Há fatores predisponentes para toxicidade neurológica, como idade maior de 50 anos e alterações na função renal (Cl creatinina < 60 ml/min)

- Toxicidade dermatológica: exantema, rash maculopapular, alopecia.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 12/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 2000 mg/m²- em infusão em 12 horas, por 2 dias (D-6 e D-5 do condicionamento).

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função renal: embora haja controvérsias na literatura a respeito da necessidade de ajuste de dose em casos de alterações da função renal, a seguinte abordagem é recomendada:

- Doses entre 100 e 200mg/m² – não há necessidade de ajuste de dose
- Doses ≥ 1g/m² (altas doses):
 - Clearance de creatinina 46 a 60ml/min: administrar 60% da dose
 - Clearance de creatinina 31 a 45mL/min: administrar 50% da dose
 - Clearance de creatinina <30mL/min: considerar uso de droga alternativa

- Alteração de função hepática: como a citarabina é parcialmente metabolizada no fígado, recomenda-se administrar 50% da dose se bilirrubina ≥ 2mg/dL. A dose deve ser reajustada tão logo haja melhora da bilirrubina.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Usar sempre colírio com corticoide para doses >1g/m²
- Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento
- Atenção para sintomas neurológicos que podem ter início insidiosos após os primeiros dias da administração de citarabina.

ETOPOSÍDEO

Etoposídeo é um derivado semi-sintético da podofilotoxina. Inibe a DNA topoisomerase II, determinando inibição na síntese de DNA. É dependente de ciclo celular, fase específico, afetando principalmente a fase S e G2.

O metabolismo da droga ocorre principalmente no fígado, com meia-vida de eliminação de 4 a 11 horas em pacientes adultos. A excreção se dá pelas vias urinárias e fecais.

REAÇÕES ADVERSAS COMUNS:

- Toxicidade hematológica: mielossupressão, com nadir de queda dos leucócitos entre 7-14 dias e de queda das plaquetas 9-16 dias.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 13/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

- Hipotensão: pode ocorrer após a rápida infusão EV. Infusões lentas podem ser necessárias de acordo com a tolerância do paciente. A hipotensão geralmente responde à parada de infusão e administração de fluídos EV.

- Toxicidade dermatológica: alopecia

- Toxicidade gastrointestinal: potencial emetogênico intermediário. Inapetência, constipação ou diarreia, mucosite, alterações no paladar.

REAÇÕES ADVERSAS MENOS FREQUENTES:

- Toxicidade cardiovascular: insuficiência cardíaca congestiva e infarto agudo do miocárdio. Para pacientes com cardiopatia prévia que recebem altas doses de etoposídeo, pode ocorrer descompensação cardíaca pelo excesso de volume necessário para diluição da droga.

- Toxicidade hepática.

- Reações alérgicas: são raras, porém quando ocorrem são graves. Geralmente incluem desconforto torácico, dispnéia, broncoespasmo, hipotensão e lesões em pele. Na maioria dos pacientes as reações ocorrem 5-10 minutos após a infusão, com recuperação após a descontinuação. Algumas reações ocorrem de forma tardia. O tratamento deve ser sintomático e inclui agentes vasopressores, corticoides, anti-histamínicos e volume.

- Toxicidade neurológica: neuropatia periférica.

DOSE PRECONIZADA NO PROTOCOLO LACE: 1000 mg/m²- via intravenosa no D-7 do condicionamento. A diluição ocorrerá na proporção máxima 0,4 mg/ml, sendo o volume final total infundido em 10 horas.

AJUSTES DE DOSE

- Alterações de função renal: a dose deve ser ajustada de acordo com o clearance de creatinina.

- Clearance de creatinina >50ml/min: não é necessário ajustar a dose

- Clearance de creatinina 15 a 49ml/min: administrar 75% da dose

- Clearance de creatinina <15ml/min: administrar 50% da dose

- Hemodiálise: administrar 50% da dose. A droga não é removida pela diálise, podendo ser administrada antes ou após o procedimento.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO **001** PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO **001** - PÁG.: **14/15** EMISSÃO: **26/04/2021** REVISÃO Nº :

- Diálise peritoneal: administrar 50% da dose
- Terapia de substituição renal contínua: administrar 75% da dose

- Alteração de função hepática: não é recomendada em bula, embora alguns autores sugiram redução de dose em casos de lesão hepática mais grave (bilirrubina entre 1,5 e 3 ou TGO >3x o valor superior da normalidade). Considerar redução de dose principalmente se houver disfunção renal concomitante.

