

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE

Rafaella Cabral Samico

Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de Linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Juiz de Fora
2025

Rafaella Cabral Samico

Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de Linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Orientador: Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto

Juiz de Fora, MG

2025

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Samico, Rafaella Cabral.

Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de Linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas / Rafaella Cabral Samico. -- 2026.
79 p. : il.

Orientador: Abrahão Elias Hallack Neto

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde, 2026.

1. Linfoma de Células do Manto. 2. Citarabina. 3. Transplante autólogo de células-tronco. 4. Condicionamento Pré-Transplante. 5. Análise de Sobrevida. I. Hallack Neto, Abrahão Elias, orient. II. Título.

Rafaella Cabral Samico

Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoéticas

Dissertação apresentada Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde. Área de concentração: Pesquisa em Saúde Humana.

Aprovada em 07 de agosto de 2025.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Christianne Toledo de Souza Leal
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Rony Schaffel
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Juiz de Fora, 01/08/2025.



Documento assinado eletronicamente por **Christianne Toledo de Souza Leal, Professor(a)**, em 07/08/2025, às 14:27, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Abrahao Elias Hallack Neto, Professor(a)**, em 23/09/2025, às 10:59, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Rony Schaffel, Usuário Externo**, em 17/10/2025, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).

Dedico este estudo aos meus filhos, maior riqueza da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço de maneira especial ao meu orientador Prof. Dr. Abrahão Elias Hallack Neto, pois sem suas orientações, direcionamentos e disponibilidade, seguramente não teria concluído mais esta etapa da minha vida acadêmica.

Agradeço ao Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e ao Hospital do Câncer de Muriaé, aos seus diretores e colaboradores, por me permitirem realizar este estudo.

Aos amigos e colegas de ambas as instituições que muito me apoiaram e, de certa maneira me incentivaram.

Às minhas amigas e colegas Vania Monteiro Kussumi e Luiza Duarte Berg por suas amizades e companheirismos.

Aos meus pais e meus filhos que sempre foram meu “porto seguro”, sempre, a todos os instantes, horas e momentos da minha vida.

Por fim, agradeço a todos que de alguma maneira contribuíram para o desenvolvimento, pesquisa e conclusão deste estudo.

A todos muito obrigada!!!

RESUMO

Introdução: O linfoma de células do manto (LCM) é um subtipo raro e agressivo de linfoma não Hodgkin, caracterizado pela translocação t(11;14) (q13;q32), que leva à superexpressão da ciclina D1 e à desregulação do ciclo celular. Apesar dos avanços terapêuticos, o LCM permanece uma neoplasia incurável, apresentando tipicamente padrão de recidivas sucessivas que exigem múltiplas linhas de tratamento, representando um desafio clínico substancial, especialmente em pacientes idosos. **Métodos:** Trata-se de um estudo retrospectivo, multicêntrico, que avaliou os perfis clínico, laboratorial e prognóstico de 40 pacientes com diagnóstico confirmado de LCM submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas (auto-TCTH) como terapia de consolidação entre 2004 e 2024, em dois centros oncológicos do estado de Minas Gerais, Brasil. Dados adicionais provenientes do Registro Brasileiro de Linfoma de Células do Manto também foram incorporados. O estudo investigou ainda o impacto do uso de citarabina no regime de condicionamento sobre a sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP). **Resultados:** Pacientes que receberam citarabina apresentaram taxas significativamente superiores de SG e SLP em três anos, quando comparados àqueles que não utilizaram o quimioterápico (64% vs. 27% para SLP, $p < 0,01$). A análise multivariada de regressão de Cox identificou o uso de citarabina como um fator protetor significativo, reduzindo o risco de óbito em 89% (HR = 0,11; IC95%: 0,017–0,71; $p = 0,021$) e o risco de progressão em 84% (HR = 0,16; IC95%: 0,02–0,93; $p = 0,04$). Embora o escore prognóstico MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) não tenha apresentado associação estatisticamente significativa com a sobrevida, observou-se uma tendência a melhores desfechos nos grupos de baixo e intermediário risco. **Conclusões:** Este estudo reforça o potencial terapêutico da citarabina nos regimes de condicionamento de pacientes com LCM submetidos ao auto-TCTH, em consonância com a literatura internacional.

Palavras-chave: Linfoma de Células do Manto; Transplante autólogo de células-tronco; Citarabina; Condicionamento Pré-Transplante; Análise de Sobrevida.

ABSTRACT

Background: Mantle cell lymphoma (MCL) is a rare and aggressive non-Hodgkin lymphoma subtype characterized by the t(11;14) (q13;q32) translocation, leading to cyclin D1 overexpression and cell cycle dysregulation. Despite advances in therapy, MCL remains incurable, typically displaying relapsing disease requiring successive treatment lines, posing significant challenges, especially in elderly patients. **Methods:** This retrospective, multicenter study evaluated the clinical, laboratory, and prognostic profiles of 40 patients with confirmed MCL who underwent autologous stem cell transplantation (ASCT) as consolidation therapy between 2004 and 2024 at two oncology centers in Minas Gerais, Brazil. Additional data from the Brazilian Mantle Cell Lymphoma Registry were incorporated. The study also investigated the impact of cytarabine use in the conditioning regimen on overall survival (OS) and progression-free survival (PFS). **Results:** Patients receiving cytarabine demonstrated significantly improved 3-year OS and PFS compared to those who did not (64% vs. 27% for PFS, $p < 0.01$). Multivariate Cox regression analysis identified cytarabine use as a significant protective factor, reducing the risk of death by 89% (HR=0.11; 95% CI: 0.017–0.71; $p = 0.021$) and the risk of progression by 84% (HR = 0.16; 95% CI: 0.02–0.93; $p = 0.04$). Although the Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) did not show a statistically significant association with survival, a trend toward better outcomes in low/intermediate-risk groups was observed. **Conclusions:** This study reinforces the therapeutic potential of cytarabine in conditioning regimens for MCL patients undergoing ASCT, aligning with international literature.

Keywords: Mantle cell lymphoma; Autologous stem cell transplantation; Cytarabine; Transplantation Conditioning; Survival Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Ciclina D1 no centro da patogênese do Linfoma de Células do Manto.....	24
Figura 2 - Respostas defeituosas a danos no DNA em pacientes portadores de Linfoma de Células do Manto.	25
Figura 3 - Modelo histológico, genético e molecular da patogênese de Linfoma de Células do Manto	26
Figura 4 – Idade dos pacientes deste estudo.....	41
Figura 5 – Sexo dos pacientes deste estudo.....	42
Figura 6 – Estadiamento dos tumores dos pacientes deste estudo.....	42
Figura 7 - Sobrevida global geral dos pacientes deste estudo	44
Figura 8 - Sobrevida global censura de 3 anos	44
Figura 9 - Curva ROC da idade e óbito.....	45
Figura 10 - Sobrevida global em 3 anos para idade	46
Figura 11 - Sobrevida global em 3 anos por sexo.....	46
Figura 12 - Sobrevida global em 3 anos para estadiamento do tumor.....	47
Figura 13 - Sobrevida global em 3 anos para citarabina no regime de condicionamento.....	48
Figura 14 - Sobrevida global em 3 anos para o Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index	48
Figura 15 - Sobrevida global em três anos para pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto submetidos ao tratamento com citarabina no regime de condicionamento do presente estudo.....	53
Figura 16 - Sobrevida livre de progressão em três anos para pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto submetidos ao tratamento com citarabina no regime de condicionamento do presente estudo	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Índice de Prognóstico simplificado para Linfoma de células do manto (MIPI)	15
Tabela 2 - Fatores de risco na rotina clínica de pacientes com Linfoma de Células do Manto e potenciais avaliações para o futuro	29
Tabela 3 - Variabilidade do curso clínico do Linfoma de Células do Manto	30
Tabela 4 - Agentes de segunda linha, com menos efeitos colaterais, aprovados pela Food and Drug Administration (FDA) para pacientes com Linfoma de Células do Manto.	35
Tabela 5 - Características clínicas, demográficas e terapêuticas dos pacientes deste estudo ..	40
Tabela 6. Origem e regime de condicionamento quimioterápico dos pacientes deste estudo.	41
Tabela 7 - Teste de associação das variáveis e óbito	43
Tabela 8 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida global dos pacientes	50
Tabela 9 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida global dos pacientes, excetuando a idade	50
Tabela 10- Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes	51
Tabela 11 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes, exceto estadiamento	51
Tabela 12 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes, exceto estadiamento e idade	52

LISTA DE ABREVIATURAS

BCR - receptor de células B

BIRC3 – *Baculoviral IAP Repeat Containing 3*

BTK – Tirosina Quinase de Bruton

CAR - receptoras de antígeno quimérico

CCND1 – Ciclina D1

CDKN2A – Ciclina-Dependente Kinase Inibidor 2A

CTH – Células-Tronco Hematopoiéticas

DATASUS – Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

DLBCL - Linfoma difuso de grandes células B

DHL – Nível de Desidrogenase Láctica

DrM - *Deep Molecular response*

DRM – Doença Residual Mínima

ECOG –Índice de performance

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FISH – Hibridização *in situ* por Fluorescência

HCM – Hospital do Câncer de Muriaé

HCUFGM – Hospital das Clinicas Universidade Federal de Minas Gerais

HLA – Antígeno Leucocitário Humano

HR – *hazard ratio*

HU-UFJF – Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora

IARC – *International Agency for Research on Cancer*

IGH – Imunoglobulina Pesada

INCA – Instituto Nacional do Câncer

IPI - *International Prognostic Index*

KMT2D – *Lysine (K)-specific methyltransferase 2D*

LCM - Linfoma de células do manto

LH – Linfoma de Hodgkin

LLC - leucemia linfocítica crônica

LNH – Linfoma não Hodgkin

LNH-B – Linfoma não-Hodgkin de células B

MALT - linfoma do tecido linfoide associado à mucosa gástrica

MAP3K14 – *Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 14*
MDV – Microdensidade Vascular
MIPI – *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*
MYC – *v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog*
NOTCH – *Neurogenic locus notch homolog*
NOTCH2 – *Neurogenic locus notch homolog 2*
NSD2 – *Nuclear receptor-binding SET domain protein 2*
OMS – Organização Mundial da Saúde
PCR – Reação em Cadeia da Polimerase
PDGFA – *Platelet Derived Growth Factor A*
PET scan – *Positron Emission Tomography*
RBLCM – Registro Brasileiro de Linfoma de Células do Manto
RC – Remissão Completa
RdC - Regime de Condicionamento
REAL – *Revised European American Classification for Lymphoma*
REDOME – Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea
R-CHOP – Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona
R-DHAP – Rituximabe, Dexametasona, Cisplatina e Citarabina
SBTMO – Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea
SG – Sobrevida Global
SLP – Sobrevida Livre de Progressão
SMARCA4 – *SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 4*
SNC – Sistema Nervoso Central
TCTH – Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas
TMO – transplante de medula óssea
TP53 – *Tumor Protein p53*
TRG - taxa de resposta global
TVG – Efeitos Enxerto *Versus* Tumor
VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo
WBMT – *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation*
WHSC1 – *Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 OBJETIVOS	17
2.1 OBJETIVO GERAL.....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
3 MARCO TEÓRICO.....	18
3.1 BREVE HISTÓRICO DOS TRANSPLANTES.....	18
3.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	19
3.3 O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS	20
3.4 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO.....	21
3.5 ETIOLOGIA	22
3.6 PATOGÊNESE	23
3.7 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO LCM.....	27
3.8 FATORES PROGNÓSTICOS DO LCM.....	27
3.9 FATORES DE RISCO PARA LCM	31
3.10 DIAGNÓSTICO.....	31
3.11 TRATAMENTO.....	32
4 METODOLOGIA E ESTRATÉGIAS DE AÇÃO	37
4.1 MÉTODO.....	37
4.2 POPULAÇÃO AMOSTRAL.....	37
4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS	38
4.4 COLETA DE DADOS.....	38
4.5 ANÁLISE DOS DADOS.....	39
4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	39
5 RESULTADOS	40
5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	40
5.2 ANÁLISE DESCRITIVA.....	41
5.3 TESTE DE ASSOCIAÇÃO VARIÁVEIS CLÍNICAS E ÓBITO	42
5.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO MULTIVARIADA	50
5.7 SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE PROGRESSÃO EM TRÊS ANOS	52
5.8 ANÁLISE DE RESPOSTA TERAPÊUTICA NO PRÉ E PÓS TRANSPLANTE.....	54
6 DISCUSSÃO	55

7 CONCLUSÃO	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXOS.....	70
ANEXO A. PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFJF	70
ANEXO B. PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MINAS- MURIAÉ.....	74
ANEXO C. EMENDA - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFJF	77

1 INTRODUÇÃO

A neoplasia maligna tem sido considerada no mundo um dos principais problemas de saúde pública e uma das principais causas de morte antes dos 70 anos (Sung *et al.*, 2021). Vários fatores têm contribuído para o aumento dos cânceres, entre eles o envelhecimento, mudanças ambientais e de hábitos os quais favorecem o aumento da incidência e da mortalidade por neoplasias em todo o mundo (Wild *et al.*, 2020).

Entre os tipos de cânceres estão os linfomas que compõem um grupo heterogêneo de malignidades originadas a partir da transformação de linfócitos B, T ou, mais raramente, células NK. Segundo dados da *International Agency for Research on Cancer* (IARC), Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, em 2018, a ocorrência foi de 509.590 casos novos de Linfoma não-Hodgkin (LNH) em todo o mundo (Miranda-Filho *et al.*, 2019).

No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a ocorrência estimada para 2018/2019 foi de 10.180 casos novos de Linfomas não Hodgkin para cada ano. Em 2020, o número de casos novos foi de 11.445 no Brasil, com estimativa de 15.14/100.000 habitantes. Já os números estimados pelo INCA para o triênio de 2020-2022, foi de 6.580 casos em homens e de 5.450 em mulheres, com um risco estimado de 6,31 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,07 para cada 100 mil mulheres (Brasil, 2023b).

Globalmente, os LNH apresentam maior incidência em países desenvolvidos em comparação aos países em desenvolvimento (Melo *et al.*, 2024). No Brasil, dados extraídos da plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) indicam que, entre 2013 e 2023, foram registradas 176.837 internações hospitalares por LNH. A maior proporção ocorreu entre pacientes autodeclarados brancos (n = 83.941), seguidos por pardos (n = 61.589), pretos (n = 6.818), amarelos (n = 1.909) e indígenas (n = 89), com 22.491 registros sem informação sobre raça/cor. A faixa etária mais acometida foi de 60 a 69 anos (n = 32.970), seguida por 50 a 59 anos (n = 31.437) e por 70 a 79 anos (n = 294). Houve predominância de internações, por LNH, entre os homens (n = 104.656) em relação às mulheres (n = 72.181). Quanto à distribuição regional, a maioria dos casos concentrou-se no Sudeste (n = 85.708), seguida pelas regiões Nordeste (n = 37.166), Sul (n = 37.148), Centro-Oeste (n = 10.870) e Norte (n = 5.945). No mesmo período, foram registrados 15.052 óbitos relacionados à doença, com maior prevalência entre pacientes com idade superior a 60 anos (n = 7.934) e nas regiões Sudeste (n = 6.874), Nordeste (n = 3.421) e Sul (n = 3.220) (Brasil, 2023a).

Estudos epidemiológicos mostram que houve aumento da incidência de LNH ao longo das últimas décadas, o que pode ser explicado, ao menos em parte, pela melhoria de técnicas diagnósticas, pela classificação histopatológica e pela captação dos casos pelos registros de câncer de base populacional. Com relação aos estudos etiológicos, a ênfase tem sido dada à exposição a carcinógenos químicos presentes no meio ambiente, no ambiente de trabalho, como também nos alimentos, sendo um dos principais alvos de estudo da doença (Schinasi *et al.*, 2015).

Entre os subtipos de linfomas de células B, o linfoma difuso de grandes células B (DLBCL) representa aproximadamente 30% dos casos, seguido pelo linfoma folicular (25%), linfoma linfocítico de pequenas células/leucemia linfocítica crônica (7%), linfoma do tecido linfoide associado a mucosa gástrica (MALT) (7%) e linfoma de células do manto (LCM) (5%). Subtipos menos prevalentes incluem o linfoma de células B da zona marginal nodal (menos de 1,5%), linfoma/leucemia de Burkitt (1,5%) e linfoma plasmablastico (menos de 1%) (Press *et al.*, 2017). A partir deste panorama, destaca-se a importância de compreender os desfechos terapêuticos e prognósticos do LCM, que será o foco do presente estudo.

O LCM é um tipo de linfoma não-Hodgkin que se inicia nos linfócitos B da zona externa do folículo do linfonodo, chamada de zona do manto. Há predominância do sexo masculino (2,5 – 3:1), e a incidência aumenta com a idade sendo a mediana ao diagnóstico de 60 a 70 anos.

Este tipo específico de linfoma é constituído por uma mescla de pequenas células redondas e pequenas clivadas, expressando vários marcadores de células B, imunoglobulinas de superfície e CD5, mas sem expressão de CD10. Invariavelmente carregam a translocação t(11;14) com rearranjo do gene Bcl-1 e positividade para ciclina D1 (Cheminant; Hermine, 2017; De Wolf-Peeters; Pittaluga, 1994).

O LCM é dividido em dois subtipos: LCM clássico e LCM variante não nodal leucêmico. O subtipo clássico é o mais comum (80-90% dos casos), tem apresentação e curso clínico mais agressivo, já o subtipo variante não nodal leucêmico é mais raro (10-20% dos casos) e usualmente tem curso clínico mais indolente (Jain *et al.*, 2019). Em relação à morfologia, LCM clássico representa a forma mais frequentemente observada, enquanto os subtipos blastóide e pleomórfico são caracterizados por células neoplásicas que lembram linfoblastos com cromatina frouxa, nucléolo proeminente, muitas figuras de mitose e tem curso mais agressivo (Perez-Galan *et al.*, 2011).

Na estratificação do perfil prognóstico desta patologia é importante avaliar: idade, *status* de desempenho, estadiamento ao diagnóstico, valor de desidrogenase láctica (DHL) e beta 2 microglobulina, ki67, morfologia, subtipo, presença de sintomas B e apresentação extranodal

(Hoster *et al.*, 2016). O MIPI (*Mantle cell International prognostic Index*), é considerado uma ferramenta prognóstica validada e amplamente utilizada, e consiste numa pontuação baseada em: Idade, ECOG (Índice de performance), DHL e número de leucócitos, todos avaliados ao diagnóstico e classifica os pacientes em baixo, intermediário e alto risco, conforme demonstrado na Tabela 1 (Hoster *et al.*, 2008).

Tabela 1 – Índice de Prognóstico simplificado para Linfoma de células do manto (MIPI)

Pontos	Idade	ECOG	DHL	Leucócitos ($10^9/l$)
0	<50	0-1	<0,67	<6.700
1	50-59		0,67-0,99	6.700-9.9999
2	60-69	2-4	1,0-1,49	10.000-14.9999
3	≥ 70		$\geq 1,5$	≥ 15.000

ECOG (Índice de performance). DHL (Nível de Desidrogenase Láctica). Pontuação total: 0-3: baixo, 4-5: risco intermediário; 6-11: alto risco. Fonte: (Hoster *et al.*, 2008)

O LCM é ainda considerado incurável. A escolha do tratamento dependerá das características da doença, idade e *status* de desempenho do paciente. Para aqueles com o subtipo mais indolente ($ki67 < 10\%$) pode-se adotar simplesmente monitorização cuidadosa. Já para aqueles com doença localizada indica-se radioterapia ou imunoquimioterapia de baixa dose seguido de radioterapia de consolidação. Nos pacientes com doença avançada e com menos de 70 anos é indicado indução com imunoquimioterapia com dose intensificada em protocolo que contenha preferencialmente citarabina, seguido de consolidação com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogo (auto-TCTH). Um grande estudo europeu mostrou que a comparação do uso do protocolo r-chop/dhap, o qual se usa a citarabina, em relação ao protocolo r-chop isolado, neste caso sem citarabina, seguidos de consolidação com auto-TCTH, mais que dobrou o tempo de recaída, sendo o tempo de duração para nova manifestação da doença de 109 meses no primeiro grupo e 47 meses no segundo (Cheminant; Hermine, 2017).

A proposta deste estudo foi avaliar os fatores relacionados à doença e aos tratamentos prévios que possam influenciar nas taxas de remissão e sobrevida de pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Secundariamente, propôs-se: analisar as taxas de remissão completa (RC), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) desses pacientes; identificar os principais fatores de risco associados ao LCM em indivíduos submetidos ao auto-TCTH; e verificar se a inclusão da citarabina no regime de condicionamento impacta nos desfechos clínicos. Para este estudo, considerou-se SG como o tempo entre a infusão das células-tronco

hematopoiéticas e o óbito por qualquer causa; e SLP como o intervalo entre a infusão e a progressão da doença ou óbito, o que ocorresse primeiro.

Justifica-se este estudo por verificar que no Brasil são poucos os dados em LCM e, também são escassos os conhecimentos sobre sua prevalência, seus aspectos clínicos e laboratoriais. Entende-se que este estudo será de grande valia do ponto de vista acadêmico e científico, levando em conta que a pesquisa realizada é de mundo real. Além disso, poderá servir de base de busca para trabalhos futuros.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os pacientes com diagnóstico de LCM submetidos a auto-TCTH em duas instituições sendo acrescido a base de dados do Registro Brasileiro de Linfoma de células do Manto (RBLCM), verificando quais fatores relacionados a doença de base e ao tratamento desses pacientes podem impactar na melhora das taxas de remissão e sobrevida.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Verificar as taxas de remissão completa, sobrevida livre de progressão e sobrevida global;
- b) Identificar os principais fatores de risco para os pacientes com diagnóstico de LCM submetidos ao auto-TCTH;
- c) Avaliar se a utilização de citarabina no regime de condicionamento altera os desfechos dos pacientes com LCM submetidos ao auto-TCTH.

