

Atualização / Update

Transplante de células-tronco hematopoéticas em linfoma Hodgkin

Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma

Rosane I. Bittencourt¹

Laura Fogliato²

Alessandra Paz³

Mair P. Souza⁴

Decio Lerner⁵

O linfoma Hodgkin (LH) é uma malignidade hematológica que conta com um armamentário terapêutico selecionado de acordo com o estadiamento e a classificação prognóstica de cada doente. A sobrevida dos pacientes tratados para o LH clássico vem aumentando significativamente, com taxas de cura entre 80%-85%. Entretanto, 20%-25% são refratários aos tratamentos iniciais e cerca de 30% recaem após ter alcançado resposta completa. Os pacientes considerados com falha à terapia de primeira linha ainda têm uma segunda chance de cura se apresentarem quimiossensibilidade aos esquemas de salvamento, seguido por uma das modalidades de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). O TCTH autólogo representa uma estratégia atrativa para os pacientes com LH que falham ao tratamento convencional de primeira linha. Os resultados em termos de sobrevidas livre de doença e global são superiores aos esquemas de salvamento com quimioterapia convencional. Este procedimento tem finalidade curativa para 50% dos pacientes em segunda remissão quimiossensíveis e pode levar a remissões duráveis naqueles com mais de duas linhas de terapia. Atualmente, o TCTH alogênico, basicamente com condicionamento de intensidade reduzida (RIC), está indicado em pacientes com recaída precoce após o TCTH autólogo ou em pacientes bastante jovens com refratariedade a mais de duas linhas de tratamento convencional. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):97-105.

Palavras-chave: Linfoma Hodgkin; recaída; refratariedade; resgate; transplante de célula-tronco hematopoética.

Introdução

O tema abordado revisa os aspectos diagnósticos, terapêuticos e as recomendações para as modalidades de transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) em pacientes adultos portadores de linfoma Hodgkin (LH) recaídos e refratários após tratamentos convencionais. Antes de abordar o assunto transplante, é fundamental ressaltar a

importância da presteza diagnóstica, através do estadiamento correto e da aplicação de fatores prognósticos orientadores da melhor terapêutica em primeira linha.

Durante as últimas décadas, a sobrevida dos pacientes tratados para o LH clássico vem aumentando significativamente, com taxas de cura entre 80%-85%.¹ Este fenômeno deve-se basicamente ao desenvolvimento de novas tecnologias diagnósticas e dos regimes de quimioterapia e/ou

¹Hematologista. Coordenadora do Programa de Transplante Autólogo do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, HC de Porto Alegre-RS

²Hematologista. Responsável pelo ambulatório de Linfomas – Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, HC de Porto Alegre-RS

³Hematologista. Coordenadora do Programa de Transplante Alogênico do Serviço de Hematologia e Transplante de Medula Óssea, HC de Porto Alegre-RS

⁴Hematologista. Programa de Transplante de Medula Óssea – Hospital Amaral Carvalho – Jaú-SP.

⁵Hematologista. Programa de Transplante no Cemo-Inca – Rio de Janeiro-RJ.

Hospital de Clínicas de Porto Alegre-RS.

Correspondência: Rosane Bittencourt
Serviço de Hematologia – Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2350 – Largo Eduardo Faraco
90000-035 – Porto Alegre-RS – Brasil
E-mail: rbittencourt@hcpa.ufrgs.br
Doi: 10.1590/S1516-84842010005000021

Tabela 1. Estadiamento baseado em Ann Arbour/Costwolds

Estadiamento	Região envolvida
Doença Limitada	I apenas um linfonodo (I) ou um sítio extralinfático (IE)
	II Duas ou mais cadeias de linfonodos do mesmo lado do diafragma (II) ou uma ou mais cadeias de linfonodos com extensão local extralinfática do mesmo lado do diafragma (IIE)
Doença Avançada	III Linfonodos em ambos os lados do diafragma (III) podendo ou não estar acompanhados de extensão extralinfática (IIIE)
	IV Envolvimento de órgãos extralinfáticos
Subclassificação	A Ausência de sintomas sistêmicos
	B Presença de, pelo menos, um dos sintomas: perda de peso maior que 10% do peso basal em 6 meses, febre (temp>38° C) recorrente e sudorese noturna
Doença Bulky	Massa que excede 10 cm no seu maior diâmetro ou massa mediastinal que ultrapasse 1/3 do diâmetro transversal transtorácico (RX ântero-posterior ao nível de T5-T6)

radioterapia efetivos, além da combinação de diferentes modalidades de suporte. Mesmo com um arsenal de possibilidades terapêuticas, o LH ainda apresenta riscos de falha à quimioterapia e/ou radioterapia lançadas em primeira linha. Portadores de fatores prognósticos desfavoráveis no diagnóstico e na recaída (presença de sintomas B, estádios III e IV, doença extranodal) são candidatos a diversas combinações de quimioterápicos com posterior resgate de uma das modalidades de transplantes de células-tronco hematopoiéticas, estando em maior escala o transplante autólogo e, em menor, os transplantes com doador. A tendência atual é reservar o transplante alogênico para casos mais agressivos ou recaídas precoces após o transplante autólogo, e nestes preferir aplicação de condicionamentos não mieloablativos, onde a intensidade das drogas é reduzida, contribuindo para menor toxicidade relacionada ao procedimento.

