

# TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO-HEMATOPOIÉTICAS AUTÓLOGAS EM PACIENTES COM LINFOMA DE HODGKIN: EXPERIÊNCIA DA FACULDADE DE MEDICINA DO ABC - SP

## *Hematopoietic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma patients: Experience at the ABC Medical School*

Ronald Pallotta<sup>1</sup>, Davimar Borducchi<sup>1</sup>, Vitor Mauad<sup>1</sup>, Renata Russo<sup>1</sup>, Auro Del Giglio<sup>1</sup>, Frederico Dulley<sup>2</sup>

### RESUMO

**Introdução:** Apesar do excelente prognóstico do linfoma de Hodgkin, 20 a 25% dos pacientes são refratários primários e cerca de 30% deles recaem e requerem tratamento complementar. A estratégia de resgate inclui esquemas mais agressivos de quimioterapia, radioterapia e transplante de células tronco-hematopoiéticas. **Objetivo:** Descrever a experiência da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) no tratamento de pacientes com linfoma de Hodgkin que foram submetidos a transplante autólogo de medula óssea como parte do tratamento de resgate. **Métodos:** Estudo retrospectivo descritivo foi realizado a partir da revisão de prontuários de pacientes tratados na instituição no período de março de 2007 a dezembro de 2011. Nesse período, foram acompanhados 47 pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin na FMABC. Desses, 33 (70,2%) estavam em remissão completa e 14 (29,8%) não responderam ou recaíram. No grupo de 14 pacientes, 10 foram encaminhados para transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas em serviço especializado na FMUSP, uma vez que não existe serviço de transplante de medula óssea em nosso serviço. **Resultados:** A média de tempo entre a recaída e o transplante foi de 7,8 meses (variando de 4,9 a 14 meses). O regime de condicionamento para transplante foi BEAM (carmustina, citarabina, etoposide e melfalano) em 90% dos casos e a fonte de células foi o sangue periférico em 100% deles. A resposta foi obtida em 90% dos pacientes (oito RCC e um RP). As taxas foram: sobrevida global (SG) 88,8%, sobrevida livre de doença (SLD) 55,6% e recaída 44,4%, com média de seguimento de 24,05 meses (variando de oito a 42,7). **Conclusão:** Apesar da SG e SLD favoráveis, permanece o risco de recidiva e progressão da doença, obstáculos a serem ultrapassados com novas estratégias terapêuticas.

**Keywords:** Linfoma de Hodgkin, Recaída, Terapia de Salvação, Transplante de Medula Óssea

### Instituições:

- <sup>1</sup> Divisão de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) – São Paulo/SP
- <sup>2</sup> Serviço de Transplante de Medula Óssea da Faculdade de Medicina da USP (FMUSP) – São Paulo/SP

### Correspondência:

Ronald Pallotta  
Rua João Rosa de Oliveira, no. 340, CEP 11442-350, Guarujá/SP  
Tel.: (11) 95275-4573  
E-mail: rp.cohs@yahoo.com.br

### INTRODUÇÃO

Embora o linfoma de Hodgkin (LH) apresente excelentes taxas de resposta, 20 a 25% dos pacientes são refratários aos tratamentos iniciais, e cerca de 30% deles recaem e requerem tratamento complementar.<sup>1</sup> Fatores prognósticos como estadió clínico, tempo de recaída, presença de sintomas B, doença extra-nodal, performance status, anemia e gênero do paciente vêm sendo descritos, mas não são conclusivos para definição da estratégia terapêutica.<sup>2</sup>

O esquema de resgate inclui tratamentos mais agressivos de quimioterapia, radioterapia e transplante de células tronco-hematopoiéticas (TCH) autólogo ou alogênico.

Recebido em: 17/02/2014

Aceito em: 28/03/2014

O TCTH autólogo é o tratamento de escolha para pacientes com menos de 70 anos que recaem ou progridem após tratamento padrão.<sup>3,4</sup>

Com o objetivo geral de descrever a experiência da Divisão de Oncologia e Hematologia da Faculdade de Medicina do ABC (FMABC) foi realizado estudo baseado na revisão de prontuários médicos para determinar especificamente a sobrevida global (SG), sobrevida livre de doença (SLD) e taxa de recaída em pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin acompanhados no serviço e submetidos a TCTH autólogo no Serviço de Transplante de Medula Óssea da Faculdade de Medicina da USP.