3 MARCO TEÓRICO

3.1 BREVE HISTÓRICO DOS TRANSPLANTES

O transplante de células-tronco hematopoiéticas é uma abordagem terapêutica potencialmente curativa para diversas doenças hematológicas. O regime preparativo ou de condicionamento é o protocolo de quimioterapia administrada como parte do procedimento com dois objetivos principais: fornece imunoblação suficiente para prevenir a rejeição do enxerto e reduzir a carga tumoral. Tais objetivos têm sido alcançados usando irradiação corporal total e agentes quimioterápicos. No entanto, como já foi reconhecido que as reações imunológicas das células do doador contra células malignas do hospedeiro (ou seja, efeitos enxerto *versus* tumor [TVG]) contribuíram significativamente para a eficácia do transplante de células tronco hematopoiéticas (TCTH), regimes de condicionamento de intensidade reduzida e não mieloablativos foram desenvolvidos, tornando o TCTH aplicável a pacientes idosos e clinicamente enfermos (Gyurkocza; Sandmaier, 2014). Segundo a literatura médica oncológica, este procedimento tem sido utilizado há aproximadamente 50 anos.

A intensidade dos regimes de condicionamento pode variar consideravelmente, ao selecionar o regime ideal para qualquer paciente. No entanto, devem ser considerados fatores relacionados à doença (diagnóstico e estado de remissão), bem como aqueles referentes ao paciente (idade, disponibilidade de doadores e presença de comorbidades). Em casos raros, como em crianças com imunodeficiência grave combinada ou pacientes com anemia aplástica grave que possuem doadores singênicos, o TCTH pode ser realizado sem a administração de um regime preparativo (Grunebaum *et al.*, 2006).

Os primeiros estudos sobre o transplante de medula óssea (TMO) datam de 1949, realizados pela equipe de James Jacobson nos Estados Unidos da América (EUA), usando medula óssea animal, com várias pesquisas, até que em 1957 foram realizados os primeiros estudos clínicos com seres humanos (Kuhnen, 2014; Thomas, 2009). Após a Segunda Guerra Mundial, uma série de pesquisas foi desenvolvida, em razão dos efeitos devastadores das bombas atômicas em Hiroshima e Nagasaki, que resultaram em destruição da hematopoiese, levando à aplasia e falência medular entre os sobreviventes. O primeiro transplante de medula foi realizado por George Mathé em 1958, quando seis físicos expostos a doses elevadas de radiação foram tratados com medula óssea. Embora a recuperação hematopoiética tenha sido temporária, esse procedimento foi de suma importância para proteger os pacientes durante o período de aplasia (Kuhnen, 2014).

Nas décadas de 1950 e 1960 foi descoberto o antígeno leucocitário humano (HLA) nas que proporcionou uma melhor compreensão do tratamento, com melhores resultados clínicos. O progresso na histocompatibilidade, o suporte transfusional, a utilização de antibióticos mais eficazes e o desenvolvimento de agentes antineoplásicos melhoraram significativamente a viabilidade do tratamento. Ao final da década de 1970, o transplante já era uma terapia bem estabelecida para pacientes com leucemia (Thomas, 2009).

Mais tarde, nos anos 1980, houve o aprimoramento no controle das infecções, a utilização de sangue periférico como fonte de células-tronco e a possibilidade de familiares serem doadores ampliou as indicações para este tratamento (Kuhnen, 2014).

No Brasil, o primeiro transplante foi realizado em 1979, em Curitiba, pela equipe do Dr. Eurípedes Ferreira, o qual participou de um estágio na *Duke University*, onde teve seu primeiro contato com transplantes de medula óssea. Em 1981, foi realizado o segundo transplante, que se tornou o primeiro procedimento bem-sucedido na América Latina. A partir daí, Curitiba se tornou um centro de excelência nesse tipo de intervenção, sob a liderança do Dr. Ricardo Pasquini. Ao longo dos últimos 30 anos, o TCTH tem se mostrado um tratamento eficaz para diversas condições, atualmente realizado em mais de 60 centros do país (Voltarelli *et al.*, 2009).

De acordo com dados da *Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation* (WBMT [2022]) em 2016 foram realizados 84.000 transplantes, ano do início da série histórica. No primeiro semestre de 2023, de acordo como Registro Brasileiro de Transplantes, foram realizados 2.067 transplantes, deste total, 1.231 foram autólogos e 836 alogênicos.

No estado de Minas Gerais, Brasil, o primeiro transplante alogênico de medula óssea foi realizado em 1989, no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HCUFMG). Contudo, somente em 1995 foi criado no estado, um programa de Transplante de Medula Óssea. Atualmente, Minas Gerais conta com quatro centros de TCTH registrados na Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea (SBTMO) (Voltarelli *et al.*, 2009).

3.2 TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O TCTH envolve a administração de células-tronco hematopoiéticas (CTH) via endovenosa, após a quimioterapia em alta dose (regime de condicionamento), com objetivo de criar espaço para a infusão das células-tronco, promover imunossupressão e eliminar a doença (Gratwohl, 2008). Essa fase é fundamental para o sucesso do transplante, visando a superação da resistência das células neoplásicas (Silva; Macedo, 2006).

O TCTH é categoricamente classificado de acordo com a origem do doador: autólogo, quando as células são coletadas do próprio paciente; alogênico, quando proveniente de um doador compatível, e singênico, que ocorre entre irmãos gêmeos idênticos. O transplante alogênico se subdivide em dois tipos: doador aparentado, quando o doador é um familiar, e doador não aparentado, quando as células vêm de bancos de doadores (Registro Nacional de Doadores de Medula Óssea [REDOME]) (Bonassa, 2005). O transplante haploidêntico, uma modalidade de transplante alogênico com doador não totalmente compatível, é realizado quando o doador compartilha 50% dos antígenos HLA com o receptor, sendo geralmente um parente de primeiro grau — como pai, mãe ou filho — o que amplia consideravelmente a disponibilidade de doadores potenciais (Kanakry *et al.*, 2016; Luznik *et al.*, 2012).

A utilização de CTH de fontes além da medula óssea levou à transição do termo Transplante de Medula Óssea (TMO) para Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas. As CTH podem ser obtidas da medula óssea, por punção da crista ilíaca posterior, do sangue periférico, através de aférese, ou ainda do sangue do cordão umbilical, por meio de punção logo após o nascimento (Thomas, 2009)

O processo do TCTH abrange três etapas: pré-transplante, o próprio transplante e o período pós-transplante. Na fase pré-transplante, o paciente é avaliado por uma equipe multidisciplinar para determinar a indicação do procedimento, sua condição clínica e a realização de exames. Durante a internação (fase do transplante), o paciente recebe altas doses de quimioterapia (regime de condicionamento) seguido da infusão de CTH. Nesta fase, é comum que o paciente enfrente neutropenia (contagem de neutrófilos $500/\text{mm}^3$) e outras toxicidades relacionadas à quimioterapia. Após a enxertia (com contagens de neutrófilos $500/\text{mm}^3$ e plaquetas $20.000/\text{mm}^3$), o paciente pode ter alta hospitalar e será monitorado ambulatorialmente. No período pós-transplante, o paciente continua sob avaliação para detecção de qualquer eventual complicação (Gratwohl, 2008)

3.3 O TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

O princípio do transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas envolve a administração de altas doses de quimioterapia, seguida pela infusão de CTH do próprio paciente (Oliveira; Kerbauy, 2009). Neste procedimento, as CTH devem ser coletadas antes da internação do paciente, sendo congeladas e preservadas até a infusão.

Durante a internação, o paciente recebe a quimioterapia em altas doses, a qual é responsável pela maioria das complicações adversas. A pancitopenia severa é o efeito colateral

mais frequente. Como as CTH são do próprio paciente, não há necessidade de imunossupressão pós-transplante (Oliveira; Kerbauy, 2009).

Os critérios de seleção para o auto-TCTH são semelhantes aos do transplante alogênico, em razão das toxicidades associadas aos regimes de condicionamento. Os critérios de inclusão são: idade abaixo de 70 anos, avaliação clínica detalhada, *performance status* Karnofsky maior que 70%, estado nutricional adequado, fração de ejeção ventricular acima de 50% avaliada por ecocardiograma, função pulmonar superior a 60% no volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), ausência de hepatite aguda, cirrose ou doença hepática ativa. Atualmente, o auto-TCTH é um dos procedimentos mais executados no Brasil e no mundo (Oliveira; Kerbauy, 2009).

Quanto ao momento da realização do auto-TCTH, recomenda-se que, para uma parte dos subtipos de linfomas, o procedimento seja realizado como estratégia de consolidação em primeira remissão, especialmente no caso do LCM. Em outros subtipos, o auto-TCTH pode ser indicado em segunda remissão, com o objetivo de otimizar as taxas de sobrevida.

3.4 LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

A primeira descrição de uma entidade semelhante ao Linfoma de Células do Manto foi realizada por Hicks, Rappaport e Winter em 1956 (Hicks *et al.*, 1956). No entanto, existem tipos diferentes de linfoma não-Hodgkin, e outros diferentes sistemas foram usados para classificá-los, como na Classificação Kiel, o LCM foi comparado ao Linfoma Centrocítico. Em 1992 nova classificação foi feita pela *Revised European American Classification for Lymphoma* (REAL) (Banks *et al.*, 1992; Harris *et al.*, 1994) e em 2001 pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como um subtipo de Linfoma não-Hodgkin de células B (LNH-B) (Campo *et al.*, 2011). A partir de então passou a ser denominado de Linfoma de Células do Manto.

A OMS agrupou os linfomas com base no tipo de linfócito de onde se origina a patologia; com base na morfologia e rapidez de disseminação; também baseado nas características cromossômicas das células do linfoma; e na presença de determinadas proteínas na superfície das células neoplásicas (Melo *et al.*, 2024).

Quanto à classificação do tipo de linfócito que dá origem à patologia, tem-se: linfomas de células B (ou linfócitos B), linfomas de células T (ou de linfócitos T) e linfomas de células NK (células *natural killer*). Dentre eles, os linfomas de células B são os mais comuns, correspondendo aproximadamente em 85% dos casos de linfomas não-Hodgkin. Em relação a rapidez de disseminação, são subdivididos em “linfomas de baixo grau” (Linfoma de zona

marginal nodal, Linfoma de zona marginal extranodal do tipo MALT, Linfoma folicular e Linfoma de células do manto); “linfomas de grau intermediário” (Linfoma difuso de grandes células B, Linfoma mediastinal de grandes células e Linfoma anaplásico de grandes células); e “linfomas de alto grau” (Linfoma de Burkitt e o Linfoma Linfoblástico T).

LCM corresponde aproximadamente entre 3 a 10% de todos os Linfomas não-Hodgkin. É uma neoplasia que normalmente acomete indivíduos com idade superior a 60 anos e do sexo masculino. Dados norte-americanos e europeus mostram uma prevalência de 2,3 a 2,5 homens para cada mulher acometida, com idade média ao diagnóstico de 60 a 65 anos (Lynch *et al.*, 2025; Morton *et al.*, 2006; Santos *et al.*, 2023; Zhou *et al.*, 2008).

No estudo de Duarte *et al.* (2023) foi relatada uma prevalência de pacientes do sexo masculino (87%), com idade média de 52,8 anos, submetidos ao auto-TCTH após a primeira remissão. Os autores concluíram que o LCM é um linfoma não-Hodgkin de manifestação heterogênea, podendo apresentar um comportamento agressivo e devastador. Ainda segundo os mesmos autores são necessárias mais possibilidades terapêuticas, como o auto-TCTH, que propiciem o aumento da sobrevida global para esses pacientes (Duarte *et al.*, 2023).

Recentemente Santos *et al.* (2023) realizaram um estudo epidemiológico sobre linfoma da célula do manto no Brasil com 203 pacientes, sendo 144 do sexo masculino, com idade ao diagnóstico de 65 anos, a maioria atendida na rede pública. Inicialmente 182 pacientes foram tratados com citarabina em altas doses, 174 com rituximabe e, 55 foram submetidos ao transplante autólogo de células-tronco. Em pacientes mais jovens, com menos de 70 anos, foram tratados com citarabina em altas doses e apenas 38% foram submetidos ao transplante autólogo. Portanto, do total desses pacientes poucos se mostraram elegíveis para o procedimento (Santos *et al.*, 2023).

3.5 ETIOLOGIA

Agentes infecciosos ou inflamatórios, doenças associadas, exposição ambiental à radiação, toxinas, medicamentos, álcool ou drogas não se mostram clara com relação à patogênese do LCM. No entanto, indivíduos com história familiar de neoplasia hematológica tem um risco duas vezes maior de desenvolver LCM quando comparado com a população em geral. Ao que parece, essa relação familiar pode estar associada a suscetibilidade genética para o desenvolvimento de linfoma em indivíduos de uma mesma família ou a exposição ambiental desses indivíduos a fatores ainda pouco estudados (Campo *et al.*, 2011).

3.6 PATOGÊNESE

A patogênese do LCM é caracterizada por inúmeras alterações genéticas, com ganhos, perdas e ampliações de regiões cromossômicas contendo genes envolvidos tanto na regulação do ciclo celular quanto nas vias de reparo do DNA e apoptose celular (Hartmann *et al.*, 2010).

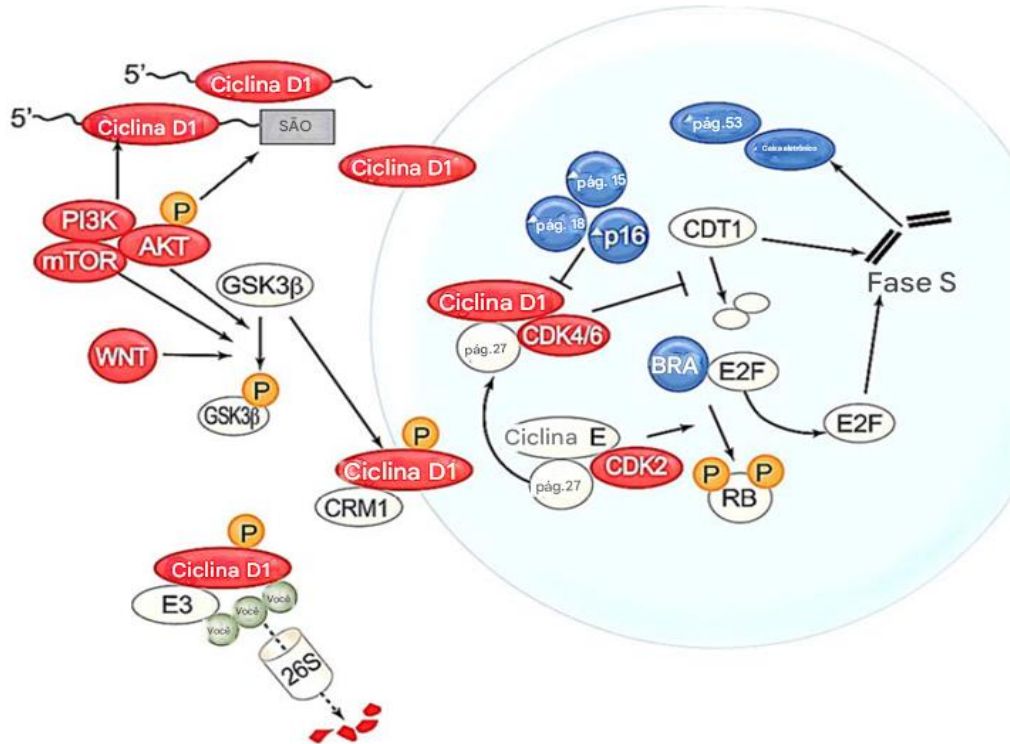
A alteração genética primária é a translocação entre o gene responsável pela síntese da cadeia pesada da imunoglobulina localizado no cromossoma 14 e o gene responsável pela síntese da proteína da ciclina D1 (CCND1), localizado no cromossoma 11. Esta proteína é responsável pela transição natural da fase G1 do ciclo celular para a fase S. Sendo assim, a t(11;14) (q13; q32) resulta em super-expressão da proteína ciclina D1 acelerando o ciclo celular e promovendo proliferação celular descontrolada (Hartmann *et al.*, 2010; Lim; Kaldis, 2013).

Entretanto, quando ocorre a translocação t(11;14) (q13; q32) e há uma super-expressão da proteína ciclina D1, os efeitos inibitórios das proteínas p16, p23 e p27 são superados. Essa condição leva a um desequilíbrio que provoca um estímulo anormal para a transição da fase G1 para a fase S do ciclo celular, tendo como resultado um aumento da proliferação celular. Além disso, as deleções observadas no *locus* do gene CDKN2A causam uma redução na transcrição das proteínas p16, p23 e p27, resultando em uma perda maior de controle regulatório sobre o complexo CCND1-CDK4/6, intensificando ainda mais o descontrole na proliferação celular. Também pode ocorrer a deleção do gene CDKN2A, que impacta em importantes supressores tumorais, como a via ARF/MDM2/TP53. O gene TP53 é um dos mais reconhecidos “freios moleculares” e atua por meio de seu fator de transcrição (p53). Normalmente, esse gene permanece inativo no núcleo celular, ligado ao gene MDM2, formando um complexo estável MDM2/TP53 (Perez-Galan *et al.*, 2011).

No entanto, quando há dano ao material genético, enzimas isolam o gene MDM2 do gene TP53, provocando um aumento de sua concentração, ativando as vias que inibem as CDKs e leva à interrupção do ciclo celular na fase G1 para que o DNA possa ser reparado. Se, por alguma razão, esse reparo não ocorrer, o gene TP53, por meio do seu fator de transcrição, p53, provocará a apoptose da célula alterada. No entanto, para que esse processo aconteça, é essencial que o p53 permaneça estável e ativo. O p53 se liga ao ARF, e essa ligação é responsável por estabilizar o p53, evitando sua degradação. No entanto, a deleção do CDKN2A, em particular nas variantes mais agressivas do LCM, provoca uma redução do ARF, desencadeando a instabilidade do p53, facilitando sua degradação e diminuindo sua “meia-vida”, além de reduzir seus efeitos antineoplásicos. Adicionalmente, também são registradas

mutações que resultam na inativação direta do gene TP53 e inativação do p53 por meio da deleção dos genes ARF ou amplificação do MDM2 (Perez-Galan *et al.*, 2011) (Figura 1).

Figura 1 - Ciclina D1 no centro da patogênese do Linfoma de Células do Manto

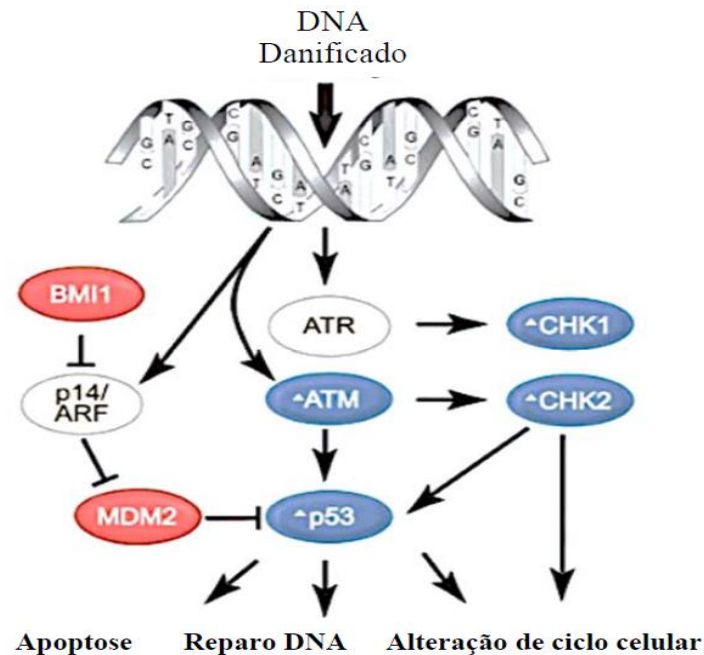


Nota: Ciclina D1, no centro da patogênese do LCM. A estabilidade e a tradução do mRNA da ciclina D1 são aumentadas pela via PI3K/AKT/mTOR. A ciclina D1 se transloca para o núcleo e forma uma holoenzima com CDK4/6 para fosforilar a proteína do retinoblastoma (RB), resultando na liberação de fatores de transcrição E2F e na transição de fase G1 / S. Além disso, os complexos ciclina D1/CDK4 têm funções independentes de cinase, notavelmente a ligação do inibidor do ciclo celular p27kip, que é, portanto, titulado para longe dos complexos ciclinaE/CDK2, promovendo ainda mais a progressão do ciclo celular. A ciclina D1/CDK4 inibe a degradação do CDT1, o fator limitante da taxa de replicação do DNA. A estabilização do CDT1 na fase S pode induzir a replicação de segmentos cromossômicos já transcritos, dando origem a um aumento no número de quebras de fita dupla e ativação de pontos de verificação de danos no DNA. Na fase S, a ciclina D1 é fosforilada na treonina 286 pela GSK3β, exportada do núcleo pelo CRM-1, poliubiquitinada pela ligase E3 SCF (FBX4-αB Crystallin) e degradada pelo proteossoma. A GSK3β é fosforilada e inativada pela sinalização AKT e WNT. Vários componentes desse mecanismo de controle do ciclo celular são alterados na MCL: símbolos azuis (Δ) indicam moléculas inativadas ou reguladas negativamente; símbolos vermelhos, moléculas ativadas ou super-expressas.

Fonte: Adaptado de (Perez-Galan *et al.*, 2011), p. 27.

Além dessas alterações, existem outras nos mecanismos de sinalização celular e apoptose, incluindo aumento da expressão do fator antiapoptótico BCL-2, deleção do gene pró-apoptótico BCL2L11 e inativação de reguladores da via NF-κβ, que impactam na proliferação e sobrevivência das células neoplásicas (Figura 2).

Figura 2 - Respostas defeituosas a danos no DNA em pacientes portadores de Linfoma de Células do Manto.



Nota: Danos no DNA ativam as cinases ATM e ATR, juntamente com p53 e p14/ARF, que podem induzir parada do ciclo celular, reparo do DNA ou apoptose. A ligase E3-ubiquitina MDM2, que tem como alvo o p53 para degradação proteossomal, é inibida por ARF, que por sua vez é inibida por BMI1. CHK1 e CHK2, ativados por ATR e ATM, respectivamente, fosforilam substratos-chave (p53, CDC25A e CDC25B), levando à parada do ciclo celular. Várias etapas dessa resposta a danos no DNA são alteradas em LCM: símbolos azuis indicam moléculas inativadas ou sub-reguladas; símbolos vermelhos, moléculas ativadas ou super-expressas.