Este manuscrito tem a intenção de atualizar os especialistas e padronizar as condutas a respeito da indicação e da modalidade adequada de TCTH para os pacientes com LH que apresentam falha à primeira linha de terapia. Todas as recomendações estão baseadas na força da evidência das recentes publicações sobre o assunto.

Abordagem inicial

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define a maneira mais precisa para o diagnóstico de LH como a biópsia de tecido, com avaliação anatomopatológica associada à imuno-histoquímica.² O estadiamento deve ser de acordo com os critérios de Ann Arbor, modificados no encontro de Costwolds, que definem doença limitada (estádio inicial) e doença avançada (Tabela 1).³ A doença em estágio inicial inclui pacientes I e II, subdivididos em subgrupos favorável e desfavorável conforme o European Organisation for Research and Treatment of Cancer – EORTC,⁴ sendo favorável o comprometimento de menos de três sítios, idade inferior a

50 anos e velocidade de sedimentação globular (VSG) menor que 50. O Sistema Prognóstico Internacional define pacientes com doença avançada e de alto risco aqueles que apresentam idade acima de 45 anos, taxa de hemoglobina inferior a 10,5 g/L, albumina inferior a 4g/L, leucócitos superiores a $15 \times 10^9/L$ e linfócitos inferiores a $600 \times 10^9/L$.

A avaliação inicial deve incluir a revisão dos sintomas sistêmicos e exames laboratoriais e de imagem, hemograma e plaquetas, albumina sérica, LDH sérico, VSG, sorologia para o Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), Hepatites B e C, Radiografia (RX) de tórax convencional, tomografia computadorizada cervical, de tórax, abdômen e da pelve, ecocardiografia bidimensional com Doppler e o teste de gravidez nas mulheres em idade fértil.⁵

Existem evidências bem estabelecidas de que a biópsia de medula óssea monolateral deverá ser feita apenas nos pacientes com sintomas B e/ou estádios III e IV com alteração no hemograma (grau D). Os exames FDG-PET ou PET-CT são recomendados, mas não mandatórios. Na impossibilidade de realizar tomografia por emissão de pósitron (PET), a tomografia computadorizada (TC) deve ser a escolha (grau C).⁵

Em adultos, a terapia preconizada para primeira linha é o esquema ABVD (quimioterapia com os citostáticos adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina), adequando-se o número de ciclos de acordo com o estadiamento e a classificação prognóstica pelo EORTC. As recomendações a seguir estão bem estabelecidas na literatura.⁵

Recomendação Grau A

LH em estágio inicial favorável deve receber 3 a 4 cursos de ABVD. Na presença de doença *bulky* indica-se radioterapia de campo envolvido: 30 Gy.

Recomendação Grau B

O LH inicial desfavorável preconiza 4 a 6 ciclos de ABVD associado à radioterapia do campo envolvido com 30 Gy + 6 Gy adicional em *bulky*.

Tabela 2. Critérios de resposta atualizados

Tipo de Resposta	Região envolvida
Resposta Completa(RC)	Desaparecimento de qualquer evidência de doença, incluindo linfonodos, fígado e baço. Desaparecimento de infiltração medular. FDG-PET negativo.
Resposta Parcial (RP)	Mais de 50% de redução das maiores massas, sem aparecimento de novas massas, sem aumento nos tamanhos de fígado ou baço. FDG-PET positivo em apenas um dos locais envolvidos previamente.
Doença Estável (DE)	Não atinge resposta completa ou parcial. Exames de FDG-PET ou Tomografia positivos nos sítios envolvidos previamente, mas sem novas áreas acometidas.
Progressão de Doença (PD)	Aumento maior de 50% em lesão prévia ou novos sítios envolvidos.

Recomendação Grau A

O linfoma Hodgkin em estágio avançado é candidato a 6 a 8 ciclos de ABVD, sendo discutível a associação com radioterapia.

O uso do esquema MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazona e prednisona) ou regimes semelhantes ou híbridos (MOPP-ABVD, MOPP-ABV) não são recomendados (grau A).^{6,7} O BEACOPP (bleomicina, etoposídeo, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona e prednisona) não deve ser indicado como tratamento padrão. Seu uso somente é aceito em estudos clínicos controlados, pois impõe maior toxicidade, além de não existirem evidências claras sobre sua superioridade nas taxas de sobrevida global em relação ao ABVD (grau B).^{8,9,10}

Cheson e colaboradores definiram critérios que devem ser considerados na avaliação de resposta após tratamento conforme a Tabela 2.¹¹

Todo paciente que completou o tratamento deve ter seguimento clínico. Pacientes em remissão completa (RC) devem realizar hemograma completo e exame físico a cada três ou quatro meses pelos primeiros dois anos; a cada seis meses pelos próximos três anos e a cada doze meses até no mínimo dez anos, a partir do término do tratamento (grau C).^{5,11,12} Todos os pacientes devem avaliar a resposta realizando tomografia computadorizada - CT (grau A).^{5,11,12}