## CASUÍSTICA E MÉTODOS

No período de março de 2007 a dezembro de 2011, foram acompanhados na FMABC 47 pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin com idade média de 31,4 anos (variando de 18 a 64 anos), predomínio do sexo feminino de 1,35:1, e estadios clínicos avançados em 74,5% dos casos. Desses, 33 (70,2%) entraram em remissão e 14 (29,8%) não responderam por completo ou recaíram, necessitando de tratamento complementar.

Do grupo de 14 pacientes, 10 foram encaminhados para TCTH autólogo em serviço referenciado, sendo o objeto deste estudo descritivo longitudinal.

A característica do grupo estudado demonstrou que 70% dos pacientes são do sexo masculino, a média de idade ao diagnóstico foi de 29,3 anos (variando de 19,6 a 53,2 anos), sendo que 100% apresentaram a forma clássica da doença, estando 80% em estadios avançados.

Com relação ao tratamento prévio ao transplante, 100% dos pacientes receberam ABVD (adriamicina, bleomicina, vincristina e dacarbazina) como esquema de tratamento inicial, sendo que, nos estadios precoces foram de quatro a seis ciclos associados à radioterapia em campo envolvido, e na forma avançada, de seis a oito ciclos. Após a recaída, 70% receberam ESHAP (etoposide, solumedrol, arabinosídeo-C, cisplatina), 10% DHAP (araC, dexametasona e cisplatina), 10% ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide) e 10% TOPO-SHAP (topotecano, solumedrol, arac, cisplatina) como esquemas terapêuticos de resgate (Tabela1).

Com relação à recaída, 60% tiveram-na tardia, 20% precoce e 20% não entraram em remissão.

Os dados coletados foram analisados pelo programa SPSS, sendo o estudo de SG e SLD determinados pelo método de Kaplan Meier.

## RESULTADOS

A média de tempo entre a recaída e o transplante foi de 7,8 meses (variando de 4,9 a 14 meses). O regime de condicionamento realizado para transplante na FMUSP foi o esquema BEAM (carmustina, citarabina, etoposide e melfalano) em 90% dos casos e a fonte de células foi o sangue periférico em 100% deles.

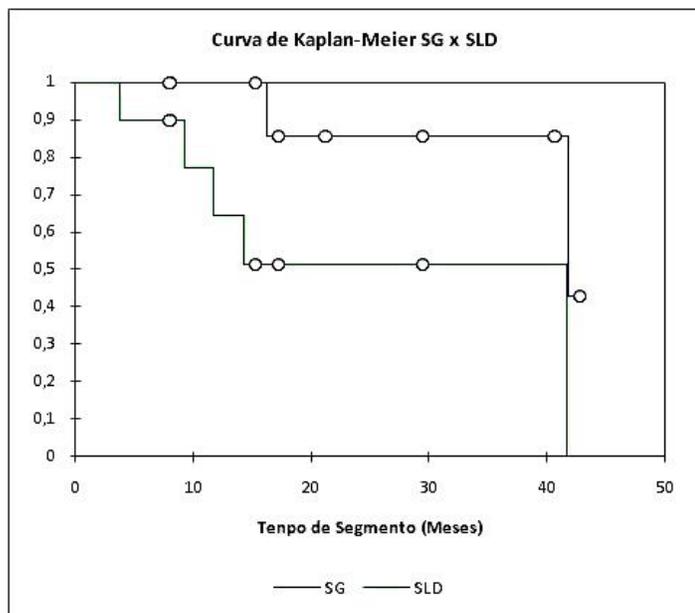
Com relação à resposta, 90% responderam (oito RC e um RP) e o paciente que progrediu foi a óbito em 41,7 meses pós-transplante, e com isso foi excluído das análises de SG e SLD. Dos nove pacientes que responderam, a SG foi de 88,8% e a SLD foi de 55,6%, com taxa de recaída de 44,4%, numa média de seguimento de 24,05 meses (variando de 8 a 42,7) – (Figura 1).