Fonte: Adaptado de (Perez-Galan *et al.*, 2011), p. 29.

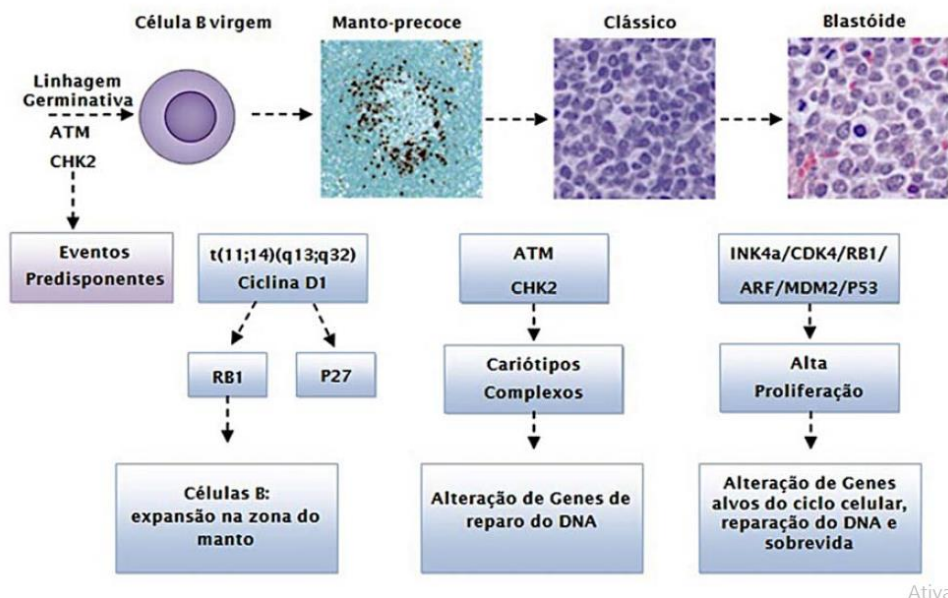
No entanto, mesmo que a super-expressão da proteína ciclina D1 seja considerada um marco genético na patogênese do LCM, ela pode não estar presente em todos os casos. Há relatos de pacientes diagnosticados com linfoma que apresentam características morfológicas, imunofenóticas e genéticas semelhantes ao LCM, mas sem a expressão de ciclina D1. Estudos genéticos mostraram que essas variantes podem corresponder a até 10% dos casos, apresentando translocações cromossômicas dos genes que codificam as ciclinas D2 e D3 com os genes das cadeias pesada e leve das imunoglobulinas. Como resultado, ocorre a superexpressão das ciclinas D2 e D3, que assumem os efeitos oncogênicos anteriormente associados apenas à ciclina D1. Esses achados indicam que o diagnóstico e a caracterização do LCM não devem se restringir apenas à expressão elevada da ciclina D1.

Outros importantes marcadores biológicos têm sido descritos na oncogênese e progressão tumoral, com destaque, o SOX-11, fator de transcrição SOX-11 o qual está presente em 90-95% dos casos de LCM independente da positividade da ciclina D1. Seus efeitos na patogênese do LCM estão ligados aos mecanismos de proliferação celular, diferenciação dos

linfócitos B, apoptose e angiogênese. Um dos alvos mais importantes do SOX-11 na ontogenia linfocitária é o PAX-5, um fator regulador da diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos maduros. No entanto, o estímulo à expressão de PAX-5 torna o linfócito pouco responsivo aos sinais de diferenciação bloqueando seu processo de maturação e culmina na formação de células neoplásicas. Além disso, o SOX-11 também se relaciona a efeitos pró-angiogênicos. A angiogênese que ocorre nesse cenário deve-se ao estímulo da secreção de fatores solúveis, principalmente o PDGFA (*platelet derived growth factor A*), que resulta na proliferação de células endoteliais, migração de células para os sítios envolvidos e neoformação de vasos determinando aumento da microdensidade vascular (MDV) local. O aumento desregulado do suprimento sanguíneo promove crescimento tumoral e progressão da doença.

Diante disso, este complexo conjunto de alterações genéticas, fatores de transcrição e biomarcadores celulares que estimulam a proliferação celular, impedem a reparação de DNA, como também inibem a apoptose celular e aumentam a angiogênese do microambiente tumoral que determinarão a evolução citológica, histológica e apresentação clínica e biológica do LCM (Jares *et al.*, 2012) (Figura 3).

Figura 3 - Modelo histológico, genético e molecular da patogênese de Linfoma de Células do Manto



Fonte: Adaptado de (Jares *et al.*, 2012), p. 3417.

3.7 CARACTERÍSTICAS BIOLÓGICAS DO LCM

O LCM é um tipo raro e agressivo de LNH que representa aproximadamente 3% a 10% dos casos de LNH. Ele se origina nas células B do manto, uma zona periférica dos folículos linfóides, e é caracterizado pela superexpressão da ciclina D1, resultado de uma translocação cromossômica específica [t(11;14) (q13;q32)]. Essa translocação leva à fusão do gene CCND1 (ciclina D1) com o *locus* do gene IGH (imunoglobulina pesada), causando proliferação celular descontrolada.

As células do LCM tipicamente expressam marcadores de células B como CD19, CD20, CD5 e CD43, mas são negativas para CD23, um marcador que auxilia na diferenciação do LCM de outros linfomas como a leucemia linfocítica crônica (LLC). Além disso, o LCM, geralmente é associado a mutações no gene TP53, perda de genes supressores tumorais como o RB1 e inativação de vias reguladoras de apoptose.

3.8 FATORES PROGNÓSTICOS DO LCM

O prognóstico dos pacientes com LCM é geralmente desfavorável, com uma mediana de sobrevida estimada entre 3 e 7 anos. No entanto, essa estimativa pode variar substancialmente de acordo com características clínicas e laboratoriais individuais. O Índice Prognóstico Internacional para o Linfoma de Células do Manto (MIPI) é amplamente utilizado para estratificação de risco e incorpora variáveis como idade, ECOG *status*, níveis séricos de lactato desidrogenase e contagem de leucócitos. Pacientes classificados com MIPI elevado apresentam desfechos significativamente piores, com menor sobrevida global. A presença de mutações no gene TP53 é considerada um dos mais importantes marcadores de mau prognóstico, estando relacionada à menor taxa de resposta ao tratamento e à redução significativa da sobrevida (Lim *et al.*, 2010). Outro parâmetro relevante é o índice de proliferação celular medido pela expressão do Ki-67; valores elevados de Ki-67 refletem um fenótipo mais agressivo da doença e estão associados a piores desfechos clínicos. A ocorrência de envolvimento extranodal, particularmente quando há infiltração do sistema nervoso central (SNC) ou do trato gastrointestinal, também está vinculada a um prognóstico reservado (Aukema *et al.*, 2018).

O estadiamento clínico, baseado na classificação de Ann Arbor, é também um fator prognóstico utilizado na avaliação inicial dos pacientes com linfoma de células do manto. Essa classificação divide a doença em estágios I a IV, de acordo com a extensão do acometimento

ganglionar e ou extranodal. De modo geral, estágios I e II são considerados localizados, enquanto os estágios III e IV refletem doença avançada e disseminada.

Estudos mostram consistentemente que a maioria dos pacientes com LCM apresenta diagnóstico nos estágios avançados (III-IV), o que está associado a piores respostas ao tratamento e menor sobrevida global. No estudo clássico de Bosch *et al.* (1998), aproximadamente 95 % dos 59 pacientes avaliados estavam nos estágios III-IV no momento do diagnóstico, e o estadiamento IV foi identificado como fator independente de pior resposta à terapia e redução da sobrevida mediana (~49 meses) (Bosch *et al.*, 1998).

Em termos de morfologia tumoral, a forma clássica do LCM é, de longe, a mais frequentemente observada e é caracterizada por uma população de células linfóides de tamanho pequeno a médio, com núcleo geralmente irregular e cromatina mais condensada, refletindo um padrão relativamente uniforme. Por outro lado, os subtipos blastoide e pleomórfico representam variantes histológicas de comportamento clínico mais agressivo. A variante blastoide exibe células de tamanho maior com morfologia semelhante à de linfoblastos, incluindo núcleos relativamente grandes com cromatina frouxa e nucléolos proeminentes. Já a variante pleomórfica é definida por uma população celular hipervariável em tamanho e forma, frequentemente com grandes núcleos ovalados ou irregulares e nucléolos evidentes, podendo se assemelhar morfológicamente a um DLBCL. Tanto a variante blastoide quanto a pleomórfica estão associadas a índices elevados de proliferação e a um curso clínico desfavorável, com prognóstico significativamente pior do que o observado no LCM clássico (Khanlari *et al.*, 2023).

O MIPI é um escore validado em diversas séries e foi estabelecido com base em quatro variáveis clínicas e laboratoriais: idade, estado funcional (avaliado pelo escore ECOG), níveis séricos de DHL e contagem de leucócitos (Lim *et al.*, 2010). No entanto, os principais marcadores prognósticos, independentemente das características clínicas, são a taxa de proliferação celular, medida pela expressão de Ki-67, e a expressão de p53. Valores elevados desses marcadores (p53 mutado e Ki-67 > 30%), em conjunto com a morfologia blastoide, recentemente têm sido associados a uma biologia de alto risco, caracterizada por um tempo livre de falha e uma sobrevida global significativamente reduzidos (Aukema *et al.*, 2018; Lim *et al.*, 2010; Silkenstedt; Dreyling, 2023).

A avaliação imuno-histoquímica do Ki-67 foi confirmada prospectivamente como um marcador prognóstico confiável e, quando combinada ao MIPI (MIPI-c), representa uma ferramenta altamente recomendada para estimar o perfil de risco individual. Pacientes com Ki-67 > 30% podem ser candidatos a estratégias terapêuticas mais agressivas. Além disso, uma

assinatura genética de proliferação celular foi identificada, permitindo a distinção de subgrupos de pacientes com diferenças superior a cinco anos na sobrevida mediana (Silkenstedt; Dreyling, 2023).

Várias alterações genéticas recorrentes no LCM têm sido associadas a prognósticos desfavoráveis. Deleções no *locus* 17p13 ou mutações no gene TP53, assim como deleções em Ciclina-Dependente Kinase Inibidor 2ª (CDKN2A), foram consistentemente vinculadas a piores desfechos clínicos. Mesmo em pacientes jovens tratados com altas doses de citarabina e transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas, a presença dessas alterações, especialmente em CDKN2A (p16) e TP53, tem sido indicativa de um prognóstico adverso. Além disso, mutações em TP53 correlacionam-se significativamente com Ki-67 elevado (> 30%), morfologia blastoide, alto risco pelo MIPI e menor resposta à quimioterapia de indução e a regimes de alta dose (Aukema *et al.*, 2018; Silkenstedt; Dreyling, 2023).

Segundo Silkenstedt & Dreyling (2023), outras alterações genéticas associadas a desfechos desfavoráveis incluem mutações nos genes NOTCH (*Neurogenic locus notch homolog*), KMT2D (*Lysine (K)-specific methyltransferase 2D*), WHSC1 (*Wolf-Hirschhorn syndrome candidate 1*) e CCND1, bem como alterações em MYC (*v-myc avian myelocytomatosis viral oncogene homolog*) (Silkenstedt; Dreyling, 2023). Recentemente, o sequenciamento completo do exame de 152 amostras primárias de LCM levou à identificação de quatro subtipos robustos da doença, contribuindo para uma compreensão mais refinada de sua heterogeneidade biológica.

A Tabela 2 demonstra os fatores de risco, atualmente na rotina clínica e potenciais futuramente.

Tabela 2 - Fatores de risco na rotina clínica de pacientes com Linfoma de Células do Manto e potenciais avaliações para o futuro

Na rotina clínica	Potenciais para uso futuro
Idade	Análise da expressão de RNA “MCL35”
Status de desempenho	Expressão SOX11
Envolvimento do sistema nervoso central no diagnóstico	Mutações/deleções TP53 por análise de sequenciamento
Estágio da doença (I e II vs. III e IV)	Mutações NOTCH1
Nível sérico β2-microglobulina e DHL	Mutações CDKN2A
Morfologia (clássica vs. blastoides)	Mutações WHSC1
MIPI	Alterações MYC
Ki67 (<30% vs. >30%)	Mutações CCND1
Expressão TP53 por imunohistoquímica	Mutações BIRC3 (relativas ao tratamento com ibrutinibe)

Mutações CARD11 (relativas ao tratamento com ibrutinibe)
 Mutações SMARCA4 (relativas ao tratamento com venetoclax)
 Teste MRD

DHL (Nível de Desidrogenase Láctica), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Fonte: (Silkenstedt; Dreyling, 2023), p. 38.

A variabilidade no curso clínico do LCM, indolente *versus* agressivo (Tabela 3), é ainda mais evidenciada pela correlação com o *status* mutacional da região variável da cadeia pesada da imunoglobulina, perfil de metilação e expressão do SOX-11. Além disso, são distinguidos subtipos como o LCM negativo para ciclina-D1, a neoplasia de LCM *in situ* e o impacto do cariótipo no prognóstico. Fatores como a taxa de Ki-67, o padrão morfológico (clássico *vs* blastoide/pleomórfico) e a assinatura gênica de proliferação contribuem para um prognóstico mais preciso (Lynch *et al.*, 2025). Estudos com ênfase na dinâmica mutacional e evolução clonal em pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase de Bruton (BTK) (ibrutinibe, acalabrutinibe) e/ou antagonistas de Bcl2 (venetoclax) melhoram a compreensão do impacto prognóstico de mutações somáticas nos genes TP53 (*Tumor Protein p53*), BIRC3 (*Baculoviral IAP Repeat Containing 3*), CDKN2A (*Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A*), MAP3K14 (*Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 14*), NOTCH2 (*Neurogenic locus notch homolog 2*), NSD2 (*Nuclear receptor-binding SET domain protein 2*) e SMARCA4 (*SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator of Chromatin, Subfamily A, Member 4*) (Jain; Wang, 2019; Santos *et al.*, 2023).

Tabela 3 - Variabilidade do curso clínico do Linfoma de Células do Manto

LCM indolente	LCM agressivo
Assintomático	Sintomático (sintomas B)
Extranodal/leucêmico	Geralmente envolvimento nodal
Ki67 menos 30%	Ki67 maior que 30%
MIPI - Pontuação baixa	MIPI - Pontuação Alta
Pequenas células na morfologia	Pode ter células blastoides
Em geral, SOX 11 negativo	SOX 11 positivo
Ausência de mutação 179/p53	Mutação P53/cariótipo complexo

LCM (Linfoma de Células do Manto), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Fonte: (Lynch *et al.*, 2025)

3.9 FATORES DE RISCO PARA LCM

Os fatores de risco associados ao linfoma de células do manto ainda não estão completamente estabelecidos, uma vez que seu desenvolvimento resulta de complexas interações entre mecanismos celulares intrínsecos e o microambiente tumoral. Alguns autores sugerem que estímulos antigênicos crônicos, semelhantes aos observados na leucemia linfocítica crônica, podem desempenhar um papel na patogênese do LCM (Jain; Wang, 2019; Li *et al.*, 2021; Quintanilla-Martinez *et al.*, 2003; Wang *et al.*, 2007).

No caso do LNH, a identificação de fatores de risco permanece um desafio. Estudos clínicos, genéticos e genômicos voltados à sua investigação apresentam dificuldades metodológicas e exigem delineamentos robustos e cautelosos (Zhang *et al.*, 2011). Uma meta-análise recente conduzida por Shi *et al.* (2022) avaliou possíveis associações entre fatores ambientais e o risco de LNH. Embora algumas correlações tenham sido sugeridas, os resultados não foram suficientes para estabelecer evidências conclusivas que sustentem essa relação (Shi *et al.*, 2022).

3.10 DIAGNÓSTICO

Para van Dongen *et al.* (2003), geralmente o diagnóstico de LCM requer a biópsia, preferencialmente excisional, de um gânglio aumentado e o exame das células ao microscópio. Biópsias também podem ser obtidas de outros tecidos corporais. Outros métodos de diagnóstico, incluindo citogenética e FISH (hibridização *in situ* por fluorescência), também são utilizados. PCR (reação em cadeia da polimerase) e *primers* clonotípicos CER3 são menos utilizados (van Dongen *et al.*, 2003).

De acordo com Swerdlow *et al.* (2016) e Jain; Wang (2019), ao avaliar pacientes com LCM, é de suma importância realizar uma anamnese detalhada, exame físico minucioso, análise de desempenho, verificação da presença de comorbidades e identificação de sintomas B. Exames complementares recomendados incluem hemograma com diferencial, painel metabólico, dosagem de DHL, níveis de beta-2 microglobulina, além de sorologias para HIV e hepatites. Em geral, procedimentos como biópsia da medula óssea e biópsia do tecido afetado são executados no momento do diagnóstico. A análise imunohistoquímica do tecido biopsiado normalmente revela uma forte expressão nuclear da ciclina D1 (BCL-1 ou PRAD-1) e a

expressão de SOX-11, sendo imprescindível avaliar a porcentagem de Ki-67. A característica imunofenotípica dessa patologia é definida pela presença de células que expressam marcadores típicos de células B, como CD5 e CD20, e pela ausência da expressão de CD23, CD200, BCL6 e LEF1. Essas células também costumam ser positivas para CD43, BCL2, SOX11 e FMC7. A FISH e o cariótipo podem ser realizados para evidenciar a presença da translocação t(11;14) (q13; q32). Além disso, os pacientes devem ser submetidos a exames de imagem para estadiamento, que podem ser tomografias computadorizadas ou PET scan (*Positron Emission Tomography*) (Jain; Wang, 2019; Swerdlow *et al.*, 2016).

3.11 TRATAMENTO

A opção da estratégia terapêutica mais adequada, atualmente, se baseia, principalmente no estadiamento da doença, na idade do paciente, em seu *status* de desempenho (score ECOG) e nas comorbidades associadas.

Formas indolentes de LCM com pontuação MIPI baixa, genes IGH hipermutados, negatividade para SOX11 e cariótipo não complexo podem ser monitoradas sem tratamento imediato. Assim, a observação e espera são apropriadas em pacientes que apresentam (1) Ki-67 < 30%, (2) diâmetro máximo do tumor menor que 3 cm, nível sérico de DHL normal, (3) nível normal de beta-2 microglobulina, (4) ausência de sintomas de B e (5) histologia não blastoide (Lee; Martin, 2020).

Nos estudos de Vandenberghe *et al.* (1997), Leitch *et al.* (2003), Hoster *et al.* (2009), descrevem que em relação ao estadiamento, apenas 10-20% dos pacientes apresentam comprometimento restrito a 1 a 3 cadeias linfonodais adjacentes no momento do diagnóstico, sendo considerados portadores de doença localizada. Nesses casos, a radioterapia desempenha um papel significativo, sendo utilizada com a técnica de campo envolvido, tanto isoladamente quanto em combinação com quimioterapia, cujas respostas a tornam uma opção viável para pacientes com doença localizada (Hoster *et al.*, 2009; Leitch *et al.*, 2003; Vandenberghe *et al.*, 1997).

Hoster *et al.* (2009) relatam que entre 80% e 90% dos pacientes com diagnóstico de linfoma de células do manto já apresentam doença disseminada no momento do diagnóstico. Diante desse cenário, diversos estudos têm enfatizado a importância da escolha da melhor estratégia terapêutica de primeira linha, com o objetivo de prolongar a sobrevida global. Três abordagens têm se mostrado particularmente eficazes: o uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, a administração de citarabina em doses $\geq 1\text{g/m}^2$ e a realização do transplante autólogo de

células-tronco hematopoiéticas como consolidação após quimioterapia em altas doses durante a primeira remissão (Hoster *et al.*, 2009).

Contudo, a indicação do auto-TCTH deve considerar cuidadosamente o *status* funcional e a idade do paciente, visto que esses fatores são determinantes na definição do tratamento mais apropriado. Nesse contexto, torna-se essencial estratificar os pacientes em dois grupos principais: aqueles elegíveis ao auto-TCTH e aqueles não elegíveis a essa modalidade terapêutica, a fim de individualizar as condutas e otimizar os desfechos clínicos.

Conforme evidenciado em ensaio clínico randomizado, aberto, conduzido por Hermine *et al.* (2016), de fase 3, pacientes com 65 anos ou menos com LCM em estágio II-IV não tratados previamente foram randomizados, para receber seis cursos de R-CHOP (rituximabe, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) seguidos por auto-TCTH (grupo controle), ou seis cursos alternados, sendo três ciclos R-CHOP e três ciclos de R-DHAP (rituximabe, dexametasona, citarabina em alta dose e cisplatina) seguidos por auto-TCTH (grupo citarabina). Os pacientes foram estratificados por grupo de estudo e índice prognóstico internacional. O desfecho primário desse estudo foi o tempo até a falha do tratamento, definido como o intervalo entre a randomização e a ocorrência de doença estável após pelo menos quatro ciclos de indução, progressão ou morte por qualquer causa. Após mediana de seguimento de 6,1 anos, os resultados demonstraram benefício significativo com o uso de citarabina em altas doses. Os pacientes do grupo que recebeu citarabina apresentaram tempo até a falha do tratamento significativamente mais longo (mediana de 9,1 anos vs. 3,9 anos; p corrigido = 0,038) e maior taxa de remissão completa após a indução (55% vs. 39%; $p = 0,0005$), em comparação ao grupo controle. Assim, a combinação de imunoquimioterapia com citarabina em altas doses seguidas de auto-TCTH mostrou-se superior, devendo ser considerada o padrão terapêutico em pacientes com linfoma de células do manto com idade igual ou inferior a 65 anos (Hermine *et al.*, 2016).

No estudo conduzido por Hoster *et al.* (2024), observou-se que o prognóstico de pacientes idosos com linfoma de células do manto foi significativamente aprimorado com a introdução da imunoquimioterapia, seguida pela manutenção com rituximabe. A avaliação da doença residual mínima (DRM) foi prospectivamente incorporada ao protocolo do estudo clínico europeu voltado para pacientes idosos, visando sua aplicação como ferramenta prognóstica e de individualização terapêutica. Um ensaio de qPCR com sensibilidade mediana de 1×10^{-5} permitiu a detecção de marcadores moleculares em 80% dos 288 pacientes incluídos, em um contexto internacional, multicêntrico e multilaboratorial. Observou-se que uma maior

carga tumoral inicial facilitava a identificação de marcadores moleculares para monitoramento da DRM (Hoster *et al.*, 2024).

