

Atualização / Update

## O transplante de células-tronco hematopoéticas no tratamento dos linfomas não Hodgkin

### *Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphomas*

Renata Baldissera<sup>1</sup>

Ricardo Bigni<sup>2</sup>

Abraão E. Haallack Neto<sup>3</sup>

Daniela F. Dias<sup>4</sup>

Robenilson A. Souza<sup>5</sup>

Carlos S. Chiatton<sup>6</sup>

Cármino A. de Souza<sup>7</sup>

No final da década de 70, ocorreu o primeiro relato de sucesso com a utilização de quimioterapia de alta dose, seguida de transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo (TCTH auto), em pacientes com linfoma não Hodgkin (LNH). Desde então, o TCTH autólogo vem se constituindo em um importante instrumento na estratégia de tratamento dos LNH. Inúmeros estudos, em vários subtipos de linfomas, têm consolidado o papel do TCTH autólogo, principalmente como resgate em recidivas de doença. O melhor momento para a incorporação desta estratégia depende do subtipo do linfoma, do status de doença previamente ao transplante (sensível ou resistente) e de fatores clínico-biológicos associados à doença. Em recidiva sensível de linfoma difuso de grandes células, o TCTH autólogo é a terapia de escolha. Nestes pacientes, o transplante promove taxas de resposta completa em até 50% dos casos, comparado a aproximadamente 15%, quando esse resgate é realizado com protocolos quimioterápicos convencionais. O seu papel como parte da terapia de indução de remissão não está totalmente estabelecido. Em linfomas indolentes, principalmente folicular, é a terapia de escolha nas recidivas sensíveis à quimioterapia de resgate. Em linfomas de células do manto, o TCTH autólogo tem se incorporado à terapia de primeira linha, como consolidação de remissão. As indicações de TCTH alogênico em LNH têm se limitado aos casos de refratariedade ao tratamento convencional e recidiva pós-transplante autólogo, em pacientes jovens e sem comorbidades, em decorrência da alta toxicidade associada à utilização de regimes de condicionamento mieloablativos. A utilização de regimes de condicionamento de intensidade reduzida tem reduzido a toxicidade e ampliado o seu uso nos LNH recidivados ou refratários. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2010;**32**(Supl. 1):106-114.

**Palavras-chave:** Linfomas não Hodgkin; transplante de células-tronco hematopoéticas; quimioterapia; linfomas agressivos; linfomas indolentes.

<sup>1</sup>Médica hematologista. Chefe da Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema) – Marília-SP.

<sup>2</sup>Médico hematologista. Instituto Nacional do Câncer (Inca)-RJ; Resp TMO-Clinicas Oncológicas Integradas – Rio de Janeiro-RJ.

<sup>3</sup>Médico hematologista. Professor de Hematologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora-MG

<sup>4</sup>Médica hematologista. Centro de Hemoterapia São Lucas – São Paulo-SP

<sup>5</sup>Médico hematologista. Coordenador da Unidade de TMO – Unimed Sorocaba-SP

<sup>6</sup>Médico hematologista. Coordenador do Serviço de Hematologia/Hemoterapia da Santa Casa de São Paulo – São Paulo-SP.

<sup>7</sup>Médico hematologista. Professor Titular de Hematologia da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp)-SP

Faculdade de Medicina de Marília-SP

**Correspondência:** Renata Baldissera

Disciplina de Hematologia da Faculdade de Medicina de Marília (Famema)

Rua Lourival Freire, 240 – Fragata C

17500-000 – Marília-SP – Brasil

Tel.: (55 14) 3402-1866

E-mail: renabal@famema.br

Doi: 10.1590/S1516-84842010005000032

## Indicações de transplante de células-tronco hematopóéticas autólogo em linfomas não Hodgkin

### Linfoma Difuso de Grandes Células

#### *Terapêutica de salvamento nos LNH recidivados e refratários*

Nos pacientes com recidiva de linfoma, a incorporação do TCTH autólogo, após terapia sequencial de alta dose (TAD), tem demonstrado taxas de sobrevida, em três anos, de aproximadamente 50%. O fator crucial para o resultado é a presença de sensibilidade à quimioterapia de resgate, previamente ao transplante.<sup>1</sup>

O estudo PARMA<sup>2</sup> demonstrou definitivamente a superioridade do TCTH autólogo em portadores de LNH com recidiva sensível quando comparado ao protocolo de salvamento DHAP (dexametasona, citarabina e cisplatina). As taxas de sobrevida global (SG) foram de 53% para o transplante e 32% para o braço terapêutico com salvamento convencional (P=0,038). As taxas de sobrevida livre de eventos (SLE) foram de 46% e 12% (P=0,001), respectivamente. Blay e cols. analisaram, neste estudo, a importância do Índice Prognóstico Internacional (IPI) nos resultados.<sup>3</sup> Em pacientes com IPI de baixo risco, não houve diferença entre os braços terapêuticos. Em pacientes com um ou mais fatores prognósticos ao IPI, houve diferença significativa favorecendo as taxas de sobrevida livre de progressão (SLP) no braço terapêutico do TCTH autólogo (P<0,0001).

