

Abstract

In spite of the development of pharmacological strategies, technology and more sophisticated surgical alternatives, incidences of death from cardiopathies remains high throughout the world, in particular in relation to dilated heart disease. Many of these patients benefit from recent strategies of early myocardial perfusion which significantly reduces mortality rates; even so past-infarction heart failure is common. Recent studies have shown that the infusion of autologous stem cells is a possible treatment to reverse ventricular dysfunction. However, frequently there is an associated electrical conduction defect. Thus, an infusion of stem cells may produce a mechanical correction with heart resynchronization correcting the electrical conduction defect thereby improving the left ventricle ejection fraction. Our institution has been combining stem cell transplantation with resynchronization and, when necessary, cardiofibrillation, to treat these patients giving improvements in the Functional Class, ejection fraction and left ventricle and right ventricle-left ventricle synchrony. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007;29(4):421-422.

Key words: Dilated heart disease; stem cell transplantation, heart resynchronization; myocardial infarction.

Referências Bibliográficas

1. Birgt AB, Honold J, Volker S, Martina BB, Ulrich F, Rasokat RL *et al.* Transcoronary transplantation of progenitor cells after myocardial infarction. *N. Engl Med.* 2006;355:1222-32.
2. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA Jr, Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J. Interv Card Electrophysiol* 2005;12:107-13.
3. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, Ferguson JD, Mangrum JM, Bergin JD *et al.* Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischaemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005;2:1211-7.
4. Heening RJ, Abu-ali H, Balis JU, Morgan MB, Willing AE, Sanberg PR. Human umbilical cord blood mononuclear cells for the treatment of acute myocardial infarction. *Cells Transplant.* 2004;13(7-8):729-39.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 26/04/2007

Aceito após modificações: 10/05/2007

Correspondência: Oswaldo Tadeu Greco

Rua Castelo D'agua, 3.030 – Vila Redentora

15100-000 – São José do Rio Preto-SP – Brasil

E-mail: oswaldogreco@terra.com.br

Gemcitabina e ifosfamida no tratamento do linfoma de Hodgkin refratário ou recidivado após múltiplas terapias

Gemcitabine and ifosfamide in the treatment of Hodgkin's lymphoma refractory to or relapsed after multiple therapies

Luís Fernando Pracchia¹

Camila C.G. Linardi¹

Valeria Buccheri¹

¹Serviço de Hematologia – Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo, SP, Brasil

Senhor Editor,

O tratamento do LH recidivado ou refratário a múltiplas terapias (LHr) é considerado um desafio, principalmente pela exposição prévia do paciente a vários agentes quimioterápicos. Além disso, em nosso país, devido à indisponibilidade de algumas drogas citostáticas, como a mostarda nitrogenada e a procarbazina, existe dificuldade para a utilização de esquemas terapêuticos eficazes em casos de LHr. Na busca de novas alternativas para o resgate do LHr em nosso serviço, optamos pelo uso compassivo da associação de gemcitabina com ifosfamida (GEM/IFM), para o tratamento ambulatorial do LHr. Esta opção foi baseada na conhecida ação desses dois medicamentos, quando utilizados isoladamente, em casos de LH refratários ou recidivados.

Avaliamos retrospectivamente 17 pacientes consecutivos, portadores de LHr, tratados com GEM/IFM no período de setembro de 2000 a julho de 2004. O tratamento foi composto por seis a oito ciclos de gemcitabina (1,0g/m² D1 e D8) e ifosfamida (1,0g/m² D1 a D5) administrados a cada 21 dias. Todos os pacientes consentiram com o tratamento antes de seu início e todos foram classificados de acordo com o sistema de estádios de Ann Arbor modificado em Cotswolds. A avaliação de resposta ao tratamento foi obtida através de exame clínico realizado após cada ciclo e de exames tomográficos após cada dois ciclos e avaliada de acordo com os critérios de Cotswolds. Análise de sobrevida foi efetuada pelo método de Kaplan-Meier.

Dos 17 pacientes avaliados, oito (47%) apresentavam doença em estágio avançado, cinco (30%) referiam sintomas B e sete (41%) apresentavam lesão bulky (Tabela 1). Todos os pacientes já haviam sido tratados com pelo menos dois esquemas quimioterápicos prévios, incluindo a terapia de primeira linha com ABVD ou MOPP-ABV, e terapias de resgate com diversos esquemas de segunda linha.