A manutenção com rituximabe demonstrou benefício significativo em termos de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes que alcançaram negatização da DrM (*Deep Molecular response*) ao final da fase de indução, especialmente entre aqueles tratados com o regime R-CHOP. Por outro lado, a manutenção foi menos eficaz entre os pacientes que permaneceram com DrM positiva após a indução. Comparativamente, o regime R-FC mostrou-se superior ao R-CHOP em sua capacidade de erradicar a DrM de forma mais rápida e eficaz. A persistência de DrM positiva mesmo em remissão clínica após a indução foi associada a um tempo mediano reduzido até a progressão clínica, variando entre 1 e 1,7 anos. Esses achados confirmam a utilidade da avaliação da DrM como ferramenta prognóstica e reforçam a eficácia da manutenção com rituximabe em pacientes que apresentam resposta molecular completa após a terapia de indução (Hoster *et al.*, 2024).

De acordo com estudo recente de Lynch *et al.* (2025), pacientes com linfoma de células do manto em recaída ou refratários frequentemente requerem abordagens terapêuticas mais intensivas, incluindo esquemas de quimioterapia de resgate seguidos de transplante autólogo ou alogênico de células-tronco hematopoiéticas. Os autores também destacam a crescente incorporação de terapias alvo como opções de segunda linha, aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA), que apresentam perfis de toxicidade mais favoráveis em comparação aos regimes citotóxicos convencionais (Lynch *et al.*, 2025) (Tabela 4).

Tabela 4 - Agentes de segunda linha, com menos efeitos colaterais, aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) para pacientes com Linfoma de Células do Manto.

Agentes de segunda linha	Ação principal	Como eles funcionam	Estudos de referência que levou à aprovação e aos dados de sobrevivência
Ibrutinibe, zanubritinibe, acalubritinibe	Inibidores de BTK (iBTK)	Inibir a sinalização do receptor de células B (BCR) constitutivamente ativado por meio da inibição do BTK a jusante do BCR nas células do manto e também efeitos imunomoduladores nas células T. Acalubritinib e zanubritinibe ligam-se à cisteína 481 do BTK e inibem irreversivelmente o BTK alvo; eles têm menos ação em alvos não alvo [14]	Ibrutinibe: ORR 66%, PFS 12,3 meses, OS 25 meses (Wang <i>et al.</i> , 2015; Dreyling <i>et al.</i> , 2016; Rule <i>et al.</i> , 2017) Acalubritinib PFS 20 meses não atingido no acompanhamento de 26 meses (Wang <i>et al.</i> , 2018). Zanubritinibe ORR 84% (Song <i>et al.</i> , 2020; Tam <i>et al.</i> , 2021) Acalubritinib e zanubritinibe não são eficazes para a mutação BTK C481 S.
Venetoclax	Inibidores de BCL 2 (iBCL2)	BCL 2 é superexpresso em MCL, a inibição de BCL2 aumenta a apoptose de células MCL	Aprovação de Venetoclax com base na Fase I ORR 75%, CR 21% em pacientes que não estavam tomando inibidores de BTK anteriormente (Davids <i>et al.</i> , 2021). Aprovado em combinação com rituximabe ou ibrutinibe
Bortezomibe	Inibidor de proteassoma	Diminui a sinalização de NF KB, inibindo a degradação de p 27 e, portanto, a parada do ciclo celular	Em MCL recidivado não exposto a inibidores de BTK, bortezomibe como agente único OS 23,5 meses, o tempo médio de progressão foi de 6,7 meses (Goy <i>et al.</i> , 2009; Fisher <i>et al.</i> , 2006).

Lenalidomida	Agente imunomodulador	Citotoxicidade direta em células MCL, aumento de células dendríticas, ativação de células NK e T e supressão da angiogênese	Lenalidomida agente único ORR 28%, duração da resposta 16,6 meses (Goy <i>et al.</i> , 2013; Zinzani <i>et al.</i> , 2013).
Rituximabe	Anticorpos monoclonais	Anticorpos projetados para um receptor específico em células B	O rituximabe em regimes combinados é aprovado (Wang <i>et al.</i> , 2016; Lamm <i>et al.</i> , 2011).
Polatuzumabe, inotuzumabe, pinatuzumabe, loncastuximabe e naratuximabe	Anticorpos conjugados	Ligantes de anticorpos anti-CD79, anti-CD 22, anti-CD 19 e anti-CD 37 que se ligam a alvos e administram medicamentos citotóxicos	Em ensaios clínicos
Brexucabtagene autoleucel	Terapia com células T CAR (células T receptoras de antígeno quimérico)	Células T autólogas geneticamente modificadas transduzidas com receptor CD 19 para combater células de linfoma	ZUMA-2 ORR 87%, CR de 62% em MCL recidivado (Wang <i>et al.</i> , 2020).
Blinatumomabe Mosunetuzumab	Anticorpos biespecíficos	Um anticorpo que realiza a ligação cruzada de células B e células T ligando CD3 e CD 19/CD20	Em ensaios clínicos
Venetoclax + ibrutinib	combinação de iBTK e iBCL2	Inibindo 2 vias, BTK e BCL2, e tendo um efeito sinérgico	Estudo AIM CR 42-62%, OS 32 meses (Wang <i>et al.</i> , 2016)

Fonte: (Lynch *et al.*, 2025), p. 9-10.

4 METODOLOGIA E ESTRATÉGIAS DE AÇÃO

4.1 MÉTODO

Trata-se de um estudo retrospectivo, multicêntrico e longitudinal, conduzido com o objetivo de analisar as características clínicas e os desfechos de pacientes com diagnóstico confirmado de LCM submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas como estratégia de consolidação terapêutica.

4.2 POPULAÇÃO AMOSTRAL

A amostra deste estudo foi composta por 40 prontuários de pacientes com diagnóstico confirmado de linfoma de células do manto, atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU-UFJF) e no Hospital do Câncer de Muriaé (HCM), ambos localizados no estado de Minas Gerais, Brasil.

A unidade de transplante de medula óssea do HU-UFJF realiza transplantes autólogos desde 2002. Atualmente, conta com cinco leitos dedicados e uma média anual de 30 procedimentos. O serviço de hematologia do HCM, que atende uma população distribuída em cerca de 200 municípios, iniciou a realização de transplantes autólogos de células-tronco hematopoiéticas em dezembro de 2022. Até a data da coleta dos dados, a unidade contava com sete leitos e havia realizado 80 transplantes.

Com o objetivo de ampliar a abrangência da casuística, também foram incorporadas informações do Registro Brasileiro de Linfoma de Células do Manto (RBLCM). Para garantir a integridade e unicidade dos dados, foi conduzida uma análise rigorosa de duplicidade, e todos os pacientes provenientes do HCM já incluídos no RBLCM foram identificados e excluídos da análise final.

Critérios de inclusão: foram considerados prontuários de todos os pacientes submetidos ao auto-TCTH nas instituições referidas no período de 2004 a agosto de 2024, com diagnóstico de LCM.

Critério de exclusão: foram excluídos da pesquisa todos os pacientes não elegíveis ao auto-TCTH bem como aqueles com KI 67 < 10% e aqueles que não forem possíveis obter dados nos prontuários.

4.3 VARIÁVEIS ANALISADAS

As variáveis analisadas incluíram dados sociodemográficos (como idade e sexo), clínicos (estadiamento da doença, presença de comorbidades e *status* de desempenho), laboratoriais (níveis séricos de lactato desidrogenase, hemograma completo, beta-2 microglobulina, entre outros) e prognósticos, com destaque para o MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Foram também avaliadas variáveis relacionadas ao tratamento, como o tipo e o número de ciclos de quimioterapia recebidos, esquemas terapêuticos empregados, intervalo entre o diagnóstico e a realização do transplante, bem como o regime de condicionamento utilizado.

Adicionalmente, foram consideradas variáveis de resposta terapêutica (resposta completa, resposta parcial, doença estável ou progressão) e os principais desfechos clínicos: sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP). Para este estudo, a SG foi definida como o intervalo entre a data da infusão das células-tronco hematopoiéticas autólogas e a data do óbito por qualquer causa. A SLP, por sua vez, foi definida como o tempo entre a infusão e a ocorrência de progressão da doença ou óbito, considerando-se o primeiro evento observado

4.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada por meio da revisão documental dos prontuários físicos e eletrônicos, obedecendo a critérios previamente estabelecidos para assegurar a padronização e a qualidade das informações extraídas. O presente estudo foi conduzido em conformidade com os princípios éticos que regem a pesquisa envolvendo seres humanos, respeitando integralmente as diretrizes estabelecidas pela Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

No que se refere aos riscos relacionados à pesquisa, não foram identificados riscos diretos aos participantes, uma vez que os dados analisados foram obtidos exclusivamente de registros clínicos já existentes, sem qualquer intervenção direta sobre os pacientes. Para a realização do estudo, foram previamente obtidas as autorizações formais dos setores e das diretorias competentes das instituições participantes, assegurando o cumprimento de todos os requisitos institucionais e éticos necessários. O projeto foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições envolvidas: pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Juiz de Fora (CAAE 75681423.6.0000.5133) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa

da Fundação Cristiano Varella – Hospital do Câncer de Muriaé (CAAE 75681423.6.3001.5105).

4.5 ANÁLISE DOS DADOS

Após a coleta dos dados, os mesmos foram planilhados em Excel e analisados estatisticamente em *software R: Language and Environment for Statistical Computing* (R CORE TEAM, 2024), versão 4.4.1.

Modelo de riscos propodionais de Cox simples foi ajustado com intuito de descrever a relação entre variáveis independentes e tempo até o óbito. Foi realizada a seleção das variáveis para modelo de regressão de Cox múltiplo a ser considerada a partir dos resultados do modelo de Cox simples.

4.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foram empregadas estatísticas descritivas, Figuras e tabelas de frequências absolutas e relativas para caracterizar o conjunto de dados do estudo. Inferências foram realizadas por meio de testes estatísticos não paramétricos. Para a comparação de variáveis qualitativas, foi utilizado o teste de Qui-Quadrado de Pearson, sempre que os pressupostos do teste foram atendidos, e o teste exato de Fisher nos casos em que o Qui-Quadrado não era aplicável. Para a comparação da sobrevida, o teste de *log-rank* foi aplicado nos casos univariados e o modelo de cox para os casos multivariados.

As análises foram conduzidas no *software R: Language and Environment for Statistical Computing* (R CORE TEAM, 2024), versão 4.4.1. O pacote *Tidyverse* (2019) foi empregado para manipulação dos dados e visualização gráfica, enquanto o pacote *Survival* (2024) foi utilizado para análises de sobrevida, teste de *log-rank* e modelo de Cox. O nível de significância adotado para todos os testes foi de 5% ($\alpha = 0,05$).

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Foram avaliados 40 pacientes com idade entre 40 e 70, sendo 34 homens e 6 mulheres. Além disso, no momento do diagnóstico, 90% dos indivíduos apresentavam estadiamento clínico de Ann Arbor avançado (III ou IV), sugerindo um caráter agressivo da doença e sua frequente apresentação em fases tardias (Tabela 5). A Tabela 6 mostra a origem dos pacientes e o regime de condicionamento adotado em cada grupo.

Tabela 5 - Características clínicas, demográficas e terapêuticas dos pacientes deste estudo

Características	(n)	(%)
Sexo		
Masculino	34	(85)
Feminino	6	(15)
Faixa etária		
<40	0	(0,00)
40-59	25	(62,5)
≥60	15	(37,5)
Estadiamento ao diagnóstico		
Estádios I e II	2	(6,45)
Estádio III	8	(25,8)
Estádio IV	21	(67,7)
MIPI		
Alto	11	(33,3)
Intermediário	14	(42,4)
Baixo	8	(24,2)
Morfologia		
Clássico	26	(89,7)
Blastóide	1	(3,4)
Pleomórfico	2	(6,9)
Quimioterapia de indução		
Com citarabina	36	(92,3)
Sem citarabina	3	(7,7)
Status pré TCTH		
Resposta completa	14	(51,9)
Resposta parcial	12	(44,4)
Doença estável	1	(3,7)
Regime de condicionamento		
Com citarabina	28	(70)
Sem citarabina	12	(30)
Status pós TCTH		

Resposta completa	22	(88)
Resposta parcial	3	(12)
Óbito		
Não	25	(62,5)
Sim	15	(37,5)

MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*), TCTH (Transplante de Células-tronco Hematopoiéticas) Fonte: Elaborado pela autora/2025

Tabela 6. Origem e regime de condicionamento quimioterápico dos pacientes deste estudo.

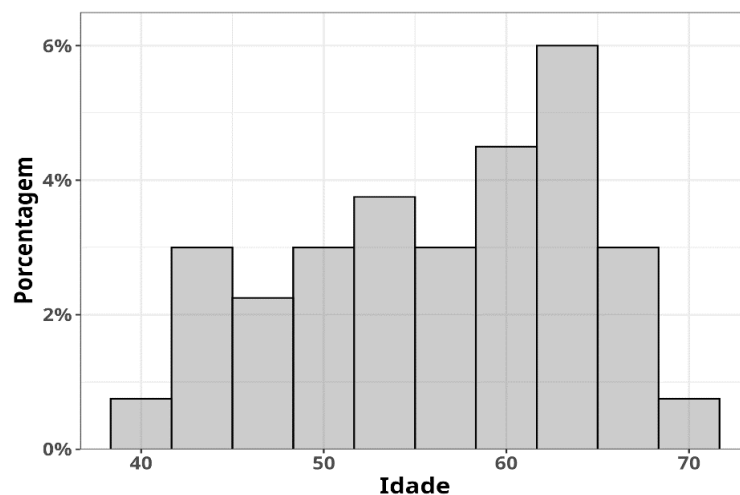
HU - UFJF n =14	7 LEC	7 CBV e LEAM
HCM n =13	3 BuCyVp	10 LACE
RBLCM n = 13	10 BEAM	3 BuCyVp

LEC (Lomustina, etoposide e ciclofosfamida), CBV (carmustina, BCNU e VP-16), LEAM (lomustina, etoposide, Ara-C e melfalano), BEAM (carmustina, etoposide, citarabina e melfalano), LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposide), BuCyVp (bussulfano, ciclofosfamida e etoposide). Fonte: Elaborado pela autora/2025.

5.2 ANÁLISE DESCRITIVA

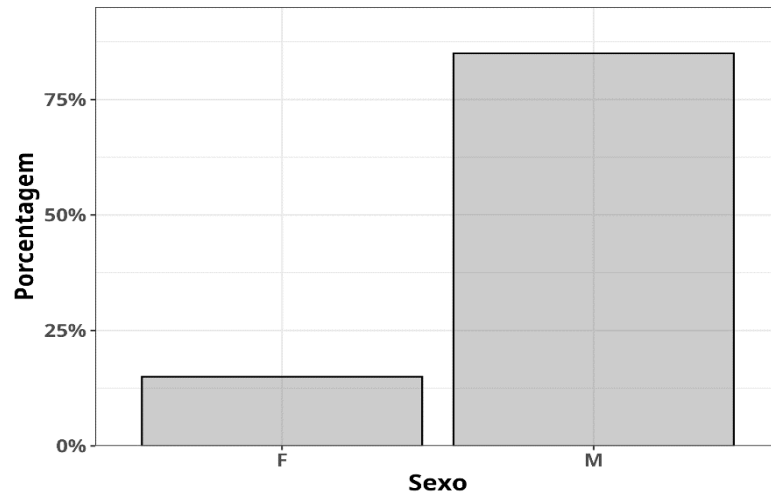
O perfil médio dos pacientes deste estudo é composto por indivíduos idosos (acima de 60 anos), do sexo masculino, e com diagnóstico de câncer em estágio avançado (estadiamento III ou IV). Especificamente, a Figura 4 mostra que a faixa etária mais frequente foi a de 60 a 65 anos ($\approx 12\%$). A maioria dos pacientes era do sexo masculino (80%) (Figura 5) e, quanto ao estadiamento (Figura 6), observa-se que 90% apresentavam estágios avançados da doença (III ou IV).

Figura 4 – Idade dos pacientes deste estudo



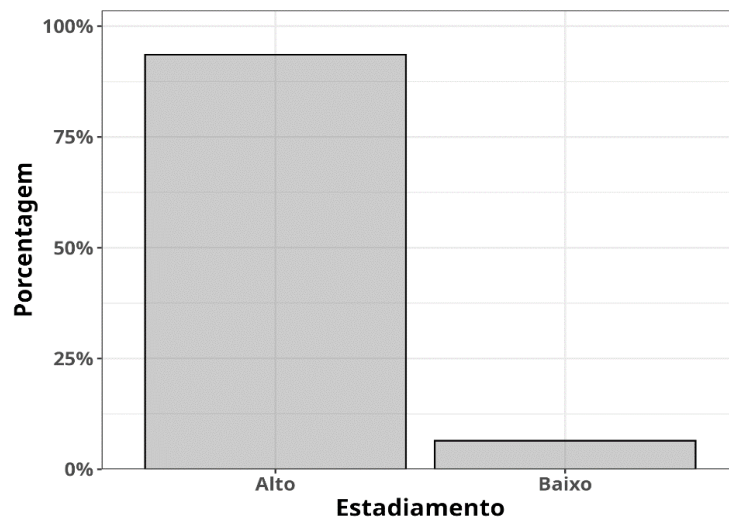
Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

Figura 5 – Sexo dos pacientes deste estudo



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

Figura 6 – Estadiamento dos tumores dos pacientes deste estudo



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

5.3 TESTE DE ASSOCIAÇÃO VARIÁVEIS CLÍNICAS E ÓBITO

Para investigar associações entre as variáveis (estadiamento, idade, sexo, citarabina no RdC e MIPI) e óbito foi usado o teste exato de Fisher. Nenhuma das variáveis analisadas apresentou significância estatística em relação ao desfecho óbito. Uma possível justificativa para a ausência de significância, mesmo em variáveis sabidamente associadas ao prognóstico, como o estadiamento clínico, é a baixa frequência de eventos em determinadas categorias. Por

exemplo, entre os pacientes classificados nos estágios I e II, foi observado apenas um óbito, o que pode ter limitado a potência estatística da análise, conforme a tabela 7.

Tabela 7 - Teste de associação das variáveis e óbito

Característica	Óbito		Vivo		P
	N	%	N	%	
Estadiamento					
Alto (III e IV)	17	58.62	12	41.38	1
Baixo (I e II)	1	50	1	50	
Idade					
Adulto(<ou=65anos)	14	56	11	44	0.32875
Idoso(>65anos)	11	73.33	4	26.67	
Sexo					
Feminino	5	83.33	1	16.67	0.38131
Masculino	20	58.82	14	41.18	
citarabina no RdC					
Não	7	58.33	5	41.67	0.73575
Sim	18	64.29	10	35.71	
MIPI					
Baixo	4	50	4	50	0.4
Intermediário	11	78.57	3	21.43	
Alto	8	72.73	3	27.27	

p: Teste de Fisher, RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

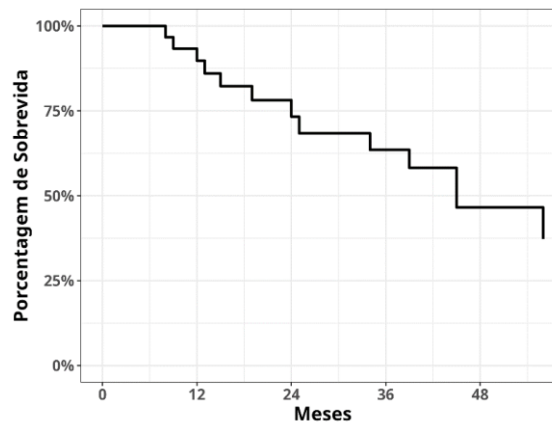
Em relação ao estadiamento de Ann Arbor, 58,6% dos pacientes com estadiamento avançado (III/IV) evoluíram para óbito, enquanto entre os pacientes com estadiamento baixo (I/II) a taxa de óbito foi de 50% (p=1). Quanto à idade, os pacientes adultos (menores de 60 anos) apresentaram taxa de mortalidade de 56%, enquanto os idosos (maior ou igual a 60 anos) registrou 73,3% de óbitos (p=0,33).

Com referência ao sexo, a taxa de mortalidade entre as mulheres foi de 83,3%, e entre os homens, 58,8% (p=0,39). Considerando o uso de citarabina no regime de condicionamento, apesar de não haver diferença estatística (p = 0,73575), 64,3% dos pacientes que utilizaram o quimioterápico foram a óbito, comparado a 58,3% entre os que não utilizaram. Por fim, a distribuição de óbitos segundo o escore MIPI foi de 50% no grupo de baixo risco, 78,6% no grupo intermediário e 72,7% no grupo de alto risco (p=0,40).

5.4 ANÁLISE DE SOBREVIDA UNIVARIADA (CURVAS DE SOBREVIDA DE KAPLAN-MEIER)

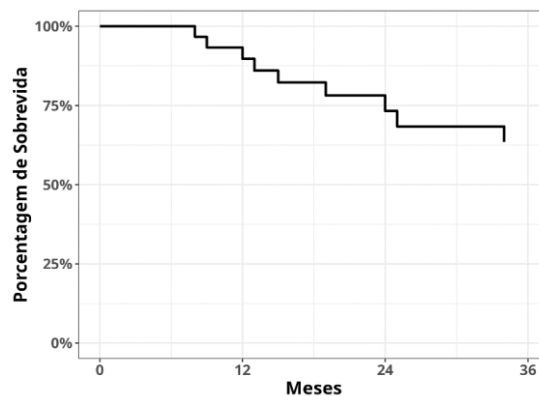
Na análise de sobrevida utilizando o método de Kaplan-Meier, observa-se inicialmente, na Figura 7 (baseada nos dados brutos, sem censura artificial), que 58% dos pacientes sobreviveram até 39 meses (3 anos e 3 meses), sendo registrado um caso de sobrevida de até 56 meses (4 anos e 8 meses). A Figura 8 apresenta a curva de sobrevida global geral com censura aos 3 anos, ou seja, pacientes que faleceram após esse período foram considerados vivos, pois a análise se restringe aos óbitos ocorridos antes de 3 anos. Observa-se que pelo menos 64% dos pacientes estavam vivos após 3 anos do diagnóstico, enquanto 11% foram a óbito no primeiro ano de tratamento e 27% até o segundo ano.