**Tabela 1** – Características dos pacientes com diagnóstico de linfoma de Hodgkin acompanhados na Faculdade de Medicina do ABC, que foram submetidos a transplante de células tronco-hematopoiéticas autólogo

Gênero	Idade	Estadiamento Clínico	Subtipo da Doença	Primeira Linha	Ciclos	Resgate
H	19	IIIB	Esclerose Nodular	ABVD	8	ESHAP
M	24	IIIB	Esclerose Nodular	ABVD	6	ESHAP
H	26	IVB	Esclerose Nodular	ABVD	8	ESHAP
H	25	IIIBS	Esclerose Nodular	ABVD	6	ESHAP
M	33	IIIBS	Esclerose Nodular	ABVD	6	DHAP
H	51	IIA	Esclerose Nodular	ABVD	4 + RDT	ESHAP
M	26	IIIBS	Esclerose Nodular	ABVD	7	TOPO-SHAP
H	23	IIA	Esclerose Nodular	ABVD	6 + RDT	ESHAP
H	23	IVA	Esclerose Nodular	ABVD	8	ICE
H	19	IVB	Esclerose Nodular	ABVD	8	ESHAP

ABVD = adriamicina, bleomicina, vincristina e dacarbazina; ESHAP = etoposide, solumedrol, arabinosídeo-C, cisplatina; DHAP = araC, dexametasona e cisplatina; TOPO-SHAP (topotecano, solumedrol, arac, cisplatina)

**Figura 1** – Sobrevida global e sobrevida livre de doença de pacientes com linfoma de Hodgkin, submetidos a transplante autólogo de células tronco-hematopoiéticas na Faculdade de Medicina do ABC



## DISCUSSÃO

Aproximadamente 30% dos pacientes com LH recaem e 15% são refratários primários, no entanto, estes ainda apresentam chance de cura. Neste estudo, 29,8% dos doentes eram portadores desses perfis, dados similares à literatura.<sup>5</sup>

Os resultados de terapias de resgate são mais favoráveis para pacientes com remissão prolongada e para aqueles que recaem e respondem à terapia de salvamento convencional. Neste trabalho, correspondem a 60% dos pacientes encaminhados para TCTH. Nessa população, aproximadamente 50% serão curados com o auto-transplante.<sup>6,7</sup>

Observou-se nos 10 pacientes refratários ou em recaída encaminhados para auto-TCTH uma taxa de resposta de 90%, porém 44,4% deles recaíram, com SLD de 55,6%, dados semelhantes aos encontrados na literatura mundial.

Entretanto, resultados de estudos randomizados tendem a limitar a indicação de TCTH para tratamento de LH, uma vez que pacientes com recidiva tardia (>12 meses após término do tratamento) podem obter a cura com terapias convencionais de resgate. Por outro lado, aparentemente, pacientes com doença progressiva ou

com recidiva precoce (3-12 meses) devem ter TCTH considerado em sua estratégia de tratamento, sendo que o transplante autólogo é a primeira opção (40% da nossa população).<sup>8-11</sup>

Devido ao risco de recidiva (44,4% no nosso estudo) ou progressão da doença (10% no nosso estudo) após TCTH autólogo, o transplante de medula óssea alogênico, em especial com regime de condicionamento de intensidade reduzida (RIC) deve ser considerado como uma alternativa.

Os dados utilizando TCTH com regime de condicionamento em intensidade reduzida (RIC) são preliminares e permanecem muitas questões como: escolha do regime ideal, o papel do RIC como primeira opção de terapia de resgate e, a mais importante, a prova de existência de um efeito enxerto versus linfoma no LH.<sup>12,13</sup>

Até a comprovação do real papel do TCTH alogênico na estratégia de tratamento do LH, algumas condutas já vêm sendo tomadas. Sabidamente, a realização de tratamentos mais intensivos de resgate pré-TCTH autólogo tem melhorado os resultados. A importância da sensibilidade à quimioterapia antes do transplante é fator preditivo para o sucesso do tratamento. Pacientes que respondem à segunda linha de terapia apresentam resposta significativamente superior referente à SG, sobrevida livre de evento e sobrevida livre de progressão.<sup>14</sup>

Além disso, o desenvolvimento de esquemas combinando imunomoduladores associados ao tratamento quimioterápico ou de forma isolada, como o bortezomibe, lenalidomida, everolimus e panobinostat, têm sido estudados.<sup>15-17</sup>

Porém, a elaboração de imunocombinados pode representar uma terapia mais eficaz, a ser utilizada como aliada no futuro. O conjugado brentuximab vedotin (BV) foi aprovado para tratamento de pacientes em recaída. Esse conjugado combina o anticorpo monoclonal anti-CD30 com a anti-microtubulina monomethyl-auristatin E, que tem demonstrado resultados expressivos com taxa de resposta de 75%, onde 34% atingem resposta completa.<sup>18</sup>

## CONCLUSÃO

A despeito da SG e SLD favoráveis, permanece o risco de recidiva e progressão da doença, obstáculos a serem ultrapassados com novas estratégias terapêuticas.