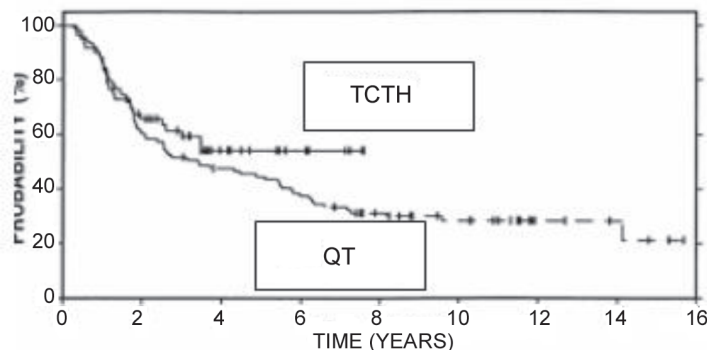


Figura 1. Comparação SLD entre TCTH X QT convencional

Fonte: Linch DC *et al.* Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease. Results of a BNLI randomized trial. Lancet 1993;431:1051-54

Mesmo seguindo todas as recomendações em termos do diagnóstico, do estadiamento e da terapia, alguns pacientes não alcançam a cura. Cerca de 20% a 25% dos pacientes adultos com doença avançada não atingem resposta completa, comprovando uma resistência primária ao tratamento inicial. Outros 30% recaem após ter obtido a RC.^{5,12}

Resgate de recaída e refratariedade e TCTH autólogo

Configurada a refratariedade ou a recaída, as duas medidas imediatas e simultâneas devem ser: a inscrição do paciente em um centro de transplante mais próximo e a aplicação de um esquema de resgate com a finalidade de definir a quimiossensibilidade.¹³ Pacientes quimiossensíveis são aqueles que atingem uma taxa de resposta superior a 50%, usando os esquemas baseados em drogas diferentes da primeira linha, e devem ser encaminhados para a modalidade de transplante autólogo, podendo ficar curados através deste procedimento.

Existem dois importantes ensaios randomizados, um do British National Lymphoma Investigation (BNLI) e outro do EBTM, comparando quimioterapia convencional com TCTH autólogo. Em ambos, o transplante autólogo apresenta significativa superioridade na sobrevida livre de doença: 53% x 10% e 55% x 34% respectivamente. Linch e colaboradores comparam a aplicação do esquema BEAM (bleomicina, etoposídeo, aracytin e melfalan) associado ao TCTH autólogo com o esquema BEAM sem o resgate de TCTH autólogo, sendo que há nítida melhora na sobrevida livre de doença (SLD) no grupo que recebeu BEAM+TCTH autólogo, ilustrado pela Figura 1.^{14,15}

Estudos não randomizados, como o Stanford e o do Registro Francês de Transplantes, corroboram a significativa melhora na SLD em favor do TCTH autólogo.^{16,17} O TCTH autólogo tem finalidade curativa para 50% dos pacientes em segunda remissão quimiossensível, correspondendo a terapia padrão após o salvamento para pacientes com idade inferior a 65 anos e sem comorbidades. Este representa uma possibilidade de SLD em três anos

entre 45% a 80%, além da sobrevida global em cinco anos variar entre 50% a 80%.⁵⁻²⁰

Os pacientes quimiorresistentes necessitam um maior número de drogas para controle da doença, mas, mesmo assim, ainda podem alcançar uma possibilidade de 20% a 30% de SLD após um terceiro regime de resgate seguido pelo TCTH autólogo.^{21,22,23}

Indicação de TCTH Autólogo

Grau de Recomendação: [A] Nível de Evidência: 1 +

- Pacientes com até 65 anos de idade e sem comorbidades
- Refratariedade(resistência)aprimeiraquimioterapia
- Recaídaapósprimeiralinha
- Quimiossensível à terapia de segunda linha que age como *debulking* (citorredução de carga tumoral)

A logística do encaminhamento para o TCTH

Para a realidade brasileira é passível considerar as dificuldades no tratamento convencional do LH e toda a repercussão da má abordagem inicial. Atualmente, um grande número de pacientes chega ao transplante autólogo após várias combinações de quimioterapia, mas nem sempre demonstrando quimiossensibilidade, fato que interfere no desfecho.

O algoritmo abaixo poderia ser paradigma para o encaminhamento precoce e adequado aos centros de TMO.