Figura 7 - Sobrevida global geral dos pacientes deste estudo



Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

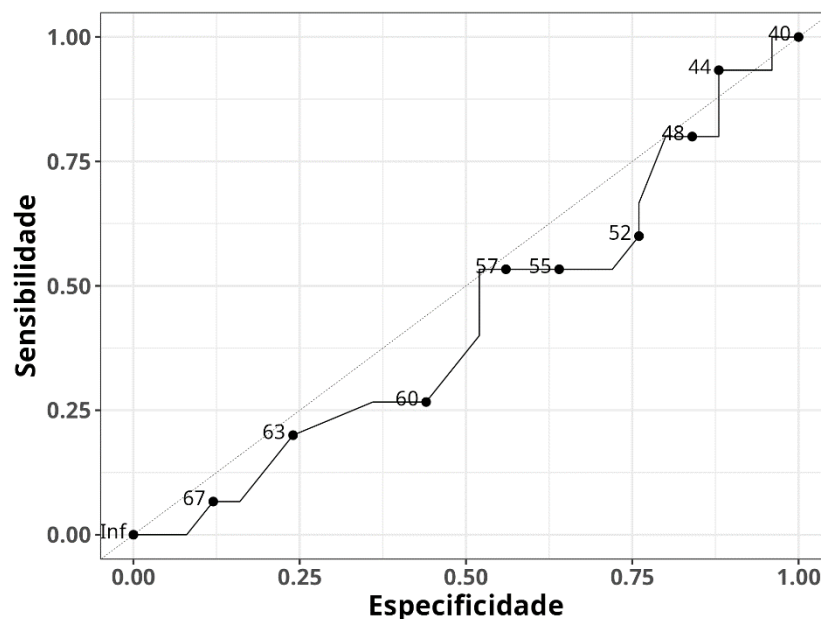
Figura 8 - Sobrevida global censura de 3 anos



Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

Antes de apresentar as curvas de Kaplan-Meier para as variáveis idade, sexo, MIPI e estadiamento, é importante destacar que a variável idade é originalmente contínua. No entanto, devido ao tamanho amostral reduzido deste estudo, foi necessário definir um ponto de corte para essa variável, de modo a torná-la categórica e permitir uma análise de sobrevida significativa. Para isso, a variável foi dividida em dois grupos: menores e maiores de X anos. A definição desse ponto de corte foi realizada por meio da curva ROC, considerando a relação entre idade e óbito. A Figura 9 apresenta essa curva, indicando que a melhor idade para categorização é 53 anos.

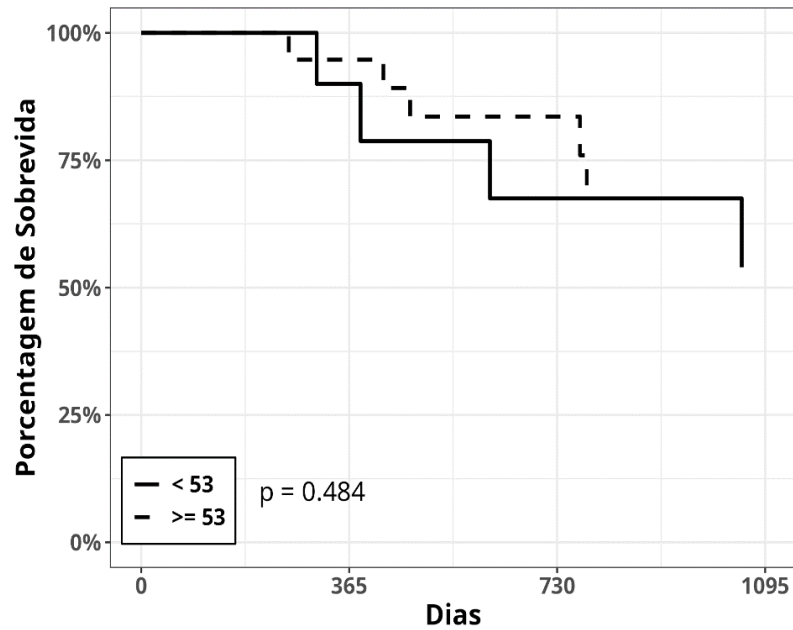
Figura 9 - Curva ROC da idade e óbito



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

A variável MIPI também é originalmente contínua, porém, conforme descrito na literatura, foi categorizada em baixo/intermediário e alto risco. Com as variáveis contínuas devidamente categorizadas, tornou-se possível realizar a análise das curvas de Kaplan-Meier com censura aos 3 anos. A Figura 10 apresenta a curva de sobrevida para a variável idade. O teste de *log-rank* resultou em um *p*-valor de 0,789, indicando ausência de significância estatística, ou seja, a idade não influenciou a sobrevida dos pacientes neste estudo. Uma possível justificativa para esse resultado é o fato de que a maioria dos pacientes já apresentavam estadiamento avançado no momento do diagnóstico, o que é um fator limitante para o tempo de sobrevida, como já descrito na literatura.

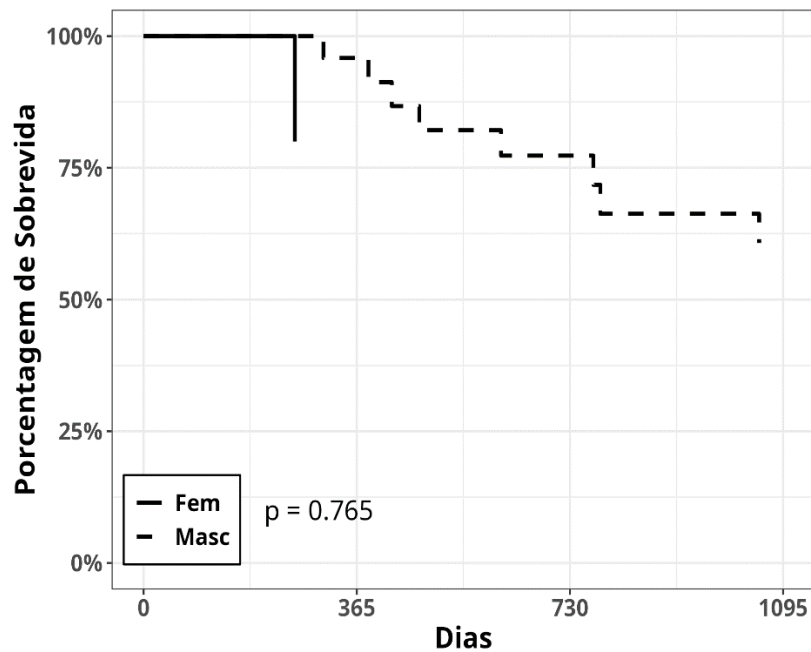
Figura 10 - Sobrevida global em 3 anos para idade



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

Para a variável sexo (Figura 11), observou-se um tamanho amostral reduzido para o grupo feminino. Consequentemente, o teste de *log-rank* apresentou um *p*-valor não significativo (0,765), o que pode ser atribuído à limitação do número de casos nessa categoria, dificultando uma comparação estatisticamente mais robusta entre os grupos.

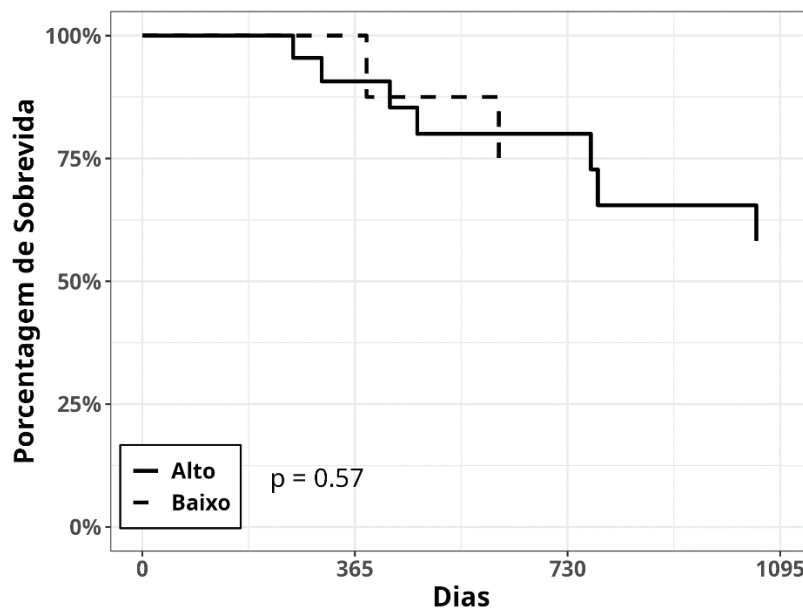
Figura 11 - Sobrevida global em 3 anos por sexo



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

De forma semelhante ao observado na variável sexo, a análise da variável estadiamento (Figura 12) também não demonstrou significância estatística ($p = 0,57$). Para fins analíticos, considerou-se como estadiamento baixo os casos classificados como Ann Arbor I e II no momento do diagnóstico, e como estadiamento alto os classificados como III e IV. A ausência de significância pode ser atribuída, em parte, à baixa representatividade da categoria de estadiamento baixo, que incluiu poucos casos (I e II), o que limita a robustez da análise estatística. Ainda assim, observa-se uma tendência de melhor sobrevida entre os pacientes diagnosticados em estágios iniciais, o que está em consonância com o conhecimento já estabelecido na literatura sobre o impacto prognóstico do estadiamento clínico.

Figura 12 - Sobrevida global em 3 anos para estadiamento do tumor

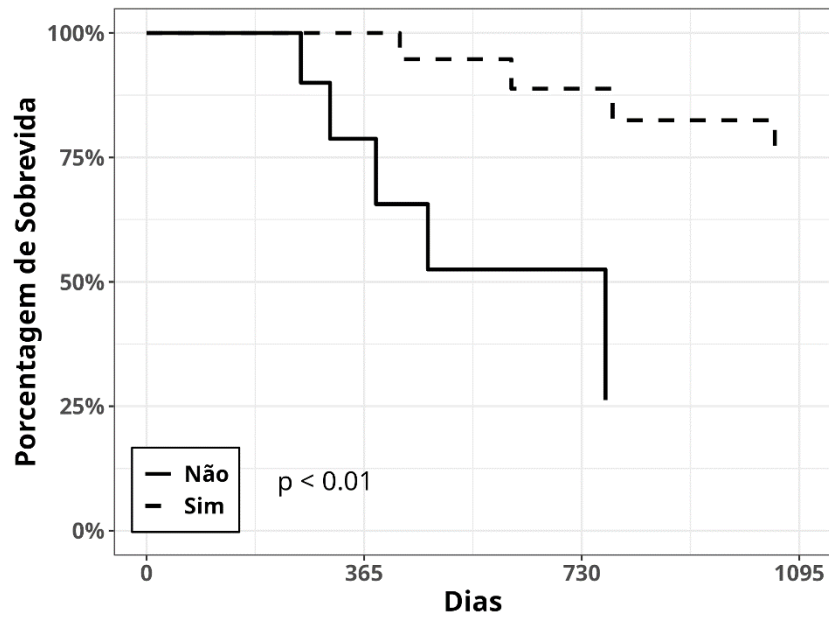


Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

As variáveis citarabina no RdC e MIPI foram as variáveis que apresentaram mais significância no teste de *Log-Rank*, apesar do MIPI não apresentar uma significância estatística ($p = 0.137$), este resultado já pode ser considerado satisfatório, pois levando em consideração a amostra pequena e que o seu p-valor foi menor do que a do estadiamento, que é um fator já conhecido como determinante na sobrevida, existe um forte indício de que aumentando a amostra, essa significância será observada, sendo pacientes de MIPI alto com menor taxa de sobrevida. Neste estudo a citarabina no RdC foi a única que apresentou significância estatística no teste de *log-rank* ($p < 0.01$), demonstrando forte associação com maior sobrevida. Esse

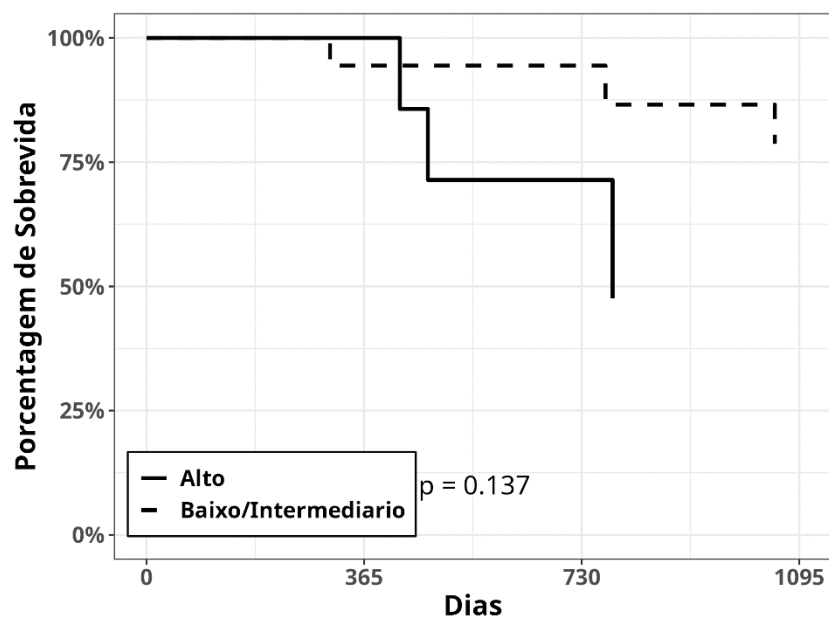
resultado foi observado mesmo diante do tamanho reduzido da amostra, o que reforça a relevância clínica desse achado. As Figuras 13 e 14 apresentam as curvas de sobrevida de Kaplan-Meier para a citarabina no RdC e MIPI respectivamente.

Figura 13 - Sobrevida global em 3 anos para citarabina no regime de condicionamento



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

Figura 14 - Sobrevida global em 3 anos para o *Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*



Fonte: Elaborado pela autora, 2024/2025

5.5 ANÁLISE DE SOBREVIDA GLOBAL MULTIVARIADA

A análise de regressão de Cox foi empregada para avaliar o efeito simultâneo de múltiplas variáveis sobre a sobrevida global dos pacientes. Inicialmente, foram realizados testes de *log-rank* para triagem das variáveis, sendo selecionadas para o modelo aquelas com valor de $p < 0,5$. O modelo inicial multivariado incluiu as seguintes variáveis: uso de citarabina no regime de condicionamento, idade e escore MIPI.

Embora o modelo inicial não tenha atingido significância estatística ($p = 0,06$), foi possível estimar os riscos relativos (*hazard ratios*) para cada variável. Observou-se que pacientes que receberam citarabina no RdC apresentaram um risco de óbito 87% menor em comparação àqueles que não a utilizaram. Da mesma forma, pacientes com MIPI baixo/intermediário tiveram um risco 87% menor de óbito em relação aos com MIPI alto. Em relação à variável idade, observou-se que indivíduos com mais de 53 anos apresentaram um *hazard ratio* (HR) de 0,5 para o desfecho de óbito, sugerindo uma redução de 50% no risco em comparação àqueles com 53 anos ou menos. No entanto, esse resultado não atingiu significância estatística e deve ser interpretado com cautela, uma vez que pode ter sido influenciado pelo tamanho reduzido da amostra e pela distribuição assimétrica dos eventos entre os grupos etários. Assim, não se pode afirmar a presença de um fator de risco ou fator protetor associado à idade com base nos dados desta análise. Esses resultados estão detalhados na Tabela 8.

A variável idade foi excluída do modelo por apresentar o maior valor de p (0,59), contribuindo menos para a explicação do desfecho. Com a exclusão dessa variável, o modelo final foi composto pelas variáveis MIPI e uso de citarabina no RdC, tendo apresentado significância estatística global ($p = 0,02$). Nessa análise, o uso de citarabina associou-se a um risco de óbito 89% menor (HR = 0,11; IC95%: 0,017–0,71; $p = 0,021$), caracterizando-se como um fator protetor estatisticamente significativo. Já o escore MIPI baixo/intermediário apresentou uma redução de risco de morte de 82% em comparação ao MIPI alto (HR = 0,18), sugerindo uma tendência clínica favorável, embora sem atingir significância estatística ($p = 0,06$). Esses resultados estão detalhados na Tabela 9.

Tabela 8 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida global dos pacientes

Característica	Coefficiente	HR	IC	p
Citarabina no RdC				
Sim	-2,02	0,13	[0,02; 0,98]	0,3850
MIPI				
Baixo/Intermediário	-2,04	0,13	[0,01; 1,3]	0,0601
Idade				
Maior que 53	-0,6932	0,5	[0,04; 6,18]	0,5891

RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). p: Modelo de Cox / Score (*Log-Rank*) teste = 8.32 em 3 df, p= 0,06. Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

Tabela 9 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida global dos pacientes, excetuando a idade

Características	Coefficiente	HR	IC	P
Citarabina no RdC				
Sim	-2,19	0,11	[0,017;0,71]	0,0207
MIPI				
Baixo/intermediário	-1,69	0,18	[0,031;1,07]	0,0601

RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*). p: Modelo de Cox / Score (*Log-Rank*) teste = 8.16 em 2 df, p= 0,02. Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

5.6 ANÁLISE DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO MULTIVARIADA

Para a análise multivariada da sobrevida livre de progressão, foi também utilizado o modelo de regressão de Cox. Inicialmente, as variáveis foram selecionadas com base nos resultados dos testes de *log-rank* univariados, sendo incluídas no modelo aquelas com *p-valor* <0,5. O modelo inicial incluiu as seguintes variáveis: uso de citarabina no regime de condicionamento, idade, escore MIPI e estadiamento clínico.

Esse modelo completo, no entanto, não apresentou significância estatística global ($p = 0,06$). Assim, adotou-se uma abordagem de simplificação sequencial, removendo-se a variável com maior *p-valor* — o estadiamento ($p = 0,58$). O segundo modelo, contendo citarabina no RdC, MIPI e idade, também não foi significativo ($p = 0,08$), sendo então excluída a variável idade ($p = 0,29$). O modelo final foi composto pelas variáveis citarabina no RdC e MIPI, tendo apresentado significância estatística pelo teste global de *log-rank* multivariado, ainda que o MIPI, isoladamente, não tenha atingido significância ($p = 0,05$).

Com base nesse modelo final, estimou-se que os pacientes que utilizaram citarabina no regime de condicionamento apresentaram um risco 84% menor de progressão ou óbito em comparação aos que não utilizaram o fármaco ($HR = 0,16$).

Em relação ao escore MIPI, pacientes classificados como de risco baixo ou intermediário apresentaram um *hazard ratio* de 0,26, o que representa uma redução estimada de 74% no risco de progressão ou óbito em relação àqueles com MIPI alto. Embora esse resultado não tenha atingido significância estatística ($p = 0,1$), o valor do HR sugere uma tendência consistente de efeito protetor associada a escores prognósticos mais favoráveis.

Essa tendência, ainda que não conclusiva, pode refletir um impacto clínico relevante do MIPI na evolução da doença, potencialmente limitado pela dimensão da amostra e pelo número de eventos observados. Esses resultados sugerem uma associação clinicamente relevante entre os fatores analisados e a SLP, conforme apresentado nas Tabelas 10, 11 e 12 respectivamente.

Tabela 10- Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes

Características		Coefficiente	HR	IC	P
Citarabina no RdC	Sim	-1,11	0,32	[0,06;1,75]	0,1900
MIPI	Baixo/intermediário	-2,47	0,08	[0,007;0,9]	0,04
Idade	> 52	-0,38	0,38	[0,037;3,94]	0,419
Estadiamento	Baixo	<0,0001	<0,0001	[0;100]	0,5891

RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) p: Modelo de Cox/Score (*logrank*) teste = 9,11 em 4df, $p=0,06$. Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

Tabela 11 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes, exceto estadiamento

Características		Coefficiente	HR	IC	P
Citarabina no RC	Sim	-1,44	0,23	[0,03;1,43]	0,1100
MIPI	Baixo/intermediário	-2,00	0,13	[0,01;1,3]	0,08
Idade	> 52	-1,27	0,27	[0,02;3]	0,29

RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) p: Modelo de Cox/Score (*logrank*) teste = 6,79 em 3 df, $p=0,08$. Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

Tabela 12 - Modelo Multivariado sobre a sobrevida livre de progressão dos pacientes, exceto estadiamento e idade

Características		Coefficiente	HR	IC	P
Citarabina no RdC					
	Sim	-1,80	0,16	[0,02;0,93]	0,0400
MIPI					
	Baixo/intermediário	-1,34	0,26	[0,051;1,31]	0,1

RdC (regime de condicionamento), MIPI (*Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index*) p: Modelo de Cox/Score (*logrank*) teste = 5,22 em 2 df, p=0,05. Fonte: Elaborado pela autora 2024/2025

5.7 SOBREVIDA GLOBAL E LIVRE DE PROGRESSÃO EM TRÊS ANOS

Os dados obtidos neste estudo indicam que o uso da citarabina no regime de condicionamento foi associado a melhores desfechos clínicos, refletidos tanto na sobrevida global quanto na sobrevida livre de progressão ao longo de três anos de seguimento. Pacientes que receberam citarabina apresentaram taxas mais elevadas de manutenção da resposta terapêutica e menores taxas de mortalidade, o que reforça o impacto positivo desse agente citotóxico na história natural do linfoma de células do manto.