## ABSTRACT

**Background:** Despite the excellent prognosis for the Hodgkin lymphoma, 20 to 25% patients are refractory and about 30% relapse, requiring further treatment. The rescuing therapy includes aggressive chemotherapy regimens, radiation therapy and hematopoietic stem cells transplantation. Purpose: To describe the experience at FMABC to treat patients with Hodgkin lymphoma who underwent autologous bone marrow transplantation as part of the rescue treatment. **Methods:** A retrospective descriptive study was performed to analyze the medical records of patients treated in the institution from March 2007 to December 2011. Forty-seven patients with Hodgkin lymphoma were diagnosed and treated at FMABC. From them, 33 (70.2%) were in complete remission, but 14 (29.8%) did not respond or relapsed. Among the 14 patients group, 10 were referred for autologous HSCT in a specialized service at USP, as there is no TMO in our service. **Results:** The mean time between the relapse and the transplantation was 7.8 months (ranging from 4.9 to 14 months). The transplant conditioning regimen was BEAM in 90% of cases and the stem cells source was the peripheral blood cells in 100%. Ninety percent patients responded (8 CR and 1 PR), with a 88.8% rate OS, 55.6% DFS, but 44.4% relapsed in a 24.05 month follow-up average period (ranging from 8 to 42.7). **Conclusion:** Despite the favorable OS and DFS, the risk of recurrence and progression of the disease remains an obstacle to be overcome with new therapeutic strategies.

**Keywords:** Hodgkin Lymphoma, Relapse, Salvage Therapy, Bone Marrow

---

## REFERÊNCIAS

1. Kuruvilla, J, Keating, A and Crump, A. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*.2011;137-46.
2. Eghbali H, Raemackers J, Carde P. EORTC lymphoma group, The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin Lymphoma. *Eur J Haematol Suppl*.2005; 66:135-40.
3. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, Mcmillan A et al. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of a BNLI randomized trial. *Lancet* 1993;341(8852):1051-4.
4. Schimitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
5. Strarbnik AP, Pro B. Heads or tails? Choosing a salvage therapy for relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Exp. Hematol*. 2013;6(1):1-3
6. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi P, Levis A et al. Classical Hodgkin's Lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow up. *Hematologica*; 2009;94(4):550-65.
7. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med*. 2002; 346(18):1417-8.
8. Bittencourt RL, Fogliato L, Paz A, Souza MP, Lener D. Transplante de células-tronco hematopoiéticas em linfoma de Hodgkin. *Rev.Bras. Hematol. Hemoter*. 2010;32 (supl.1):97-105.
9. Nachbaur D, Oberaigner W, Fritsch E, Nussbaumer W, Gastl G. Allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for relapsed and refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a single-centre experience. *Eur J Haematol*. 2001;66(1):43-9.
10. Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42 (2):S16-24.
11. Nachbaur D, Greinix HT, Koller E, Krieger O, Linkesch W, Kasparu H et al Long-term results of autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease (HD) and low-/intermediate-grade B non-Hodgkin's lymphoma (NHL): a report from the Austrian Stem Cell Transplantation Registry (ASCTR). Byern B, Gokerman JP. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *The oncologist*. 2007;12(2):156-67.
12. Brusamolino E, Carella M. Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's Lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica* 2007;92(1):6-10.
13. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br. J. Haematol*.2004;124(5):645–52.
14. Fanale M, Fayad L, Pro B et al. Phase I study of bortezomib plus ICE (BICE) for the treatment of relapsed/refractory Hodgkin lymphoma. *Br. J. Haematol*. 2011;154(2):284–6.
15. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a Phase II study. *J. Clin. Oncol*.2012;30(18):2197–203.
16. Johnston PB, Pinter-Brown L, Rogerio J. Open-label, single-arm, Phase II study of everolimus in patients with relapsed/refractory classical Hodgkin lymphoma. *ASH Annual Meeting Abstracts*, 2011; Abstract 2717:118.
17. Fehniger TA, Larson S, Trinkaus K et al. A Phase 2 multicenter study of lenalidomide in relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011;118(19):5119–25.
18. Younes A, Sureda A, Ben-Yehuda D et al. Panobinostat in patients with relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma after autologous stem-cell transplantation: results of a Phase II study. *J. Clin. Oncol*. 2012;30(18):2197–203.