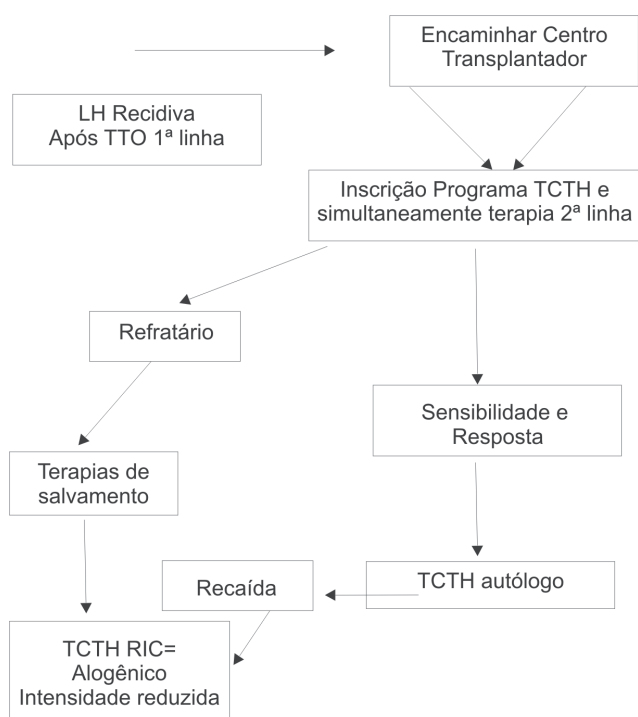


Figura 2. Inscrição no Centro de TCTH

Quimioterapia de 2ª linha: Citorredução

Esquemas de diferentes drogas e intensidades têm sido desenvolvidos como opção de resgate pré- TCTH autólogo: DHAP (cisplatina/citarabina/dexametasona); ICE (ifosfamida/carboplatina/etoposide); IGEV (ifosfamida/gemcitabina/vinorelbina); ESHAP (etoposide/metilprednisolona/citarabina/cisplatina).²⁴⁻²⁷ O esquema ICE tem produzido taxas de resposta de 88% com eficiente mobilização das células-tronco hematopoéticas.^{28,29} Ainda não há estudos randomizados que comparem a eficácia ou demonstrem superioridade entre estes esquemas.²⁶⁻³⁰

Resgate

Grau de Recomendação: [B] Nível de Evidência: 2 +

- Dois a três ciclos de um esquema contendo uma ou mais destas drogas: cisplatina/citarabina/ifosfamida/gemcitabina/etoposide (DHAP/ICE/IVEG).

Coleta de CTH: melhor momento

O melhor momento para coletar as células progenitoras e conduzir o TCTH autólogo é após obtenção de segunda remissão, atingindo preferencialmente remissão completa (RC).³¹ Este efeito geralmente é obtido após a aplicação de dois a três ciclos de um esquema de resgate, contendo: ifosfamida, cisplatina, altas doses de citarabina ou gemcitabina (sem resistência cruzada ao primeiro esquema).^{28,29,30}

A partir das publicações de Kessinger, em 1986, a coleta de célula-tronco diretamente da medula óssea foi substituída pela coleta das células-tronco periféricas, com presumível menor risco de contaminação por células tumorais.^{32,33}

Mobilização

São empregados diferentes métodos para a mobilização das células progenitoras e não há uma uniformização e nem vantagens significativas entre as técnicas descritas na literatura.³³ Akard defende a mobilização exclusivamente com fatores de crescimento, alegando um risco de toxicidade relacionado à exposição a drogas quimioterápicas, podendo provocar danos no microambiente medular e retardar a enxertia.³⁴ Koç e colaboradores acreditam que esquemas com ciclofosfamida associada aos fatores de crescimento favorecem um maior número de CD34+ em menor número de aféreses.³⁵ Narayanassami randomizou dois grupos de pacientes: braço A: mobilização com ciclofosfamida + G-CSF; e braço B: mobilização apenas com G-CSF, e não encontrou diferenças entre os desfechos estudados: pega e as sobrevidas livre de doença e global.³⁶

As formas de mobilização mais empregadas são:

- a) associação de ciclofosfamida + fator de crescimento.

A ciclofosfamida é aplicada em doses de 2 a 7g/m² em dose única, sete dias antes de iniciar a aplicação do fator de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF). A dose preconizada de G-CSF é 10 µg/kg/dia durante cinco dias.^{33,36}

b) aplicação isolada dos fatores de crescimento de colônia de granulócitos (G-CSF) na dose convencional de 10 µg/kg/dia durante cinco dias consecutivos anteriormente ao dia marcado para a coleta; ou o fator de crescimento de colônia de monócitos e granulócitos (GM-CSF) 250 µg/m²/dia - também durante cinco dias previamente à coleta de TCHP.³⁶

O método ótimo para mobilização ainda não está estabelecido, sendo aceitas ambas as formas de mobilização.

O mínimo necessário de células-tronco hematopoéticas para garantir a pega é a partir de 2x10⁶ CD34+. Há correlação entre a dose celular e a recomposição hematopoética. Quantidades de CD 34+ entre 2,5 e 5 x 10⁶ mostraram rápida recuperação de neutrófilos, menos transfusões de plaquetas, menos uso de antibióticos e menos dias de hospitalização.³⁷⁻⁴⁰

Coleta, mobilização e número de CD 34+

Grau de Recomendação: (B) Nível de evidência 2++

Coleta: Célula-tronco hematopoética do sangue periférico

Mobilização: Aceitas as duas maneiras:

1) Ciclofosfamida: 2 a 7g/m² – dose única endovenosa + G-CSF: 10 µg/kg/dia subcutâneo – 5 dias
ou

2) G-CSF: 10 µg/kg/dia – subcutâneo – 5 dias ou
GM-CSF: 250 µg/m²/dia – 5 dias
Número CD 34+: 2,5 a 5 x 10⁶