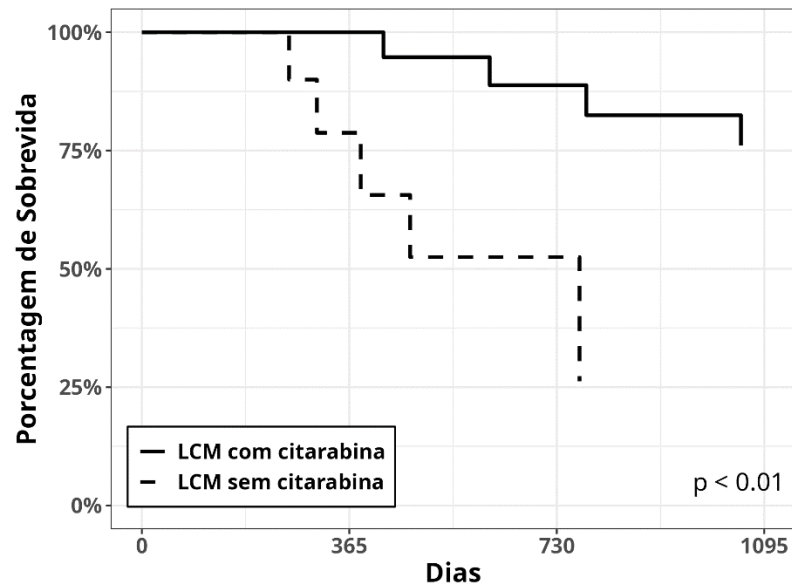
De forma geral, observou-se que a SG em três anos foi de 78,5% entre os pacientes que receberam citarabina no RdC, em comparação a 28% entre aqueles que não receberam o quimioterápico, com diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p < 0,01$), conforme demonstrado na Figura 15. Esses resultados sugerem um efeito protetor relevante da citarabina sobre a mortalidade global, ainda que observados em uma amostra limitada, reforçando seu potencial benefício clínico no contexto do transplante autólogo para linfoma de células do manto.

No que se refere à sobrevida livre de progressão, o benefício da citarabina foi ainda mais evidente. Aos três anos de acompanhamento, 70% dos pacientes tratados com citarabina permaneceram livres de progressão da doença, em contraste com apenas 28% dos pacientes que não receberam citarabina no regime de condicionamento ($p < 0,01$). Essa diferença substancial demonstra o potencial terapêutico da citarabina na prevenção da recaída precoce ou progressão da doença, elemento particularmente relevante em uma neoplasia hematológica de comportamento agressivo como o LCM, conforme ilustrado na figura 16.

Os achados deste estudo reforçam a relevância clínica da citarabina em altas doses como componente do regime de condicionamento no transplante autólogo, com impacto direto na prolongação da sobrevida e no controle da doença após o procedimento. Esses dados são

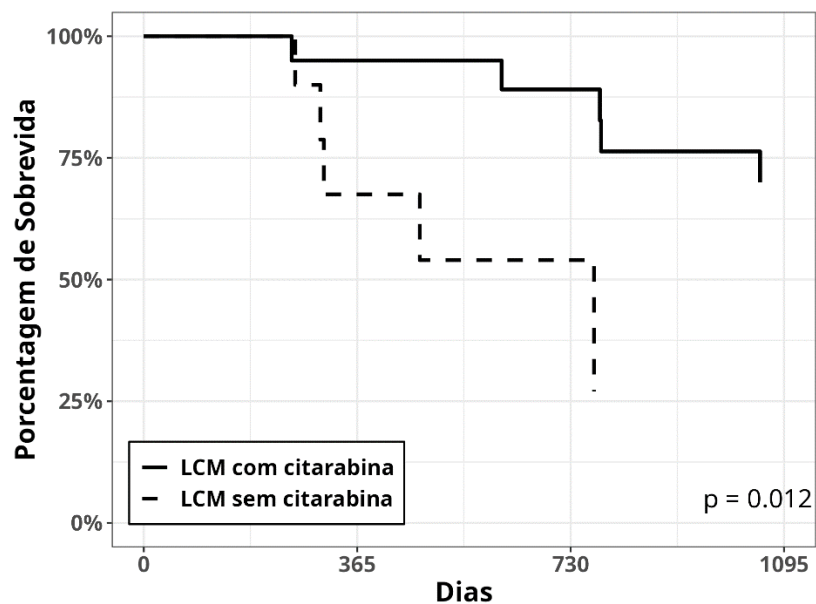
consistentes com a literatura atual, que aponta a citarabina como um dos principais agentes responsáveis pela intensificação da resposta e melhora dos desfechos em pacientes com LCM.

Figura 15 - Sobrevida global em três anos para pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto submetidos ao tratamento com citarabina no regime de condicionamento do presente estudo



Fonte. Elaborado pela autora 2024/2025

Figura 16 - Sobrevida livre de progressão em três anos para pacientes diagnosticados com Linfoma de Células do Manto submetidos ao tratamento com citarabina no regime de condicionamento do presente estudo



Fonte. Elaborado pela autora 2024/2025

5.8 ANÁLISE DE RESPOSTA TERAPÊUTICA NO PRÉ E PÓS TRANSPLANTE

Na presente amostra, observou-se um aumento substancial na taxa de resposta completa dos pacientes com linfoma de células do manto submetidos ao transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas. Antes do procedimento, 52% dos pacientes apresentavam-se em RC, percentual que se elevou para 88% após o transplante. Esse incremento de 36 pontos percentuais evidencia um aprofundamento da resposta terapêutica promovido pelo auto-TCTH, mesmo em uma população predominantemente composta por pacientes em estágio avançado da doença e com características clínicas de maior risco.

O dado reforça o impacto positivo do transplante autólogo como estratégia de consolidação, contribuindo de forma expressiva para o controle da doença residual e potencialmente para a melhoria dos desfechos de longo prazo. A elevação significativa na taxa de RC após o procedimento também sugere que o auto-TCTH foi capaz de converter respostas parciais em respostas completas em uma parcela considerável dos pacientes, o que pode estar relacionado à intensificação da atividade citotóxica promovida pelo regime de condicionamento utilizado.

6 DISCUSSÃO

Neste estudo, observou-se um predomínio de pacientes do sexo masculino e idosos, com idade superior a 40 anos, perfil compatível com os dados epidemiológicos previamente descritos na literatura sobre o linfoma de células do manto (Cheminant; Hermine, 2017; Lynch *et al.*, 2025; Zhou *et al.*, 2008). Essa predominância está em consonância com a característica demográfica conhecida da doença, que acomete predominantemente homens mais velhos e com apresentação clínica geralmente agressiva. Ademais, a maioria dos pacientes avaliados neste estudo apresentava estadiamento clínico avançado (estádio III/IV) no momento do diagnóstico, o que reforça a tendência do LCM de ser diagnosticado tardiamente, já em fases disseminadas (Zhou *et al.*, 2008).

Os dados obtidos revelaram que o uso de citarabina em altas doses no regime de condicionamento para o transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas foi significativamente associado a melhores desfechos clínicos. Especificamente, os pacientes que receberam citarabina apresentaram uma redução de 89% no risco de óbito e de 84% no risco de progressão da doença, conforme análise multivariada de regressão de Cox, com significância estatística. Esses resultados sustentam as evidências já descritas na literatura que recomendam a inclusão da citarabina como parte dos regimes de indução e condicionamento no tratamento do LCM (Hermine *et al.*, 2016).

A ação da citarabina pode estar relacionada à sua capacidade de promover apoptose celular intensa, especialmente em combinação com outros agentes quimioterápicos e o anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximabe), gerando maior taxa de resposta completa e mais profunda negativação da doença residual mínima (Hermine *et al.*, 2012; Lossos *et al.*, 2010; Pott *et al.*, 2010; Visco *et al.*, 2013). A magnitude do impacto observado, mesmo em uma amostra relativamente pequena, reforça o potencial terapêutico dessa estratégia, especialmente em populações que não têm acesso a terapias-alvo de alto custo.

Embora o escore prognóstico MIPI não tenha se associado de forma estatisticamente significativa à SG ou à SLP na análise isolada, observou-se uma tendência de melhores desfechos nos grupos de risco baixo e intermediário. Essa tendência é clinicamente relevante e condiz com estudos anteriores que validam o MIPI como uma ferramenta prognóstica robusta, com melhor desempenho do que o IPI (*International Prognostic Index*) tradicional na estratificação de risco de pacientes com LCM (Geisler *et al.*, 2008; Hoster *et al.*, 2008; Hoster *et al.*, 2014). Além disso, a incorporação de marcadores biológicos como o índice de

proliferação celular Ki-67 ao MIPI tem demonstrado aumentar a acurácia do modelo preditivo (Geisler *et al.*, 2010; Hoster *et al.*, 2008).

Os resultados deste estudo corroboram as evidências descritas por Silkenstedt e Dreyling (2023), que destacam os avanços significativos no tratamento do LCM alcançados nos últimos anos. Esses progressos se devem, principalmente, à incorporação da citarabina em altas doses aos esquemas de indução de imunoterapia, associada ao uso de anticorpos monoclonais anti-CD20, além da adoção do auto-TCTH como terapia de consolidação em primeira remissão (Silkenstedt; Dreyling, 2023).

Os achados do presente estudo reforçam o papel central do auto-TCTH como estratégia terapêutica consolidativa em pacientes com LCM, especialmente quando realizado após a obtenção de resposta completa à indução. Dados de Metzner *et al.* (2023) demonstram que essa abordagem é capaz de induzir remissões clínicas e moleculares sustentadas, com taxas de SG em 10 anos atingindo 64%, valor compatível com o observado em nossa coorte, cuja SG foi de 60,95% (Metzner *et al.*, 2023).

A adição de citarabina a esquemas intensivos de indução, como rituximabe associado à ciclofosfamida, vincristina, adriamicina (doxorubicina) e dexametasona, alternado com metotrexato e citarabina, mostrou-se eficaz em elevar as taxas de resposta completa para mais de 80%, conforme apontado por Le Gouill *et al.* (2017), e em prolongar a SLP. A manutenção com rituximabe após o auto-TCTH também demonstrou benefícios consistentes, promovendo a manutenção da remissão e reduzindo o risco de recaída, conforme evidenciado em estudos prévios (Le Gouill *et al.*, 2017).

Adicionalmente, a avaliação da doença residual mínima tem emergido como uma ferramenta relevante na estratificação de risco e na tomada de decisões terapêuticas individualizadas. A negatização da DRM após a indução ou o auto-TCTH está fortemente correlacionada com maior tempo até a recaída e maior sobrevida global (Kumar, 2022). Entretanto, deve-se considerar que pacientes com fatores de alto risco, como mutações no gene TP53, podem não obter os mesmos benefícios do auto-TCTH, sendo necessário considerar terapias alternativas como inibidores de BTK ou novas imunoterapias, atualmente em estudo (Eskelund *et al.*, 2017; Lew *et al.*, 2023).

Outros estudos mostram resultados interessantes que evidenciaram bons resultados com medicamentos considerados terapia-alvo, como os de Wang *et al.* (2018) que evidenciou que o tratamento com acalabrutinibe apresentou alta taxa de respostas duradouras e um perfil de segurança favorável em pacientes com linfoma de células do manto recidivado ou refratário.

Esses achados sugerem um papel importante do acalabrutinibe no tratamento dessa população (Wang *et al.*, 2018).

Para Song *et al.* (2020), o zanubrutinibe foi bem tolerado pelos pacientes com LCM recidivado/refratário, com taxas de taxa de resposta global (TRG) e RC elevadas e duradouras. Seus achados sugerem toxicidades associadas a inibidores de BTK grau ≥ 3 (hemorragia, erupção cutânea, hipertensão, diarreia, fibrilação atrial) que não foram comuns (Song *et al.*, 2020).

Já para Davids *et al.* (2021), seus achados indicaram que a monoterapia com Venetoclax apresenta um perfil de segurança controlável e alcança respostas duradouras em um subconjunto de pacientes com Linfoma Folicular, LCM, Macroglobulinemia de Waldenström e Linfoma de Zona Marginal, particularmente naqueles que alcançam resposta completa (Davids *et al.*, 2021).

Por outro lado, Goy *et al.* (2006), relataram que o bortezomibe como agente único está associado a respostas prolongadas e sobrevida significativa em pacientes com LCM recidivado ou refratário, com tempo mediano para progressão e tempo mediano para a próxima terapia consideráveis em pacientes que respondem, ao tratamento, sugerindo benefício clínico substancial (Goy, 2006). Esses achados corroboram com os resultados de Fisher *et al.* (2006), quando afirmam que a atividade do bortezomibe em pacientes com LCM recidivado ou refratário, apresenta toxicidades previsíveis e controláveis. Este medicamento apresenta atividade clínica significativa em termos de respostas duradouras e completas. Portanto, pode representar uma nova opção de tratamento para essa população com desfechos geralmente muito desfavoráveis (Fisher *et al.*, 2006).

Os resultados do estudo MCL-001, conduzido por Goy *et al.* (2013), demonstrou eficácia duradoura da lenalidomida com um perfil de segurança previsível em pacientes com LCM pré-tratados que tiveram recidiva ou progrediram ou foram refratários ao bortezomibe (Goy *et al.*, 2013). Resultados similares foram demonstrados por Zinzani *et al.* (2013) (Zinzani *et al.*, 2013).

Wang *et al.* (2016) e Lamm *et al.* (2011), compartilham dos mesmos achados, quando afirmam que o ibrutinibe combinado com rituximabe é ativo e bem tolerado em pacientes com LCM recidivado ou refratário (Lamm *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2016). Os resultados mostram evidências preliminares da atividade dessa combinação na prática clínica. No entanto, Lamm *et al.* (2011) acrescentou dexametasona em seus resultados, mostrando que esta combinação (ibrutinibe combinado com rituximabe e dexometasona) apresenta atividade bastante promissora e toxicidade controlável em pacientes com LCM pré-tratados (Lamm *et al.*, 2011).

Neste estudo, observou-se que 52% dos pacientes estavam em resposta completa antes do auto-TCTH, e esse percentual aumentou para 88% após o procedimento, evidenciando a capacidade do transplante de aprofundar a resposta terapêutica. Embora estudos recentes como o TRIANGLE (Dreyling *et al.*, 2016) tenham sugerido que a combinação de ibrutinibe com quimioimunoterapia pode ser uma alternativa viável ao auto-TCTH em primeira linha para determinados subgrupos, o transplante autólogo continua sendo uma estratégia consolidada e, principalmente, custo-efetiva em contextos onde o acesso a terapias-alvo é limitado, como no Brasil.

Na presente amostra, o auto-TCTH demonstrou benefício clínico evidente, com melhora significativa nas taxas de resposta completa e sobrevida após o procedimento. Considerando que os inibidores de BTK ainda não estão amplamente disponíveis na primeira linha do sistema público de saúde, o auto-TCTH permanece como uma ferramenta terapêutica essencial no cenário brasileiro, especialmente para pacientes em primeira remissão completa.

Apesar de os resultados promissores, as limitações do estudo devem ser reconhecidas. O número reduzido de pacientes limita o poder estatístico para análises estratificadas. O delineamento retrospectivo e a variabilidade dos tratamentos entre os centros podem introduzir viés de seleção e limitar a generalização dos achados. Ademais, a ausência de dados moleculares completos (como TP53 ou Ki-67) impede análises mais robustas de subgrupos com risco biológico elevado. Novos estudos prospectivos e multicêntricos, com coortes maiores e maior padronização terapêutica, são fundamentais para validar e expandir os achados apresentados.

7 CONCLUSÃO

Com base na análise dos dados, conclui-se que:

7.1 Taxas de resposta e sobrevida:

- A remissão completa aumentou de 52% para 88% após o auto-TCTH;
- A SG em três anos foi de 64% para os pacientes que usaram a citarabina no RdC e 58,3% para os que não usaram;
- A SLP foi de 75,3% no grupo que incluiu a citarabina no RdC, contra 27% no grupo que não incluiu.

7.2 Fatores de risco:

- Nenhuma variável clínica apresentou associação estatisticamente significativa com óbito ou progressão;
- Observou-se tendência de melhor prognóstico entre pacientes com MIPI baixo/intermediário.

7.3 Impacto do uso da citarabina no RdC:

- O uso da citarabina no RdC foi o único fator significativamente associado à melhora da SG (HR = 0,11) e da SLP (HR = 0,16).

REFERÊNCIAS

AUKEMA, S. M.; HOSTER, E.; ROSENWALD, A.; CANONI, D.; DELFAU-LARUE, M. H.; RYMKIEWICZ, G.; THORNS, C.; HARTMANN, S.; KLUIN-NELEMANS, H.; HERMINE, O.; DREYLING, M.; KLAPPER, W. Expression of TP53 is associated with the outcome of MCL independent of MIPI and Ki-67 in trials of the European MCL Network. **Blood**, v. 131, n. 4, p. 417-420, Jan 25 2018. doi:10.1182/blood-2017-07-797019

BANKS, P. M.; CHAN, J.; CLEARY, M. L.; DELSOL, G.; DE WOLF-PEETERS, C.; GATTER, K.; GROGAN, T. M.; HARRIS, N. L.; ISAACSON, P. G.; JAFFE, E. S.; ET AL. Mantle cell lymphoma. A proposal for unification of morphologic, immunologic, and molecular data. **Am J Surg Pathol**, v. 16, n. 7, p. 637-640, Jul 1992. doi:10.1097/00000478-199207000-00001

BONASSA, E. M. A. Efeitos colaterais dos antineoplásicos. *In*: BONASSA, E. M. A. S., T. R. (Ed.). **Enfermagem Em Terapêutica Oncológica** São Paulo: Editora Atheneu, 2005. p. 241-268.

BOSCH, F.; LOPEZ-GUILLERMO, A.; CAMPO, E.; RIBERA, J. M.; CONDE, E.; PIRIS, M. A.; VALLESPI, T.; WOESSNER, S.; MONTSERRAT, E. Mantle cell lymphoma: presenting features, response to therapy, and prognostic factors. **Cancer**, v. 82, n. 3, p. 567-575, Feb 1 1998. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19980201)82:3<567::aid-cnrcr20>3.0.co;2-z

BRASIL. **DATASUS. Informações de Saúde – TABNET. 2023**. Brasília, 2023a. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 01 janeiro 2024.

BRASIL. **Estimativa 2023. Incidência de Câncer no Brasil**. Brasília: Instituto Nacional de Câncer, 2023b.

CAMPO, E.; SWERDLOW, S. H.; HARRIS, N. L.; PILERI, S.; STEIN, H.; JAFFE, E. S. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. **Blood**, v. 117, n. 19, p. 5019-5032, May 12 2011. doi:10.1182/blood-2011-01-293050

CHEMINANT, M.; HERMINE, O. Frontline Therapy in Mantle Cell Lymphoma: New Standards in 2017. **AJHO**, v. 13, n. 8, p. 4-10, 2017.

DAVIDS, M. S.; ROBERTS, A. W.; KENKRE, V. P.; WIERDA, W. G.; KUMAR, A.; KIPPS, T. J.; BOYER, M.; SALEM, A. H.; PESKO, J. C.; ARZT, J. A.; MANTAS, M.; KIM, S. Y.; SEYMOUR, J. F. Long-term Follow-up of Patients with Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Venetoclax in a Phase I, First-in-Human Study. **Clin Cancer Res**, v. 27, n. 17, p. 4690-4695, Sep 1 2021. doi:10.1158/1078-0432.CCR-20-4842

DE WOLF-PEETERS, C.; PITTALUGA, S. Mantle-cell lymphoma. **Ann Oncol**, v. 5 Suppl 1, p. 35-37, 1994. doi:10.1093/annonc/5.suppl_1.s35

DREYLING, M.; JURCZAK, W.; JERKEMAN, M.; SILVA, R. S.; RUSCONI, C.; TRNENY, M.; OFFNER, F.; CABALLERO, D.; JOAO, C.; WITZENS-HARIG, M.; HESS, G.; BENCE-BRUCKLER, I.; CHO, S. G.; BOTHOS, J.; GOLDBERG, J. D.; ENNY, C.; TRAINA, S.; BALASUBRAMANIAN, S.; BANDYOPADHYAY, N.; SUN, S.; VERMEULEN, J.; RIZO, A.; RULE, S. Ibrutinib versus temsirolimus in patients with relapsed or refractory mantle-cell lymphoma: an international, randomised, open-label, phase 3 study. **Lancet**, v. 387, n. 10020, p. 770-778, Feb 20 2016. doi:10.1016/S0140-6736(15)00667-4

DUARTE, J. V. A.; DALVA, C.; SEGUNDO, H. A. M.; FILHO, F. B. D.; PRAXEDES, V. B. G.; OLIVEIRA, A. L. S.; SANTOS, A.; FERNANDES, L. V. M.; MENEZES, P. R. B.; DUARTE, F. B. Transplante Autólogo De Células-Tronco Hematopoiéticas Em Pacientes Com Linfoma Do Manto Em Primeira Remissão: Análise Retrospectiva Dos Casos Do Hospital Universitário Walter Cantídio. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S522-S523, 2023/10/01/ 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.962>

ESKELUND, C. W.; DAHL, C.; HANSEN, J. W.; WESTMAN, M.; KOLSTAD, A.; PEDERSEN, L. B.; MONTANO-ALMENDRAS, C. P.; HUSBY, S.; FREIBURGHANUS, C.; EK, S.; PEDERSEN, A.; NIEMANN, C.; RÄTY, R.; BROWN, P.; GEISLER, C. H.; ANDERSEN, M. K.; GULDBERG, P.; JERKEMAN, M.; GRØNBÆK, K. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. **Blood**, v. 130, n. 17, p. 1903-1910, Oct 26 2017. doi:10.1182/blood-2017-04-779736

FISHER, R. I.; BERNSTEIN, S. H.; KAHL, B. S.; DJULBEGOVIC, B.; ROBERTSON, M. J.; DE VOS, S.; EPNER, E.; KRISHNAN, A.; LEONARD, J. P.; LONIAL, S.; STADTMAUER, E. A.; O'CONNOR, O. A.; SHI, H.; BORAL, A. L.; GOY, A. Multicenter phase II study of bortezomib in patients with relapsed or refractory mantle cell lymphoma. **J Clin Oncol**, v. 24, n. 30, p. 4867-4874, Oct 20 2006. doi:10.1200/JCO.2006.07.9665

GEISLER, C. H.; KOLSTAD, A.; LAURELL, A.; ANDERSEN, N. S.; PEDERSEN, L. B.; JERKEMAN, M.; ERIKSSON, M.; NORDSTROM, M.; KIMBY, E.; BOESEN, A. M.; KUITTINEN, O.; LAURITZSEN, G. F.; NILSSON-EHLE, H.; RALFKIAER, E.; AKERMAN, M.; EHINGER, M.; SUNDSTROM, C.; LANGHOLM, R.; DELABIE, J.; KARJALAINEN-LINDSBERG, M. L.; BROWN, P.; ELONEN, E.; NORDIC LYMPHOMA, G. Long-term progression-free survival of mantle cell lymphoma after intensive front-line immunochemotherapy with in vivo-purged stem cell rescue: a nonrandomized phase 2 multicenter study by the Nordic Lymphoma Group. **Blood**, v. 112, n. 7, p. 2687-2693, Oct 1 2008. doi:10.1182/blood-2008-03-147025

GEISLER, C. H.; KOLSTAD, A.; LAURELL, A.; RÄTY, R.; JERKEMAN, M.; ERIKSSON, M.; NORDSTRÖM, M.; KIMBY, E.; BOESEN, A. M.; NILSSON-EHLE, H.; KUITTINEN, O.; LAURITZSEN, G. F.; RALFKIAER, E.; EHINGER, M.; SUNDSTRÖM, C.; DELABIE, J.; KARJALAINEN-LINDSBERG, M. L.; BROWN, P.; ELONEN, E. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic

Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immunochemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). **Blood**, v. 115, n. 8, p. 1530-1533, Feb 25 2010. doi:10.1182/blood-2009-08-236570

GOY, A. New directions in the treatment of mantle cell lymphoma: an overview. **Clin Lymphoma Myeloma**, v. 7 Suppl 1, p. S24-32, Oct 2006. doi:10.3816/clm.2006.s.005

GOY, A.; SINHA, R.; WILLIAMS, M. E.; KALAYOGLU BESISIK, S.; DRACH, J.; RAMCHANDREN, R.; ZHANG, L.; CICERO, S.; FU, T.; WITZIG, T. E. Single-agent lenalidomide in patients with mantle-cell lymphoma who relapsed or progressed after or were refractory to bortezomib: phase II MCL-001 (EMERGE) study. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 29, p. 3688-3695, Oct 10 2013. doi:10.1200/JCO.2013.49.2835

GRATWOHL, A. Principles of conditioning. *In*: APPERLEY, J. C., E.; Gluckman, A. (Ed.). **Handbook on haemopoietic stem cell transplantation**. London: ESH/EBMT, 2008. cap. 6, p. 129-146.