Em 1999, um consenso internacional estabeleceu o TCTH autólogo como tratamento de escolha para recidivas sensíveis em linfoma difuso de grandes células (LDGC).<sup>4</sup> Estudo<sup>5</sup> do GEMOH (Grupo de Estudos em Onco-Hematologia), em linfomas recidivados, também demonstrou a importância da sensibilidade à quimioterapia, previamente ao transplante. A taxa de sobrevida global (SG) em pacientes ainda sensíveis foi de 92%, comparada a 0% nos pacientes com doença resistente (p<0,0005).

#### *O TCTH autólogo como terapêutica de primeira linha em linfomas difuso de grandes células*

Estudos têm inserido o TCTH autólogo na terapia dos linfomas em diferentes estratégias: em remissão parcial (RP), como consolidação, após obtenção de remissão completa (RC); ou incorporando-o precocemente na terapia de indução de remissão, com o objetivo de obtenção de remissão precoce, que correlaciona-se fortemente com resultados mais favoráveis para o transplante autólogo.<sup>6</sup> Nas seções subsequentes, discutiremos os aspectos mais relevantes destas estratégias terapêuticas.

#### *TCTH autólogo como terapia de indução de remissão e consolidação*

A Tabela 1 mostra diferentes estudos clínicos, incorporando o TCTH autólogo na terapia de primeira linha em LNH, comparando-o à quimioterapia convencional.<sup>7-16</sup> Nestes estudos, o TCTH autólogo foi incorporado de duas formas: após tratamento quimioterápico completo com obtenção de RC, e os estudos mais recentes incluíram esta estratégia precocemente na terapia de indução de remissão após metade do número de ciclos quimioterápicos convencionalmente utilizados. Meta-análise,<sup>17</sup> analisando os resultados da inclusão de TCTH autólogo em primeira linha, na era pré-rituximabe, incluindo os dados do GEMOH, em LNH com IPI intermediário alto e alto risco,<sup>16</sup> demonstrou que pacientes de IPI baixo risco apresentaram melhor resultado após quimioterapia isolada, enquanto nos pacientes de IPI de risco alto e alto-intermediário houve tendência a melhores resultados quando da incorporação de TCTH autólogo. Meta-análise complementar<sup>18</sup> também não mostrou diferenças nas taxas de sobrevida entre as duas estratégias terapêuticas nos diferentes grupos de risco ao IPI. Encontra-se em fase de protocolo, revisão sistemática, do grupo Cochrane, comparando estas duas estratégias (TCTH auto e quimioterapia convencional), agora avaliando o impacto da adição do rituximabe ao protocolo CHOP (ciclofosfamida, vincristina e prednisona) no tratamento de primeira linha dos LDGC. Atualmente, com os dados disponíveis, é controversa a indicação do TCTH autólogo na terapêutica de primeira linha.

### Linfoma Folicular

#### *TCTH autólogo na recidiva*

Muito se avançou no tratamento do linfoma folicular (LF), principalmente nos estádios mais avançados de doença,

Tabela 1. Ensaios clínicos com transplante autólogo em LNH (LDGC)

| Ensaios                             | Terapia de indução | Tratamento favorecido |                 |              |
|-------------------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------|--------------|
|                                     |                    | TCTH auto             | QT convencional | S/ diferença |
| <i>Análise retrospectiva</i>        |                    |                       |                 |              |
| Haioum (2000) <sup>7,8</sup>        | completa           | SLD, SG*              |                 |              |
| Santini (1998)                      | completa           | SLD, SLP*             |                 |              |
| Reyes (1997) <sup>9</sup>           | abreviada          |                       | SLE, SG         |              |
| Kluin-Nelemans (2001) <sup>11</sup> | abreviada          |                       |                 | SLE, SG      |
| Kaiser (2002) <sup>12</sup>         | abreviada          |                       |                 | SLE, SG      |
| Martelli (2003) <sup>13</sup>       | abreviada          |                       |                 | SLE, SG      |
| Gisselbrecht (2002) <sup>10</sup>   | abreviada          |                       | SLE             | SG           |
| Milpied (2004) <sup>14</sup>        | abreviada          | SLE, SG               |                 |              |
| Olivieri (2005) <sup>15</sup>       | abreviada          |                       |                 | SG, SLE      |
| Baldissera (2006) <sup>16</sup>     | abreviada          |                       | SLD             | SLE, SG      |