Tabela. Características dos pacientes	
Variável	n = 17 (%)
Idade	
Mediana (variação)	34 (18 - 53)
Sexo	
Feminino	8 (47)
Masculino	9 (53)
Tipo Histológico	
Esclerose Nodular	13 (77)
Celularidade Mista	3 (17)
Outros	1 (6)
Estádio	
II	9 (53)
III/IV	8 (47)
Sintomas B	
Ausentes	12 (70)
Presentes	5 (30)
Presença de lesão bulky	
Sim	7 (41)
Não	10 (59)
VHS	
Mediana (variação)	31 (2 - 127)
IPI	
Baixo	9 (53)
Alto	8 (47)
Número de tratamentos prévios	
Mediana (variação)	2 (2 - 3)
Resposta ao último tratamento prévio	
Remissão parcial	11 (65)
Doença estável ou progressão	6 (35)
RT prévia	
Sim	7 (41)
Não	10 (59)
TMO prévio	
Sim	2 (12)
Não	15 (88)
Duração resposta ao último tratamento prévio	
Mediana em meses (variação)	7 (0 - 40)

A mediana de esquemas previamente utilizados foi de dois (variação 2 a 3). Dois pacientes já haviam sido submetidos a transplante de medula óssea (ATMO) e apresentavam recrudescência da doença. Nenhum paciente havia recebido GEM anteriormente. A mediana de tempo entre o último tratamento e o início da terapia com GEM/IFM foi de sete meses. Os 17 pacientes iniciaram o tratamento proposto, sendo a mediana de ciclos administrados por paciente de quatro (variação = 2 a 8 ciclos). Dos 17 pacientes incluídos, 16 (94%) foram avaliáveis para resposta. Um paciente não foi avaliável devido a óbito em decorrência de sepse após o segundo ciclo de tratamento. Dos 16 pacientes restantes, seis (37,4%) apresentaram remissão completa, quatro (25%) remissão parcial, três (18,8%) doença estável e três (18,8%) progrediram durante o tratamento. A taxa de resposta glo-

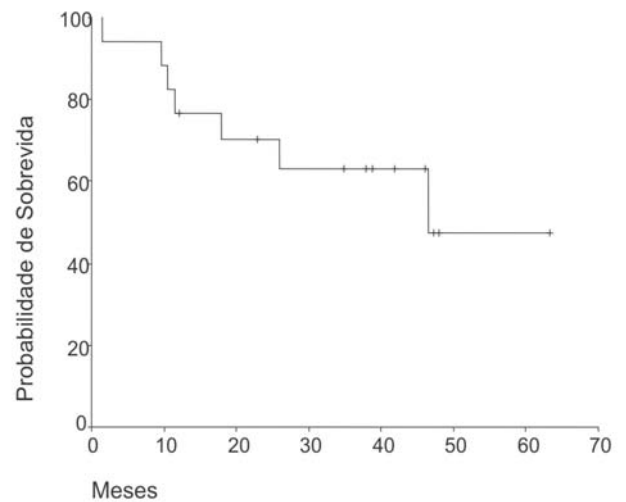


Figura 1. Sobrevida global

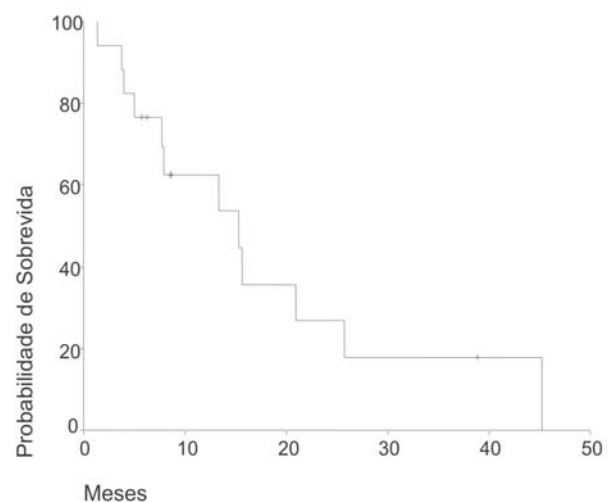


Figura 2. Sobrevida livre de progressão

bal observada foi de 62,5% (IC95% = 38,8% - 86,2%). Dos dez pacientes com, no mínimo, remissão parcial após o tratamento, oito foram submetidos a ATMO. Os outros seis pacientes foram mantidos em observação clínica. Em uma mediana de seguimento de 41 meses, a mediana de sobrevivência global observada foi de 42 meses (IC 95% = 30 - 54 meses), com uma taxa de sobrevivência global de 50,2% em quatro anos (Figura 1). A mediana de sobrevivência livre de progressão observada foi de 15 meses (IC 95% = 4 - 26 meses), com uma taxa de sobrevivência livre de progressão de 5,7% em quatro anos (Figura 2). Foram administrados 70 ciclos de GEM/IFM aos 17 pacientes, 56 (80%) destes foram avaliáveis quanto à toxicidade. As toxicidades mais comumente observadas foram relativas ao sistema hematopoético e hepático, usualmente de grau leve. Toxicidade hepática grau I/II ocorreu em 48,2%

dos ciclos e grau III/IV em 1,8% dos ciclos. Anemia e neutropenia grau I/II foi identificada em 45% e 36% dos ciclos, respectivamente. Em apenas 16% dos ciclos foi observada neutropenia grau III/IV. Toxicidade renal e hematúria foi rara e ocorreu somente em graus I ou II.