GRUNEBaum, E.; MAZZOLARI, E.; PORTA, F.; DALLERA, D.; ATKINSON, A.; REID, B.; NOTARANGELO, L. D.; ROIFMAN, C. M. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. **JAMA**, v. 295, n. 5, p. 508-518, Feb 1 2006. doi:10.1001/jama.295.5.508

GYURKOCZA, B.; SANDMAIER, B. M. Conditioning regimens for hematopoietic cell transplantation: one size does not fit all. **Blood**, v. 124, n. 3, p. 344-353, Jul 17 2014. doi:10.1182/blood-2014-02-514778

HARRIS, N. L.; JAFFE, E. S.; STEIN, H.; BANKS, P. M.; CHAN, J. K.; CLEARY, M. L.; DELSOL, G.; DE WOLF-PEETERS, C.; FALINI, B.; GATTER, K. C.; ET AL. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. **Blood**, v. 84, n. 5, p. 1361-1392, Sep 1 1994.

HARTMANN, E. M.; CAMPO, E.; WRIGHT, G.; LENZ, G.; SALAVERRIA, I.; JARES, P.; XIAO, W.; BRAZIEL, R. M.; RIMSZA, L. M.; CHAN, W. C.; WEISENBURGER, D. D.; DELABIE, J.; JAFFE, E. S.; GASCOYNE, R. D.; DAVE, S. S.; MUELLER-HERMELINK, H. K.; STAUDT, L. M.; OTT, G.; BEA, S.; ROSENWALD, A. Pathway discovery in mantle cell lymphoma by integrated analysis of high-resolution gene expression and copy number profiling. **Blood**, v. 116, n. 6, p. 953-961, Aug 12 2010. doi:10.1182/blood-2010-01-263806

HERMINE, O.; HOSTER, E.; WALEWSKI, J.; BOSLY, A.; STILGENBAUER, S.; THIEBLEMONT, C.; SZYMCZYK, M.; BOUABDALLAH, R.; KNEBA, M.; HALLEK, M.; SALLES, G.; FEUGIER, P.; RIBRAG, V.; BIRKMANN, J.; FORSTPOINTNER, R.; HAIOUN, C.; HÄNEL, M.; CASASNOVAS, R. O.; FINKE, J.; PETER, N.; BOUABDALLAH, K.; SEBBAN, C.; FISCHER, T.; DÜHRSEN, U.; METZNER, B.; MASCHMEYER, G.; KANZ, L.; SCHMIDT, C.; DELARUE, R.; BROUSSE, N.; KLAPPER, W.; MACINTYRE, E.; DELFAU-LARUE, M. H.; POTT, C.; HIDDEMANN, W.; UNTERHALT, M.; DREYLING, M. Addition of high-dose cytarabine to

immunochemotherapy before autologous stem-cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomised, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. **Lancet**, v. 388, n. 10044, p. 565-575, Aug 6 2016. doi:10.1016/s0140-6736(16)00739-x

HERMINE, O.; HOSTER, E.; WALEWSKI, J.; RIBRAG, V.; BROUSSE, N.; THIEBLEMONT, C.; BOUABDALLAH, R.; DOHNER, H.; FEUGIER, P.; FORSPPOINTNER, R.; HAIOUN, C.; KNEBA, M.; HÄNEL, M.; CASASNOVAS, O.; MERTELSMANN, R. H.; HALLEK, M.; BOSLY, A.; NOWACKI, M.; KLAPPER, W.; GISSELBRECHT, C.; COIFFIER, B.; UNTERHALT, M.; HIDDEMANN, W.; DREYLING, M. H. Alternating Courses of 3x CHOP and 3x DHAP Plus Rituximab Followed by a High Dose ARA-C Containing Myeloablative Regimen and Autologous Stem Cell Transplantation (ASCT) Increases Overall Survival When Compared to 6 Courses of CHOP Plus Rituximab Followed by Myeloablative Radiochemotherapy and ASCT in Mantle Cell Lymphoma: Final Analysis of the MCL Younger Trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network (MCL net). **Blood**, v. 120, n. 21, p. 151, 2012/11/16/ 2012. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V120.21.151.151>

HICKS, E. B.; RAPPAPORT, H.; WINTER, W. J. Follicular lymphoma; a re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. **Cancer**, v. 9, n. 4, p. 792-821, Jul-Aug 1956. doi:10.1002/1097-0142(195607/08)9:4<792::aid-cncr2820090429>3.0.co;2-b

HOSTER, E.; DELFAU-LARUE, M. H.; MACINTYRE, E.; JIANG, L.; STILGENBAUER, S.; VEHLING-KAISER, U.; SALLES, G.; THIEBLEMONT, C.; TILLY, H.; WIRTHS, S.; FEUGIER, P.; HUBEL, K.; SCHMIDT, C.; RIBRAG, V.; KLUIN-NELEMANS, J. C.; DREYLING, M.; POTT, C.; EUROPEAN, M. C. L. M. R. D. W. G.; THE EUROPEAN, M. C. L. N. Predictive Value of Minimal Residual Disease for Efficacy of Rituximab Maintenance in Mantle Cell Lymphoma: Results From the European Mantle Cell Lymphoma Elderly Trial. **J Clin Oncol**, v. 42, n. 5, p. 538-549, Feb 10 2024. doi:10.1200/JCO.23.00899

HOSTER, E.; DREYLING, M.; KLAPPER, W.; GISSELBRECHT, C.; VAN HOOFF, A.; KLUIN-NELEMANS, H. C.; PFREUNDSCHUH, M.; REISER, M.; METZNER, B.; EINSELE, H.; PETER, N.; JUNG, W.; WÖRMANN, B.; LUDWIG, W. D.; DÜHRSEN, U.; EIMERMACHER, H.; WANDT, H.; HASFORD, J.; HIDDEMANN, W.; UNTERHALT, M. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. **Blood**, v. 111, n. 2, p. 558-565, Jan 15 2008. doi:10.1182/blood-2007-06-095331

HOSTER, E.; KLAPPER, W.; HERMINE, O.; KLUIN-NELEMANS, H. C.; WALEWSKI, J.; VAN HOOFF, A.; TRNENY, M.; GEISLER, C. H.; DI RAIMONDO, F.; SZYMCZYK, M.; STILGENBAUER, S.; THIEBLEMONT, C.; HALLEK, M.; FORSTPOINTNER, R.; POTT, C.; RIBRAG, V.; DOORDUIJN, J.; HIDDEMANN, W.; DREYLING, M. H.; UNTERHALT, M. Confirmation of the mantle-cell lymphoma International Prognostic Index in randomized trials of the European Mantle-Cell Lymphoma Network. **J Clin Oncol**, v. 32, n. 13, p. 1338-1346, May 1 2014. doi:10.1200/jco.2013.52.2466

HOSTER, E.; METZNER, B.; FORSTPOINTNER, R.; PFREUNDSCHUH, M.; TRÜMPER, L.; HALLEK, M.; WÖRMANN, B.; DÜHRSEN, U.; GISSELBRECHT, C.; KLUIN-NELEMANS, H. C.; VAN HOOF, A.; UNTERHALT, M.; HIDDEMANN, W.; DREYLING, M. H. Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. **Blood**, v. 114, n. 22, p. 880, 2009/11/20/ 2009. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V114.22.880.880>

HOSTER, E.; ROSENWALD, A.; BERGER, F.; BERND, H.-W.; HARTMANN, S.; LODDENKEMPER, C.; BARTH, T. F. E.; BROUSSE, N.; PILERI, S.; RYMKIEWICZ, G.; KODET, R.; STILGENBAUER, S.; FORSTPOINTNER, R.; THIEBLEMONT, C.; HALLEK, M.; COIFFIER, B.; VEHLING-KAISER, U.; BOUABDALLAH, R.; KANZ, L.; PFREUNDSCHUH, M.; SCHMIDT, C.; RIBRAG, V.; HIDDEMANN, W.; UNTERHALT, M.; KLUIN-NELEMANS, J. C.; HERMINE, O.; DREYLING, M. H.; KLAPPER, W. Prognostic Value of Ki-67 Index, Cytology, and Growth Pattern in Mantle-Cell Lymphoma: Results From Randomized Trials of the European Mantle Cell Lymphoma Network. **Journal of Clinical Oncology**, v. 34, n. 12, p. 1386-1394, 2016. doi:10.1200/jco.2015.63.8387

JAIN, A. G.; CHANG, C. C.; AHMAD, S.; MORI, S. Leukemic Non-nodal Mantle Cell Lymphoma: Diagnosis and Treatment. **Curr Treat Options Oncol**, v. 20, n. 12, p. 85, Nov 27 2019. doi:10.1007/s11864-019-0684-8

JAIN, P.; WANG, M. Mantle cell lymphoma: 2019 update on the diagnosis, pathogenesis, prognostication, and management. **Am J Hematol**, v. 94, n. 6, p. 710-725, Jun 2019. doi:10.1002/ajh.25487

JARES, P.; COLOMER, D.; CAMPO, E. Molecular pathogenesis of mantle cell lymphoma. **J Clin Invest**, v. 122, n. 10, p. 3416-3423, Oct 2012. doi:10.1172/JCI61272

KANAKRY, C. G.; FUCHS, E. J.; LUZNIK, L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. **Nat Rev Clin Oncol**, v. 13, n. 1, p. 10-24, Jan 2016. doi:10.1038/nrclinonc.2015.128

KHANLARI, M.; MO, H.; KIM, D. H.; SAKHDARI, A.; YOUNG, K. H.; JAIN, P.; WANG, M.; LI, S.; KANAGAL-SHAMANNA, R.; MIRANDA, R. N.; VEGA, F.; MEDEIROS, L. J.; OK, C. Y. Blastoid and Pleomorphic Mantle Cell Lymphoma Demonstrate Distinct Clinicopathologic and Genetic Features. **Am J Surg Pathol**, v. 47, n. 8, p. 849-858, Aug 1 2023. doi:10.1097/PAS.0000000000002068

KUHNEN, A. E. **A Unidade de Transplantes de medula óssea em Santa Catarina: a contribuição das enfermeiras (1997-2009)**. 2014. 176 f. (Dissertação (Mestrado)) -, Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.

KUMAR, A. What is the role of up-front autologous stem cell transplantation in mantle cell lymphoma? **Hematology Am Soc Hematol Educ Program**, v. 2022, n. 1, p. 155-162, Dec 9 2022. doi:10.1182/hematology.2022000333

LAMM, W.; KAUFMANN, H.; RADERER, M.; HOFFMANN, M.; CHOTT, A.; ZIELINSKI, C.; DRACH, J. Bortezomib combined with rituximab and dexamethasone is an active regimen for patients with relapsed and chemotherapy-refractory mantle cell lymphoma. **Haematologica**, v. 96, n. 7, p. 1008-1014, Jul 2011. doi:10.3324/haematol.2011.041392

LE GOUILL, S.; THIEBLEMONT, C.; OBERIC, L.; MOREAU, A.; BOUABDALLAH, K.; DARTIGEAS, C.; DAMAJ, G.; GASTINNE, T.; RIBRAG, V.; FEUGIER, P.; CASASNOVAS, O.; ZERAZHI, H.; HAIOUN, C.; MAISONNEUVE, H.; HOUOT, R.; JARDIN, F.; VAN DEN NESTE, E.; TOURNILHAC, O.; LE DÛ, K.; MORSCHHAUSER, F.; CARTRON, G.; FORNECKER, L. M.; CANIONI, D.; CALLANAN, M.; BÉNÉ, M. C.; SALLES, G.; TILLY, H.; LAMY, T.; GRESSIN, R.; HERMINE, O. Rituximab after Autologous Stem-Cell Transplantation in Mantle-Cell Lymphoma. **N Engl J Med**, v. 377, n. 13, p. 1250-1260, Sep 28 2017. doi:10.1056/NEJMoa1701769

LEE, C.; MARTIN, P. Watch and Wait in Mantle Cell Lymphoma. **Hematol Oncol Clin North Am**, v. 34, n. 5, p. 837-847, Oct 2020. doi:10.1016/j.hoc.2020.06.002

LEITCH, H. A.; GASCOYNE, R. D.; CHHANABHAI, M.; VOSS, N. J.; KLASA, R.; CONNORS, J. M. Limited-stage mantle-cell lymphoma. **Ann Oncol**, v. 14, n. 10, p. 1555-1561, Oct 2003. doi:10.1093/annonc/mdg414

LEW, T. E.; CLIFF, E. R. S.; DICKINSON, M.; TAM, C. S.; SEYMOUR, J. F.; BLOMBERG, P.; BAJEL, A.; RITCHIE, D.; KHOT, A. Allogeneic stem cell transplantation achieves long-term remissions in mantle cell lymphoma, including in TP53-mutated disease. **Leuk Lymphoma**, v. 64, n. 11, p. 1792-1800, Nov-Dec 2023. doi:10.1080/10428194.2023.2241095

LI, S.; XU, J.; YOU, M. J. The pathologic diagnosis of mantle cell lymphoma. **Histol Histopathol**, v. 36, n. 10, p. 1037-1051, Oct 2021. doi:10.14670/HH-18-351

LIM, S.; KALDIS, P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. **Development**, v. 140, n. 15, p. 3079-3093, Aug 2013. doi:10.1242/dev.091744

LIM, S. Y.; HORSMAN, J. M.; HANCOCK, B. W. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index: Does it work in routine practice? **Oncol Lett**, v. 1, n. 1, p. 187-188, Jan 2010. doi:10.3892/ol_00000034

LOSSOS, I. S.; HOSEIN, P. J.; MORGENZTERN, D.; COLEMAN, F.; ESCALÓN, M. P.; BYRNE, G. E., Jr.; ROSENBLATT, J. D.; WALKER, G. R. High rate and prolonged duration of complete remissions induced by rituximab, methotrexate, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, ifosfamide, etoposide, cytarabine, and thalidomide (R-MACLO-IVAM-T), a modification of the National Cancer Institute 89-C-41 regimen, in patients with newly diagnosed mantle cell lymphoma. **Leuk Lymphoma**, v. 51, n. 3, p. 406-414, Mar 2010. doi:10.3109/10428190903518345

LUZNIK, L.; O'DONNELL, P. V.; FUCHS, E. J. Post-transplantation cyclophosphamide for tolerance induction in HLA-haploidentical bone marrow transplantation. **Semin Oncol**, v. 39, n. 6, p. 683-693, Dec 2012. doi:10.1053/j.seminoncol.2012.09.005

LYNCH, D. T.; KOYA S.; DOGGA S.; A., K. **Mantle Cell Lymphoma**. [Updated 2023 Jul 28]. Treasure Island (FL): StatPearls, 2025.

MELO, V.; RODOVALHO, J.; PINTO, S.; RODRIGUES, J.; SOARES, P.; SILVA, G.; RAMALHO, L.; FERNANDO, S.; PRADO, C. Perfil epidemiológico dos casos de linfoma não Hodgkin no Brasil. **Research, Society and Development**, v. 13, p. e4013445502, 04/13 2024. doi:10.33448/rsd-v13i4.45502

METZNER, B.; MÜLLER, T. H.; CASPER, J.; KIMMICH, C.; KÖHNE, C. H.; PETERSHOFEN, E.; RENZELMANN, A.; THOLE, R.; VOSS, A.; DREYLING, M.; HOSTER, E.; KLAPPER, W.; POTT, C. Long-term outcome in patients with mantle cell lymphoma following high-dose therapy and autologous stem cell transplantation. **Eur J Haematol**, v. 111, n. 2, p. 220-228, Aug 2023. doi:10.1111/ejh.13985

MIRANDA-FILHO, A.; PIÑEROS, M.; ZNAOR, A.; MARCOS-GRAGERA, R.; STELIAROVA-FOUCHER, E.; BRAY, F. Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma. **Cancer Causes Control**, v. 30, n. 5, p. 489-499, May 2019. doi:10.1007/s10552-019-01155-5

MORTON, L. M.; WANG, S. S.; DEVESA, S. S.; HARTGE, P.; WEISENBURGER, D. D.; LINET, M. S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. **Blood**, v. 107, n. 1, p. 265-276, Jan 1 2006. doi:10.1182/blood-2005-06-2508

OLIVEIRA, J. S. R.; KERBAUY, F. R. Avaliação pré-transplante de células-tronco hematopoiéticas. *In*: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Ed.). **Transplante de células tronco hematopoiética**. São Paulo: Athneu, 2009. p. 231.

PEREZ-GALAN, P.; DREYLING, M.; WIESTNER, A. Mantle cell lymphoma: biology, pathogenesis, and the molecular basis of treatment in the genomic era. **Blood**, v. 117, n. 1, p. 26-38, Jan 6 2011. doi:10.1182/blood-2010-04-189977

POTT, C.; HOSTER, E.; BELDJORD, K.; MACINTYRE, E. A.; BÖTTCHER, S.; ASNAFI, V.; SIEBERT, R.; PLONQUET, A.; CALLET-BAUCHUT, E.; RIBRAG, V.; KLAPPER, W.; BERGER, F.; UNTERHALT, M.; KNEBA, M.; HIDDEMANN, W.; DREYLING, M. H.; HERMINE, O.; DELFAU, M.-H. R-CHOP/R-DHAP Compared to R-CHOP Induction Followed by High Dose Therapy with Autologous Stem Cell Transplantation Induces Higher Rates of Molecular Remission In MCL: Results of the MCL Younger Intergroup Trial of the European MCL Network. **Blood**, v. 116, n. 21, p. 965, 2010/11/19/ 2010. doi:<https://doi.org/10.1182/blood.V116.21.965.965>

PRESS, O. W.; LICHTMAN, M. A.; LEONARD, J. P. **Williams Hematology Malignant Lymphoid Diseases**. McGraw-Hill Education / Medical, 2017. 352 p.

QUINTANILLA-MARTINEZ, L.; DAVIES-HILL, T.; FEND, F.; CALZADA-WACK, J.; SORBARA, L.; CAMPO, E.; JAFFE, E. S.; RAFFELD, M. Sequestration of p27Kip1 protein by cyclin D1 in typical and blastic variants of mantle cell lymphoma (MCL): implications for pathogenesis. **Blood**, v. 101, n. 8, p. 3181-3187, Apr 15 2003. doi:10.1182/blood-2002-01-0263

SANTOS, V. V.; FIGORELLE, L. G.; MARIMON, P. S.; BRITO, L. G.; SIQUEIRA, V. S.; BAPTISTA, R. L. R.; XAVIER, F. D.; BRASIL, S.; SIQUEIRA, T. C.; SCHAFFEL, R. EPIDEMIOLOGIA DO LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO NO BRASIL – ANÁLISE DO BANCO DE DADOS DO GRUPO BRASILEIRO DE LINFOMA DA CÉLULA DO MANTO. **Hematology, Transfusion and Cell Therapy**, v. 45, p. S370, 2023/10/01/ 2023. doi:<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.706>

SCHINASI, L. H.; DE ROOS, A. J.; RAY, R. M.; EDLEFSEN, K. L.; PARKS, C. G.; HOWARD, B. V.; MELIKER, J. R.; BONNER, M. R.; WALLACE, R. B.; LACROIX, A. Z. Insecticide exposure and farm history in relation to risk of lymphomas and leukemias in the Women's Health Initiative observational study cohort. **Ann Epidemiol**, v. 25, n. 11, p. 803-810, Nov 2015. doi:10.1016/j.annepidem.2015.08.002

SHI, X.; ZHUO, H.; DU, Y.; NYHAN, K.; IOANNIDIS, J.; WALLACH, J. D. Environmental risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: umbrella review and comparison of meta-analyses of summary and individual participant data. **BMJ Med**, v. 1, n. 1, p. e000184, 2022. doi:10.1136/bmjmed-2022-000184

SILKENSTEDT, E.; DREYLING, M. Mantle cell lymphoma-Update on molecular biology, prognostication and treatment approaches. **Hematol Oncol**, v. 41 Suppl 1, p. 36-42, Jun 2023. doi:10.1002/hon.3149

SILVA, R. L.; MACEDO, M. C. M. A. Transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas sem uso de hemocomponentes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 28, 2006.