Regimes de condicionamento

Há raros trabalhos randomizados avaliando os esquemas de condicionamento. Na década de 90, o grupo de Seattle comparou regimes que incluem irradiação corporal total (ICT) + ciclofosfamida/etoposide *versus* quimioterapia bussulfano/melfalano/thiotepa. Não houve diferença em termos de sobrevivência livre de doença e global entre estes dois grupos, porém o grupo da ICT desenvolveu mais complicações e apresentou risco aumentado para segundas neoplasias, fato que excluiu os condicionamentos contendo radioterapia da rotina.⁴¹

Os principais regimes incluindo somente quimioterapia são o BEAM (BCNU/etoposide/citarabina/melfalano), CBV (ciclofosfamida/BCNU/etoposide) e o BEAC (BCNU/etoposide/citarabina/ciclofosfamida), doses na Tabela 3. Há descrição de frequentes pneumonites intersticiais associadas ao CBV.⁴¹ O esquema BEAM é o mais usado pelos grupos europeus, que enfatizam sua alta resposta antitumoral com toxicidade aceitável.⁴²⁻⁴⁵ Wang e colaboradores compararam uma série histórica entre o CEB (ciclofosfamida/etoposide/carmustina) e o BEAM. A taxa de resposta foi equivalente, com tendências favoráveis para o BEAM, mostrando uma sobrevida global maior 84 vs 60% obtida com o CEB.⁴⁶

Regime de condicionamento

Grau de Recomendação: (C) Nível de Evidência: 2+

Condicionamento: BEAM

Tabela 3. Regimes de condicionamento TCTH autólogo

Regime	Drogas	Doses	Dias			
BEAM	BCNU (Carmustina)	300-400mg/m ²	D-6			
	Etoposide	200mg/m ²	D-5	D-4	D-3	D-2
	Citarabina	200-400mg/m ²	D-5	D-4	D-3	D-2
	Melfalano	140mg/m ²	D-1			
CBV	Ciclofosfamida	1,2g-1,8g/m ²				
	Etoposide	200-400mg/m ² 12/12h	D-6	D-5	D-4	
	BCNU (Carmustina)	300-600mg/m ²	D-1			
BEAC	BCNU (Carmustina)	300-400mg/m ²	D-6			
	Etoposide	150-200mg/m ²	D-5	D-4	D-3	D-2
	Citarabina	200-400mg/m ² 12H/12H	D2	D3	D4	D5
	Ciclofosfamida	1,5g-2,5g/m ²	D1	D2	D3	

O transplante alogênico

O papel do TCTH alogênico tem sido historicamente controverso.^{47,48,49} Cada vez mais, o transplante alogênico mieloablativo tem sido substituído pelo TCTH não mieloablativo ou de intensidade reduzida (RIC).⁵⁰

Há relatos que TCTH alogênico mieloablativo cursa com menores taxas de recaída quando comparado ao TCTH autólogo, sugerindo um forte efeito do enxerto contra o linfoma, relacionado à doença do enxerto contra hospedeiro (DECH).^{49,50,51} Apesar do efeito imunológico do enxerto contra o linfoma, a sobrevida parece se equiparar ao TCTH autólogo, pela alta taxa de mortalidade relacionada (TMR) ao transplante alogênico mieloablativo.^{48,49,50} Embora os dados atualizados mostrem perspectivas um pouco mais animadoras, ainda a TRM está em torno de 43%, e uma sobrevida livre de eventos atingindo apenas 20% em cinco anos.⁵¹

Considerando que os resultados do TCTH alogênico mieloablativo em LH ainda são insatisfatórios, com TRM elevada e baixas taxas de sobrevida, no momento atual, este procedimento está reservado para casos especiais dentro de estudos clínicos.

Transplante alogênico mieloablativo

Grau de Recomendação: (D) Nível de Evidência: 3

➤ O transplante alogênico mieloablativo NÃO é recomendado na prática clínica. Considerado apenas em pacientes muito jovens (idade < 45 anos) com doença primária refratária e dentro de estudos clínicos.

Transplante alogênico: condicionamento de intensidade reduzida (RIC)

Esta modalidade passou a ser adotada principalmente porque o procedimento mieloablativo está atrelado a muitas complicações.⁵² O RIC tem uma indicação precisa em pacientes com idade inferior a 45 anos, ou que falharam ao transplante autólogo, ou refratários a mais de duas linhas de tratamento iniciais e apresentando fatores preditivos de alto risco. Nestes casos, o RIC parece ser benéfico, pois impõe uma reação do enxerto contra linfoma e as taxas de TRM são inferiores a 20%.⁵³ O Lymphoma Working Party (LWP) publicou dados comparando os dois regimes alogênicos: mieloablativo e RIC.⁵⁰ A sobrevida global foi superior no RIC e existe tendência a uma melhor SLD, conforme a Figura 3.

TCTH alogênico não mieloablativo (RIC)

Grau de Recomendação: (C) Nível de Evidência 2 -

➤ O TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (RIC) está recomendado em pacientes recaídos após o TCTH autólogo e em pacientes jovens (idade inferior a 45 anos) com refratariedade a mais de duas linhas de terapia, que tenham doador relacionado.