CUIDADOS RECOMENDADOS:

- Administrar em equipo PVC-free
- Etoposide é uma droga irritante e pode causar irritação e inflamação cutânea se extravasamento. Administrar preferencialmente via cateter central, principalmente em casos de infusão prolongada
- Controle de hemograma, transaminases e função renal durante todo o tratamento.

Recomendações gerais para uso das drogas do condicionamento em pacientes obesos

Segundo recomendações dos guidelines da Sociedade Americana de Oncologia Clínica (ASCO) para uso de drogas quimioterápicas em pacientes obesos, deve-se utilizar o peso atual (real) do paciente para cálculo da superfície corporal ou da dose baseada em peso, principalmente quando a intenção do tratamento é curativa. O manejo das reações adversas e toxicidade devem seguir os mesmos preceitos dos pacientes não-obesos. A Sociedade Americana de Transplante de Medula Óssea (ASBMT) corrobora as mesmas recomendações.



PROTOCOLO CLÍNICO DO SERVIÇO DE HEMATOLOGIA - HCFMB



PRC HEMATO 001 PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO
PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS
(TCTH-auto) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE

PRC HEMATO 001 - PÁG.: 15/15 EMISSÃO: 26/04/2021 REVISÃO Nº :

		HOSPITAL DAS CLÍNICAS FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU NÚCLEO DE GESTÃO DA QUALIDADE Av. Professor Mário Rubens Guimarães Montenegro, s/n CEP 18618-687 - Botucatu - São Paulo - Brasil Tel. (14) 3811-6004 / (14) 3811-6210 - E-mail: qualidade.hcfmb@unesp.br		
TERMO DE AUTORIZAÇÃO DE DIVULGAÇÃO ELETRÔNICA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO				
1. IDENTIFICAÇÃO DO DOCUMENTO				
1.1. Título: PRC ONCO HEMATO 001 – PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCTH-AUOTO) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE				
1.2. Área Responsável: Serviço de onco-hematologia				
1.3. Data da Elaboração: 26/04/2021 Total de páginas: 14 Data da Revisão: <u> </u> / <u> </u> / <u> </u> Número da Revisão: 0				
1.4. Autorização de Divulgação Eletrônica do Documento: Eu, como autor e/ou revisor do documento citado, aprovo e autorizo a divulgação eletrônica do mesmo:				
Nome: Rafael Dezen Gaiolla Função: <i>Responsável TMO</i> Serviço: <i>Hemato TMO</i> Assinatura: 		Nome: Isabela Marina Ressineti Mendes Campo: <i>de</i> Aluna do curso de <i>de</i> Assinatura: 		
2. DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E APROVAÇÃO DE DOCUMENTO:				
Declaro que estou ciente e aprovo o conteúdo do documento: PRC ONCO HEMATO 001 – PROTOCOLO DE REGIME DE CONDICIONAMENTO PRÉ-TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS PROGENITORAS HEMATOPOIÉTICAS (TCTH-AUOTO) EM LINFOMAS BASEADO NO ESQUEMA LACE				
Data: <u>26</u> / <u>04</u> / <u>21</u>	Assinatura:  Diretora Clínica: Prof.ª Dr.ª Marise Pereira da Silva			

Elaboração: Enf.ª Juliana S. Oliveira, Tatiane Biazon Rossi Benvenuto, Enf.ª Cristiane R. Fortaleza	Aprovação Superintendência e Chefe de Gabinete do HC: Prof. Ad. André Luis Balbi e Prof. Dr. José Carlos Trindado Filho.
---	--

Aprovação da Diretoria Clínica: Prof.ª Dra. Marise Pereira da Silva

Assessoria do Núcleo de Gestão de Qualidade e Diretoria Clínica: Enf.ª Juliana da Silva Oliveira, Cristiane Ravagnani Fortaleza e Tatiane Biazon Rossi Benvenuto