A gemcitabina, um análogo das pirimidinas com altas taxas de acúmulo intracelular, foi inicialmente avaliada como monoterapia no tratamento de 23 portadores de LHr por Santoro e cols,¹ que observaram uma taxa de resposta global de 39% e sobrevida livre de progressão de 6,7 meses. Estudos posteriores com GEM isolada, usualmente em doses entre 1200 a 1250 mg/m² administrada por três semanas consecutivas em ciclos de 28 dias, apresentaram resultados similares, com taxas de resposta global de 22% a 43% e sobrevida livre de progressão de 6,4 a 9 meses.^{2,3} Na presente série de casos, observamos uma taxa de resposta global melhor que a descrita com GEM ou IFM utilizados isoladamente, além de uma maior taxa de sobrevida livre de progressão. Vale ressaltar que todos os pacientes tratados com GEM/IFM não haviam apresentado resposta satisfatória com terapias de resgate prévias. Os dois pacientes recidivados ao ATMO apresentaram resposta completa ao tratamento com essa associação, com duração maior que 18 meses. Embora a comparação direta dos resultados do tratamento com GEM isolada ou em combinação com IFM não seja possível fora de um estudo randomizado, aparentemente a terapia combinada pode promover melhor resposta clínica e sobrevida livre de progressão. No que concerne à toxicidade hematológica, a terapia com GEM/IFM mostrou-se bem tolerada, similar a monoterapia com gemcitabina. Observamos neutropenia graus 3 ou 4 em 16% dos ciclos administrados, enquanto Zinzani² e Venkatesh,³ utilizando GEM isoladamente, observaram 6% e 29,6%, respectivamente.

Concluimos que a terapia com GEM/IFM pode promover taxa de resposta adequada em pacientes portadores de LHr, apresentando baixa toxicidade e permitindo tratamento ambulatorial. Por estes motivos, em 2006, iniciamos em nosso serviço um estudo fase II com a associação de vinorelbina a GEM/IFM para o tratamento de segunda linha do LH.

Abstract

Patients with Hodgkin's lymphoma relapsed after or refractory to multiple therapies (rHL) have a dismal prognosis. Monotherapy with gemcitabine can promote an overall response rate of about 40% in these patients and its association with alkylating agents can provide better results. We retrospectively evaluated 17 rHL cases. All were treated with the combination of gemcitabine (1.0 g/m²; D1 and D8) and ifosfamide (1.0 g/m²; D1 to D5) in a 21-day cycle. Treatment response was evaluated according to the Cotswolds criteria. Toxicity was evaluated according to WHO criteria. The median age of all patients was 34 years (18-53). Nine of them (53%) were men and eight (47%) had Stage III/IV. The median number of previous treatments was 2 (2-3); two patients had already been treated with autologous stem cell transplant. Overall response rate to the combined regimen was 62.5% (95% CI = 38.8% - 86.2%) and the median progression-free survival was 15 months (95% CI

= 4 - 24 months). Fifty-six cycles were evaluated for toxicity. The most frequent toxicities observed by cycle were: hepatic Grade I/II in 48.2% of the cycles and Grade III/IV in 1.8%; anemia Grade I/II in 45%; neutropenia Grade I/II in 36% and Grade III/IV 16%. Grade III/IV renal toxicity on any degree of haematuria were not observed. Combined therapy with Gemcitabine and Ifosfamide promoted responses in more than half of the evaluated patients with an acceptable toxicity profile. Rev. bras. hematol. hemoter. 2007; 29(4): 422-424.

Key words: Hodgkin's lymphoma; relapse; gemcitabine; ifosfamide.

Referências Bibliográficas

1. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S *et al.* Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol.* 2000;18:2615-9
2. Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, Albertini P, Gherlinzoni F, Tani M *et al.* Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica.* 2000; 85:926-9.
3. Venkatesh H, Di Bella N, Flynn TP, Vellek MJ, Boehm KA, Asmar L. Results of a phase II multicenter trial of single-agent gemcitabine in patients with relapsed or chemotherapy-refractory Hodgkin's lymphoma. *Clin Lymphoma.* 2004; 5:110-5.

Avaliação: Editor e dois revisores externos

Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 18/06/2007

Aceito após modificações: 02/07/2007

Correspondência: Valeria Buccheri

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155, 8º andar - Bloco 3

05403-000 - São Paulo-SP - Brasil

Tel.: (11) 3061-5544 ramal 226

E-mail: buccheri@hcnnet.usp.br