Regimes de condicionamento para o TCTH alogênico RIC

Não há consenso em relação aos regimes de condicionamento no TCTH alogênico RIC. A maioria dos grupos utiliza

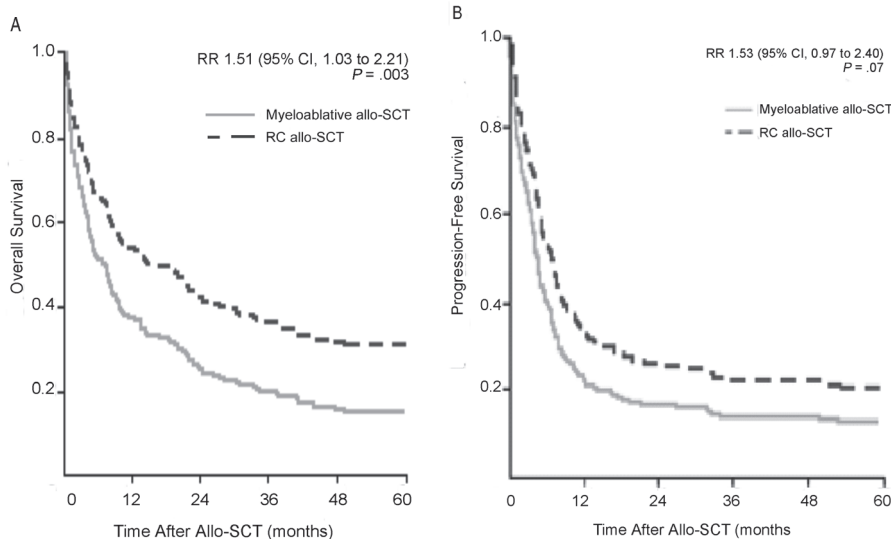


Figura 3. TCTH alogênico RIC X TCTH alogênico mieloablativo: SLD e SG

Fonte: Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G 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. *Haematologica* 2009;94(4):550-565.

fludarabina associada a agentes alquilantes. Recente publicação refere bons resultados associados ao esquema fludara + melfalan: baixas taxas de TRM (7%) e sobrevidas: global 64% e livre de doença em 32%.⁵⁴ A Tabela 4 contém alguns dos regimes mais usados em RIC.

Condicionamento para TCTH alogênico RIC

Grau de Recomendação: (D) Nível de Evidência: 4

Condicionamento: Fludara e Melfalan

Tabela 4. Indicações de TCTH autólogo e alogênico em linfoma difuso de grandes células (LDGC)

Patologia/Indicação	Tipo de Transplante			Comentários
	Auto	Alo RIC/NMA	Alo MA	
LDGC				
1ª recidiva sensível recidiva pós-auto	1A	NR	NR	Purging com rituximabe deve ser considerado. Alo RIC apenas nos pacientes com doença mínima. Alo MA em pacientes jovens sem comorbidades
Doença refratária	NR	NR	2C	Pacientes com doença refratária devem ser incluídos em estudos clínicos. Alo MA poderia ser indicado em casos selecionados em pacientes jovens e sem comorbidades
1ª linha	SR*	NR	NR	* Estudos da era pré-rituximabe não demonstram benefícios da incorporação do TCTH auto na indução ou como consolidação. Estudos clínicos randomizados, incluindo rituximabe e transplante autólogo estão em andamento

LDGC: linfoma difuso de grandes células; 1A: forte recomendação; 2C: Fraca recomendação; NR: não recomendado; Auto: autólogo; Alo: alogênico; RIC: condicionamento de intensidade reduzida; MA: mieloablativo; QS: quimiossensível

Transplante alogênico não relacionado

O uso de doadores alternativos para TCTH em LH ainda tem poucos dados na literatura. É mencionado apenas como opção experimental dentro de estudos clínicos e recrutando um grupo seletivo de pacientes.⁵⁵

Conclusões

O LH é um dos cânceres hematológicos de adultos com ótimas possibilidades de cura mediante os bons esquemas de quimioterapia, como o ABVD e/ou radioterapia disponíveis na atualidade. No entanto, resta um percentual de doentes que falham aos tratamentos convencionais, necessitando de salvamento e posterior abordagem com TCTH.

É consenso universal que a melhor alternativa após a recaída ou refratariedade à primeira linha com o protocolo ABVD é o TCTH autólogo. Este procedimento consiste em recomendação grau A, com força de evidência 1++ para todos aqueles com idade inferior a 65 anos e com quimiossensibilidade ao esquema de resgate. O TCTH alogênico, na sua categoria mieloablativa, tem sido proscrito na prática clínica devido à toxicidade atrelada. A taxa de mortalidade relacionada a este procedimento é bastante elevada e a sobrevida global não contrabalança os riscos. Já o transplante alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (RIC) tem demonstrado conveniência no grupo que recaiu após o transplante autólogo e naqueles pacientes com idade inferior a 45 anos, refratários a mais de duas linhas de tratamento,

com baixa quimiossensibilidade. A literatura aponta o TCTH alogênico RIC como uma recomendação de grau C, nível de evidência 2-, que pode ter um papel em portadores de LH que não alcançaram respostas com as melhores opções de primeira ou segunda linha.