SONG, Y.; ZHOU, K.; ZOU, D.; ZHOU, J.; HU, J.; YANG, H.; ZHANG, H.; JI, J.; XU, W.; JIN, J.; LV, F.; FENG, R.; GAO, S.; GUO, H.; ZHOU, L.; ELSTROM, R.; HUANG, J.; NOVOTNY, W.; WEI, R.; ZHU, J. Treatment of Patients with Relapsed or Refractory Mantle-Cell Lymphoma with Zanubrutinib, a Selective Inhibitor of Bruton's Tyrosine Kinase. **Clin Cancer Res**, v. 26, n. 16, p. 4216-4224, Aug 15 2020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-19-3703

SUNG, H.; FERLAY, J.; SIEGEL, R. L.; LAVERSANNE, M.; SOERJOMATARAM, I.; JEMAL, A.; BRAY, F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. **CA Cancer J Clin**, v. 71, n. 3, p. 209-249, May 2021. doi:10.3322/caac.21660

SWERDLOW, S. H.; CAMPO, E.; PILERI, S. A.; HARRIS, N. L.; STEIN, H.; SIEBERT, R.; ADVANI, R.; GHIELMINI, M.; SALLES, G. A.; ZELENETZ, A. D.; JAFFE, E. S. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. **Blood**, v. 127, n. 20, p. 2375-2390, May 19 2016. doi:10.1182/blood-2016-01-643569

THOMAS, E. D. Transplante de medula óssea no mundo: uma revisão histórica. *In*: VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. (Ed.). **Transplante de células tronco hematopoiética**. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 3-14.

VAN DONGEN, J. J.; LANGERAK, A. W.; BRÜGGEMANN, M.; EVANS, P. A.; HUMMEL, M.; LAVENDER, F. L.; DELABESSE, E.; DAVI, F.; SCHUURING, E.; GARCÍA-SANZ, R.; VAN KRIEKEN, J. H.; DROESE, J.; GONZÁLEZ, D.; BASTARD, C.; WHITE, H. E.; SPAARGAREN, M.; GONZÁLEZ, M.; PARREIRA, A.; SMITH, J. L.; MORGAN, G. J.; KNEBA, M.; MACINTYRE, E. A. Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations: report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. **Leukemia**, v. 17, n. 12, p. 2257-2317, Dec 2003. doi:10.1038/sj.leu.2403202

VANDENBERGHE, E.; DE WOLF-PEETERS, C.; VAUGHAN HUDSON, G.; VAUGHAN HUDSON, B.; PITTALUGA, S.; ANDERSON, L.; LINCH, D. C. The clinical outcome of 65 cases of mantle cell lymphoma initially treated with non-intensive therapy by the British National Lymphoma Investigation Group. **Br J Haematol**, v. 99, n. 4, p. 842-847, Dec 1997. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.4693273.x

VISCO, C.; FINOTTO, S.; ZAMBELLO, R.; PAOLINI, R.; MENIN, A.; ZANOTTI, R.; ZAJA, F.; SEMENZATO, G.; PIZZOLO, G.; D'AMORE, E. S.; RODEGHIRO, F. Combination of rituximab, bendamustine, and cytarabine for patients with mantle-cell non-Hodgkin lymphoma ineligible for intensive regimens or autologous transplantation. **J Clin Oncol**, v. 31, n. 11, p. 1442-1449, Apr 10 2013. doi:10.1200/jco.2012.45.9842

VOLTARELLI, J. C.; PASQUINI, R. O.; ORTEGA, E. T. T. **Transplante de células tronco hematopoiética**. São Paulo: Atheneu, 2009.

WANG, M.; RULE, S.; ZINZANI, P. L.; GOY, A.; CASASNOVAS, O.; SMITH, S. D.; DAMAJ, G.; DOORDUIJN, J.; LAMY, T.; MORSCHHAUSER, F.; PANIZO, C.; SHAH, B.; DAVIES, A.; EEK, R.; DUPUIS, J.; JACOBSEN, E.; KATER, A. P.; LE GOUILL, S.; OBERIC, L.; ROBAK, T.; COVEY, T.; DUA, R.; HAMDY, A.; HUANG, X.; IZUMI, R.; PATEL, P.; ROTHBAUM, W.; SLATTER, J. G.; JURCZAK, W. Acalabrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma (ACE-LY-004): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. **Lancet**, v. 391, n. 10121, p. 659-667, Feb 17 2018. doi:10.1016/S0140-6736(17)33108-2

WANG, M. L.; LEE, H.; CHUANG, H.; WAGNER-BARTAK, N.; HAGEMEISTER, F.; WESTIN, J.; FAYAD, L.; SAMANIEGO, F.; TURTURRO, F.; OKI, Y.; CHEN, W.; BADILLO, M.; NOMIE, K.; DELA ROSA, M.; ZHAO, D.; LAM, L.; ADDISON, A.; ZHANG, H.; YOUNG, K. H.; LI, S.; SANTOS, D.; MEDEIROS, L. J.; CHAMPLIN, R.;

ROMAGUERA, J.; ZHANG, L. Ibrutinib in combination with rituximab in relapsed or refractory mantle cell lymphoma: a single-centre, open-label, phase 2 trial. **Lancet Oncol**, v. 17, n. 1, p. 48-56, Jan 2016. doi:10.1016/S1470-2045(15)00438-6

WANG, S. S.; SLAGER, S. L.; BRENNAN, P.; HOLLY, E. A.; DE SANJOSE, S.; BERNSTEIN, L.; BOFFETTA, P.; CERHAN, J. R.; MAYNADIE, M.; SPINELLI, J. J.; CHIU, B. C.; COCCO, P. L.; MENSAH, F.; ZHANG, Y.; NIETERS, A.; DAL MASO, L.; BRACCI, P. M.; COSTANTINI, A. S.; VINEIS, P.; SEVERSON, R. K.; ROMAN, E.; COZEN, W.; WEISENBURGER, D.; DAVIS, S.; FRANCESCHI, S.; LA VECCHIA, C.; FORETOVA, L.; BECKER, N.; STAINES, A.; VORNANEN, M.; ZHENG, T.; HARTGE, P. Family history of hematopoietic malignancies and risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL): a pooled analysis of 10 211 cases and 11 905 controls from the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). **Blood**, v. 109, n. 8, p. 3479-3488, Apr 15 2007. doi:10.1182/blood-2006-06-031948

WILD, C. P.; WEIDERPASS, E.; STEWART, B. W. **World cancer report: cancer research for cancer prevention**. . Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2020.

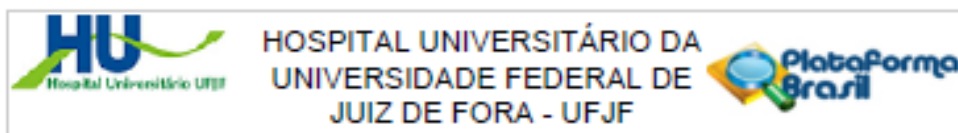
ZHANG, Y.; DAI, Y.; ZHENG, T.; MA, S. Risk Factors of Non-Hodgkin Lymphoma. **Expert Opin Med Diagn**, v. 5, n. 6, p. 539-550, Nov 1 2011. doi:10.1517/17530059.2011.618185

ZHOU, Y.; WANG, H.; FANG, W.; ROMAGUER, J. E.; ZHANG, Y.; DELASALLE, K. B.; KWAK, L.; YI, Q.; DU, X. L.; WANG, M. Incidence trends of mantle cell lymphoma in the United States between 1992 and 2004. **Cancer**, v. 113, n. 4, p. 791-798, Aug 15 2008. doi:10.1002/cncr.23608

ZINZANI, P. L.; VOSE, J. M.; CZUCZMAN, M. S.; REEDER, C. B.; HAIJOUN, C.; POLIKOFF, J.; TILLY, H.; ZHANG, L.; PRANDI, K.; LI, J.; WITZIG, T. E. Long-term follow-up of lenalidomide in relapsed/refractory mantle cell lymphoma: subset analysis of the NHL-003 study. **Ann Oncol**, v. 24, n. 11, p. 2892-2897, Nov 2013. doi:10.1093/annonc/mdt366

ANEXOS

ANEXO A. PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma das células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75681423.6.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.600.063

Apresentação do Projeto:

Os linfomas são um grupo heterogêneo de malignidades que se originam da transformação mutacional do linfócito (B, T e raramente NK). Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC), Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, em 2018, a ocorrência foi de 509.590 casos novos de Linfoma não-Hodgkin (LNH) em todo o mundo. É um tipo de linfoma não Hodgkin que se inicia nos linfócitos B da zona externa do

foliculo do linfonodo, denominado zona do manto.

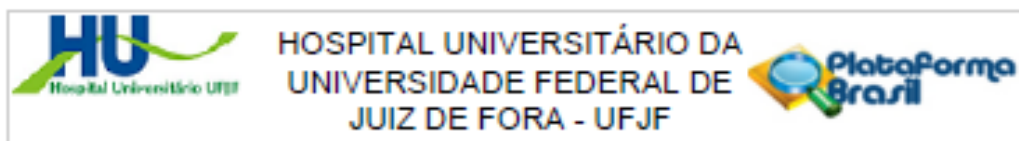
Objetivo da Pesquisa:**Objetivo Primário:**

Avaiar fatores relacionados a doença e tratamentos prévios que gerem impacto nas taxas de remissão e sobrevida de pacientes portadores de linfoma das células do manto (LCM) submetidos ao transplante autólogo de células troncos hematopoiéticas (TCTH).

Objetivo Secundário: a) Analisar as taxas de remissão completa (RC), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes portadores de linfoma

das células do manto (LCM) submetidos ao transplante autólogo de células troncos hematopoiéticas (TCTH). b) Identificar os principais fatores de risco para os LCM submetidos a TCTH autólogo c) Avaiar se a utilização de citarabina no condicionamento altera os resultados do TCTH autólogo para o LCM.

Endereço: Rua Celso Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 38.038-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5187 E-mail: cep.hu@uff.br



Continuação do Parecer: 6.000.063

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Por se tratar de estudo observacional, retrospectivo, a presente pesquisa é considerada de risco mínimo, podendo haver perda de dados de prontuário ou exposição dos dados dos indivíduos. No entanto, serão obedecidos os preceitos de sigilo e anonimato, assim como, os prontuários não serão retirados do local de coleta de dados para preservação dos mesmos. Para tanto, será solicitada, previamente, autorização das instituições para realização da pesquisa aos setores e à diretoria competente.

Benefícios:

Os benefícios tangem no maior entendimento do comportamento da patologia em questão, para consequentemente adotar a melhor escolha do tratamento e/ou regime de condicionamento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem estruturado, apresenta o tipo de estudo, número de participantes, critério de inclusão e exclusão, forma de recrutamento. As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização. O cronograma mostra as diversas etapas da pesquisa, além de mostra que a coleta de dados ocorrerá após aprovação do projeto pelo CEP. O orçamento lista a relação detalhada dos custos da pesquisa que serão financiados com recursos próprios conforme consta no campo apoio financeiro. A pesquisa proposta está de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466 de 2012, Itens IV.6, II.11 e XI.2; com a Norma Operacional CNS 001 de 2013. Itens: 3.4.1-6, 8, 9, 10 e 11; 3.3 - f; com o Manual Operacional para CEPs Item: VI – c.

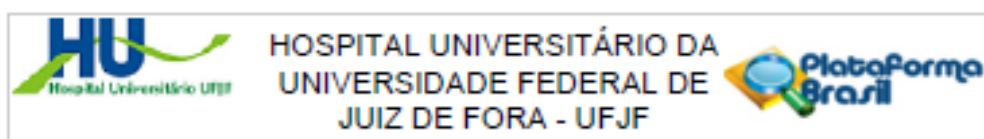
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo de pesquisa está em configuração adequada, apresenta FOLHA DE ROSTO devidamente preenchida, com o título em português, identifica o patrocinador pela pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra a; e 3.4.1 item 16. Apresenta o TERMO DE DISPENSA DO TCLE de acordo com a Resolução CNS 466 de 2012, item: IV.8. O Pesquisador apresenta titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa, estando de acordo com as atribuições definidas no Manual Operacional para CPEs. Apresenta DECLARAÇÃO de Infraestrutura e de concordância com a realização da pesquisa de acordo com as atribuições definidas na Norma Operacional CNS 001 de 2013 item 3.3 letra h.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Diante do exposto, o projeto está aprovado, pois está de acordo com os princípios éticos

Endereço: Rua Celso Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 38.038-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5187 E-mail: cep.hu@ufjf.br



Continuação do Parecer: 6.600.003

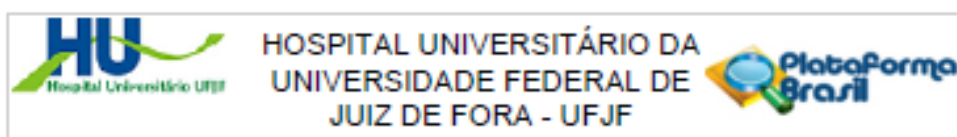
norteadores da ética em pesquisa estabelecido na Res. 466/12 CNS e com a Norma Operacional Nº 001/2013 CNS, segundo este relator, aguardando a análise do Colegiado. Data prevista para o término da pesquisa: / /

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2213996.pdf	09/11/2023 17:15:05		Acelto
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2213996.pdf	08/11/2023 12:18:26		Recusado
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταformaBrasil.pdf	08/11/2023 12:14:58	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταformaBrasil.pdf	08/11/2023 12:14:58	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusado
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_2213996.pdf	01/11/2023 21:30:48		Acelto
Folha de Rosto	folhaassinadodimas.pdf	01/11/2023 21:30:04	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatoclefinal.pdf	11/10/2023 11:59:01	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Orçamento	orcamento.pdf	11/10/2023 11:57:31	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	11/10/2023 11:54:14	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoDefinitivoπλαταformaBrasil.docx	11/10/2023 11:52:52	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Postado
Outros	carta.pdf	11/10/2023 11:42:20	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Cronograma	cronogramapλαταformaBrasil.pdf	11/10/2023 11:41:34	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Outros	curriatesrafaelacabraisamico.pdf	10/10/2023 11:29:17	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Outros	curriatesabrahaeifashackneto.pdf	10/10/2023 11:27:50	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Outros	curriatesabrahaeifashackneto.pdf	10/10/2023 11:27:50	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusado

Endereço: Rua Celso Breviglieri, s/n
 Bairro: Santa Catarina CEP: 38.038-110
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)4009-5167 E-mail: cep.hu@ufjf.br



Continuação do Parecer: 6.000.003

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_2213996.pdf	05/10/2023 10:05:43		Recusad o
Folha de Rosto	fiderosto.pdf	05/10/2023 10:05:06	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_para_o_rede_final.pdf	14/09/2023 11:27:02	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Outros	termo_de_responsabilidade_final.pdf	14/09/2023 11:26:32	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Outros	toud_assinado_titulo_correto.pdf	14/09/2023 11:25:47	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensa_TCLE_final.pdf	14/09/2023 11:24:45	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto
Cronograma	cronograma_correto.pdf	14/09/2023 11:24:19	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Outros	confito_de_interesse_final.pdf	14/09/2023 11:24:07	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Outros	ausencia_de_custo_final.pdf	14/09/2023 11:23:45	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Recusad o
Outros	ANUENCIAEBSERH.pdf	14/09/2023 11:23:10	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

JUIZ DE FORA, 22 de Dezembro de 2023

Assinado por:

Leandro Marques de Resende
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Celso Breviglieri, s/n
Bairro: Santa Catarina CEP: 38.038-110
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)4009-5187 E-mail: cnp.hu@ufjf.br

ANEXO B. PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA FACULDADE DE MINAS- MURIAÉ



FACULDADE DE MINAS
MURIAÉ - FAMINAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma das células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 75681423.6.3001.5105

Instituição Proponente: FUNDACAO CRISTIANO VARELLA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.683.945

Apresentação do Projeto:

Os linfomas são um grupo heterogêneo de malignidades que se originam da transformação mutacional do linfócito (B, T e raramente NK). Segundo dados da International Agency for Research on Cancer (IARC), Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, em 2018, a ocorrência foi de 509.590 casos novos de Linfoma não-Hodgkin (LNH) em todo o mundo (IARC, 2020). No Brasil, de acordo com o Instituto Nacional do Câncer (INCA), a ocorrência estimada para 2018-2019 foi de 10.180 casos novos de Linfomas não Hodgkins para cada ano (Brasil, 2017). Em 2020, linfomas não-Hodgkin o número de casos novos foi de 11.445, no Brasil, com estimativa de 15.14/100.000, prevalência em cinco anos para todas as idades. Já os números estimados pelo INCA para o triênio de 2020-2022, foi de 6.580 casos em homens e de 5.450 em mulheres, com um risco estimado de 6,31 casos novos a cada 100 mil homens e de 5,07 para cada 100 mil mulheres (Brasil, 2020).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

Avaliar fatores relacionados a doença e tratamentos prévios que gerem impacto nas taxas de remissão e sobrevida de pacientes portadores de linfoma das células do manto (LCM) submetidos ao transplante autólogo de células troncos hematopoiéticas (TCTH).

Endereço: Avenida Cristiano Varella, 655
 Bairro: Bairro Universitário CEP: 38.868-233
 UF: MG Município: MURIAÉ
 Telefone: (32)3729-7519 Fax: (32)3729-7547 E-mail: comitedeetica.mre@feminas.edu.br



FACULDADE DE MINAS
MURIAÉ - FAMINAS



Continuação do Parecer: 6.003.945

1.1.2 Objetivos Específicos

- Analisar as taxas de remissão completa (RC), sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) em pacientes portadores de linfoma das células do manto (LCM) submetidos ao transplante autólogo de células troncos hematopoiéticas (TCTH).
- Identificar os principais fatores de risco para os LCM submetidos a TCTH autólogo
- Avaliar se a utilização de citarabina no condicionamento altera os resultados do TCTH autólogo para o LCM.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos estão ok.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Aprovado a emenda feita.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Aprovado.

Recomendações:

Aprovado.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto-plataforma-brasil.pdf	08/11/2023 12:14:58	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatociefinal.pdf	11/10/2023 11:59:01	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	11/10/2023 11:54:14	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	carta.pdf	11/10/2023 11:42:20	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	curriatesrafaelacabralsamico.pdf	10/10/2023 11:29:17	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	curriatesabrahaelashackneto.pdf	10/10/2023 11:27:50	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito

Endereço: Avenida Cristiano Varela, 655
 Bairro: Bairro Universitário CEP: 38.888-233
 UF: MG Município: MURIAÉ
 Telefone: (32)3729-7519 Fax: (32)3729-7547 E-mail: comitedeetica.mre@faminas.edu.br



FACULDADE DE MINAS
MURIAÉ - FAMINAS



Continuação do Parecer: 6.603.945

Outros	ANUENCIAEBSERH.pdf	14/09/2023 11:23:10	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
--------	--------------------	------------------------	--------------------------------	--------

Lista de Instituições deste Projeto Coparticipante

CNPJ	Nome de Instituição
00.951.315/0001-03	FUNDACAO CRISTIANO VARELLA
00.951.315/0001-03	FUNDACAO CRISTIANO VARELLA

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MURIAE, 04 de Março de 2024

Assinado por:
VITORIA FERNANDA SCETTINI
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Cristiano Varela, 655
Bairro: Bairro Universitário CEP: 38.888-233
UF: MG Município: MURIAE
Telefone: (32)3729-7519 Fax: (32)3729-7547 E-mail: comitedeetica.mre@faminas.edu.br

ANEXO C. EMENDA - PARECER COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFJF

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - UFJF



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Avaliação de resposta e sobrevida dos pacientes portadores de linfoma das células do manto submetidos ao transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas

Pesquisador: RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 75681423.6.0000.5133

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA UFJF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 6.880.251

Apresentação do Projeto:

Emenda apresentada de forma adequada, dentro dos critérios deste CEP.

Objetivo da Pesquisa:

Apresentação de emenda com o objetivo de estender o prazo do parecer referente a pesquisa. O pesquisador relata dificuldade na coleta de dados, pois muitos pacientes incluídos no estudo não possuem prontuários no sistema eletrônico do Hospital Universitário da UFJF e o acesso aos prontuários físicos é limitado. Relata ainda que foi acrescentado mais um pesquisador na equipe.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se aplica.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se aplica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Emenda apresentada de acordo com a normativa vigente, com requerimento pertinente.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não foram identificadas pendências ou inadequações.

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/n
 Bairro: Dom Bosco CEP: 38.038-330
 UF: MG Município: JUIZ DE FORA
 Telefone: (32)98802-0118 E-mail: cep.hu@uff.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - UFJF



Continuação do Parecer: 6.000.251

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_227604_9_É1.pdf	29/04/2024 09:28:05		Aceito
Outros	curriculolattesjulladinzferreira.pdf	29/04/2024 09:25:21	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταformaBrasil.pdf	29/04/2024 09:24:36	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_227604_9_É1.pdf	22/04/2024 16:33:51		Aceito
Cronograma	cronograma_.pdf	22/04/2024 16:32:51	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetoπλαταformaBrasilpdf.pdf	08/11/2023 12:14:58	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Folha de Rosto	folhaassinadodfmas.pdf	01/11/2023 21:30:04	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatclefinal.pdf	11/10/2023 11:59:01	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Orçamento	orcamento.pdf	11/10/2023 11:57:31	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	11/10/2023 11:54:14	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	carta.pdf	11/10/2023 11:42:20	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	cumlatessrafaelacabraisamico.pdf	10/10/2023 11:29:17	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	cumlatessabrahaoeffashackneto.pdf	10/10/2023 11:27:50	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito
Outros	ANUENCIAEBSERH.pdf	14/09/2023 11:23:10	RAFAELLA CABRAL SAMICO MOTA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, 411
Bairro: Dom Bosco CEP: 38.058-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)38802-0118 E-mail: cep.hu@ufjf.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA - UFJF



Continuação do Parecer: 6.000.261

JUIZ DE FORA, 11 de Junho de 2024

Assinado por:
Leandro Marques de Resende
(Coordenador(a))

Endereço: Avenida Eugênio do Nascimento, s/n
Bairro: Dom Bosco CEP: 38.038-330
UF: MG Município: JUIZ DE FORA
Telefone: (32)38802-0118 E-mail: cep.hu@ufjf.br