As informações colhidas a partir da revisão das últimas publicações sistemáticas associadas às experiências dos centros transplantadores brasileiros serviram de base para este consenso, permitindo somente as recomendações com evidências para a indicação das modalidades de transplantes de células-tronco hematopoéticas.

Abstract

Hodgkin's Lymphoma is a hematologic malignancy with a wide range of therapeutic options that must be chosen according to the stage and the prognostic classification of each patient. The overall survival of patients treated for classic Hodgkin's Lymphoma is increasing significantly, with current cure rates being between 80% and 85%. Nevertheless, 20% to 25% are refractory to the initial treatment and about 30% relapse after having reached a complete response. Patients that have failed standard therapy still have a second chance of cure if they present chemosensitivity to cure schemes, followed by one type of hematopoietic stem cell transplantation (TCTH). Autologous TCTH is an attractive strategy for Hodgkin's Lymphoma patients that fail in the conventional standard therapy. The results in terms of overall survival and disease-free survival are higher than the cure schemes with conventional chemotherapy. This procedure addresses the cure in 50% of chemosensitive patients in second remission, and can lead to lasting remissions for those with more than two lines of treatment. Today, allogeneic TCTH, basically with reduced intensity conditioning (RIC) is indicated for patients with premature relapse after autologous TCTH or for young patients refractory to one or more lines of conventional treatment. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32(Supl. 1):97-105.

Key words: Hodgkin lymphoma; relapsed; refractory; rescue; stem cell transplantation.

Referências Bibliográficas

1. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2005;23(26):6400-8.
2. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Editors. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France. International Agency for Research on Cancer, 2001.
3. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-6.
4. Eghbali H, Raemaekers J, Carde P; EORTC Lymphoma Group. The EORTC Lymphoma Group. The EORTC strategy in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol Suppl.* 2005; (66):135-40.
5. 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. *Haematologica*. 2009;94(4):550-65.
6. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, *et al*. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(4):607-14.
 7. Gobbi PG, Levis A, Chiesesi T, *et al*. ABVD versus modified stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9198-207.
 8. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, *et al*. Standard and increase-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP/ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(24):2386-95.
 9. Fermé C, Mounier N, Casasnovas O, *et al*. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin Lymphoma: A study by the Groupe D'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006;107(12):4636-42.
 10. Diehl V, Franklin J, Pfistner B, *et al*. 10-year results of the HD9 trial of the German Hodgkin Study Group comparing baseline and escalated BEACOPP chemotherapy for advanced Hodgkin lymphoma. 7th International Symposium on Hodgkin Lymphoma, Cologne. *Haematologica*. 2007;92(Suppl 5):69 [Abstract P114].
 11. Canellos GP, Niedzwiecki D. Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med*. 2002;346(18):1417-8.
 12. Josting A, Franklin J, May M, Koch P, Beykirch MK, Heinz J, *et al*. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):221-30.
 13. Longo L, Duffey PL, Young RC, Hubbard SM, Ihde DC, Glatstein E, *et al*. Conventional-dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination chemotherapy: the low probability for cure. *J Clin Oncol*. 1992;10(2):210-18.
 14. 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.
 15. Schimitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, *et al*. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-71.
 16. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD, Horning S. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*. 1997;89(3):814-22.
 17. Andre M, Henry-Amar M, Pico JL, Brice P, Blaise D, Kuentz M, *et al*. Comparison of high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation with conventional therapy for Hodgkin's disease induction failure: a case-control study. *Société Française de Greffe de Moelle*. *J Clin Oncol*. 1999;17(1):222-29.
 18. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, *et al*. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide, +/- cisplatin and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapsed after combination chemotherapy. *Blood*. 1994;83(5):1193-9.
 19. Sweetenham JW, Carella AM, Taghipour G, Cunningham D, Marcus R, Della Volpe A, *et al*. High-dose therapy and autologous stem-cell transplantation for adult patients with Hodgkin's disease who do not enter remission after induction chemotherapy: results in 175 patients reported to the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Lymphoma Working Party. *J Clin Oncol*. 1999;17(10):3101-9.
 20. Sureda A, Arranz R, Iriando A, Carreras E, Lahuerta JJ, Garcia-Conde J, *et al*. Autologous stem-cell transplantation for Hodgkin's disease: results and prognostic factors in 494 patients from the Grupo Español de Linfomas/Transplante Autólogo de Médula Osea Spanish Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 2001;19(5):1395-404.
 21. Carella AM, Congiu AM, Gaozza E, Mazza P, Ricci P, Visani G, *et al*. High dose chemotherapy with autologous bone marrow transplantation in 50 advanced resistant Hodgkin's disease patients: an Italian study group report. *J Clin Oncol*. 1988;6(9):1411-16.
 22. Lavoie JC, Connors JM, Phillips G, Reece D, Barnett M, Forrester D, Gayscone R, *et al*. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in first 100 patients treated in Vancouver. *Blood*. 2005;106(4):1473-78.
 23. Fermé C, Mounier N, Diviné M, *et al*. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):467-75.
 24. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kircher HH *et al*. Time-intensified dexametasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin' disease. *Ann Oncol*. 2002;13:1628-35.
 25. Moskowitz CH, Nimer SD, Zeleentz AD, Trippet T, Hedrick EE, Filippa DA, *et al*. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin's disease: Analysis by intent to treat development of a prognostic model. *Blood* 2001;97:616-23.
 26. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M *et al*. Ifosfamide, gemcitabine and vinorelbine (IVEG): A new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's Lymphoma. *Haematologica*. 2007;92:35-41.
 27. Aparacio J, Segura A, Garcerá S, *et al*. ESHAP is na active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. 1999;10:593-95.
 28. Brusamolino E, Carella M. Treatment of refractory and relapsed Hodgkins lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica* 2007;92(1):6-10.
 29. Zinzani PL, Bendandi M, Stefoni V, *et al*. Value of gemcitabine treatment in heavily pretreated Hodgkin's disease patients. *Haematologica*. 2000;85:926-29.
 30. Bartlett N. Therapies for relapsed Hodgkin lymphoma: Transplant and non transplant approaches including immunotherapy. *Education Program Book: American Society of Hematology*. 2005;245-51.
 31. Desch CE, Lasala MR, Smith TJ, Hillner BE. The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after a chemotherapy relapse. *J Clin Oncol*. 1992;10:200-03.
 32. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, *et al*. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*. 1986;14:192-6.
 33. Endri M, Rigolin GM, Fraulini C, Sofritti O, Ciccone M, De Angeli *et al*. Mobilization of endothelial progenitor cells in patients with hematological malignancies after treatment with filgrastim and chemotherapy for autologous transplantation. *European J Haematol*. 2007;78(5):374-80.
 34. Akard L. Optimum methods to mobilize stem cells. *J Clin Oncol* 2000;18(16):3063.
 35. Koç ON, Gerson SL, Cooper BW. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: High-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-

- macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol* 2000;18:1824-30.
36. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating MC, *et al*. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood* 2001;98(7):2059-64.
 37. Shapall E, Champlin R, Glaspy J. Effect of CD34+ peripheral Blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol of Blood and Marrow Transp*. 1998;4:84-92.
 38. Werner CH, Birch R, Schulman KA. Effect of cell dose on resource utilization in patients undergoing transplant with peripheral blood progenitor cells. *Blood*. 1997;90(suppl 1):370a
 39. Alegre A. Optimal mobilization method and CD34+ dose calculation for autologous PBSC transplant in myeloma: two important unresolved questions. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43:593-95.
 40. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(6):1360-77.
 41. Gutierrez-Delgado F, Holmberg L, Hooper H, *et al*. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation-based regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2003;32:279-85.
 42. Gaspard MH, Maraninchi D, Stoppa AM, Gastaut J, Michel G, Tubiana N, *et al*. Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 1998; 22(3):256-62.
 43. Josting A, Rudolph C, Mapara A, *et al*. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005;16:116-23.
 44. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vázquez L, *et al*. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(6):451-8.
 45. Argiris A, Seropian S, Cooper DL. High-dose BEAM chemotherapy with autologous peripheral blood-progenitor-cell transplantation for unselected patients with primary refractory or relapsed Hodgkins disease. *Ann Oncol*. 2000;11:665-72.
 46. Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, *et al*. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34:581-7.
 47. Devetten MP, Pameswaran NH, *et al*. Unrelated donor reduced - intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2009;15:109-17.
 48. Todisco E, Castagna L, *et al*. Reduced-intensity allogeneic transplantation in patients with refractory or progressive Hogkin's disease after high dose chemotherapy and autologos stem cell infusion. *European Journal Haematology*. 2007;78:322-9.
 49. Josting A, Nogová L *et al*. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: A retrospective analyses from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23:1522-9.
 50. Sureda A, Robinson S, *et al*. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma Working Party of the Europeu Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):455-62.
 51. Claviez A, Sureda A, Schmitz N. Haematopoietic SCT for children and adolescents with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42,S16-S24.
 52. Byrne B, Gockerman JP. Salvage Therapy in Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*. 2007;12(2):156-67.
 53. Brusamolino E, Carella M. Treatment of refractory and relapsed Hodgkins Lymphoma: facts and perspectives. *Haematologica*. 2007;92(1):6-10.
 54. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt S, Andersson B, Ueno NT *et al*. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning alogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated MD Anderson Cancer center experience. *Haematologica*. 2008;93(2): 257-64.
 55. Burroughs L, O'Donnell P, Sandmaier BM, Storer B, Luznik L, Symons H, *et al*. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) after nonmyeloablative conditioning with HLA-matched related(MRD), unrelated(URD), and related haplo- identical(aplo) donors for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma (HL). *Blood*. 2007;110:173a

Este artigo foi avaliado pelos coordenadores das Diretrizes do Transplante de Medula Óssea da Sociedade Brasileira de Transplante de Medula Óssea, Luis Fernando Bouzas, Prof. Julio Cesar Voltarelli e Nelson Hamerschlak, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.

Conflito de interesse: sem conflito de interesse

Recebido: 20/08/2009

Aceito após modificações: 05/10/2009