QT: quimioterapia; SG: sobrevida global; SLD: sobrevida livre de doença; SLP: sobrevida livre de progressão; \*IPI de alto risco.

através da constatação do aumento das taxas de sobrevida de 47% para 60% nas últimas décadas.<sup>19</sup> Este benefício é decorrente da associação de rituximabe na terapia de indução de remissão e transplante autólogo na recidiva de doença. Estudos clínicos incluindo TCTH autólogo na recidiva sensível, revisado por Laport,<sup>20</sup> demonstraram resultados consistentes de melhora nas taxas de sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida livre de progressão (SLP). Porém, esses resultados não se refletiram em aumento nas taxas de SG, em decorrência da incidência aumentada de malignidades secundárias (mielodisplasia e leucemia aguda), quando comparada com outros subtipos de linfomas, observadas precocemente após o transplante e não observadas nos pacientes recebendo apenas quimioterapia. Análise final do estudo GELA/GOELAMS FL 2000, estudo prospectivo randomizado, incluindo rituximabe, demonstrou a superioridade da incorporação TCTH autólogo, em termos de SLP e SG, quando comparado à quimioterapia (QT), e recomenda esta estratégia como terapia de escolha em pacientes portadores de LF recidivado ou refratário.<sup>21</sup> Rituximabe deve ser incluído na estratégia de salvamento, mesmo quando utilizado previamente.

#### *TCTH autólogo em primeira remissão de linfoma folicular*

Intensificação precoce em pacientes com LF em primeira remissão é controversa e a maioria dos estudos foi realizada na era pré-rituximabe. No primeiro estudo multicêntrico prospectivo comparando QT convencional com TCTH auto em primeira remissão de LF (GITMO trial),<sup>22,23</sup> demonstraram-se, em análise baseada na intenção de tratar, maiores taxas de RC, SG e SLD, projetadas em quatro anos, favorecendo a terapia intensificada com TCTH autólogo. Análises moleculares demonstraram que enxertos PCR-negativos puderam ser coletados em 47% dos pacientes, o que aumentaria a chance de obtenção de remissão clínica e molecular pós-transplante, diminuindo-se assim a incidência de recidiva de doença. Mesmo os pacientes randomizados para receber QT convencional foram efetivamente resgatados com TCTH auto na recidiva ou resposta insatisfatória (SLE de 70% em três anos). Outros estudos prospectivos randomizados<sup>24,25</sup> publicados anteriormente também demonstraram benefícios nas taxas de SLD e SLE quando comparados à abordagem com QT convencional. Recente análise<sup>26</sup> do German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG) demonstrou a superioridade do transplante autólogo nas taxas de SLP, como terapia pós-remissão, em pacientes com LF avançado e alto risco, independente do protocolo quimioterápico utilizado previamente. Entretanto, a presença do desenvolvimento de malignidade secundária, em taxas maiores do que relatadas com TCTH autólogo em outras indicações, em alguns estudos prospectivos de até 18%, a caracterização do papel do seguimento molecular pré e pós-transplante, bem como as taxas de recidiva pós-transplante, precisam ser mais bem definidas antes da

indicação do transplante autólogo como terapia de consolidação de remissão, em pacientes com LF.

#### **TCTH autólogo e Linfoma de Células do Manto**

O linfoma de células do manto (LCM) representava um dos linfomas mais refratários ao tratamento, com mediana de sobrevida de aproximadamente três anos. Atualmente, a combinação rituximabe e o regime quimioterápico hyper-CVAD<sup>27</sup> promove taxas de RC maiores que 90% e taxas de sobrevida livre de falência, em cinco anos, de 60% em pacientes jovens.

Estudo de Hermann e cols,<sup>28</sup> comparando coortes de pacientes tratados em diferentes períodos, demonstrou que as taxas de SG praticamente dobraram, nos últimos dez anos, de 2.7 para 4.8 anos. Dois outros estudos<sup>29,30</sup> confirmaram a importância do controle efetivo de doença, previamente ao transplante, alcançado com regimes terapêuticos intensificados, associados ao rituximabe. Estudo do MD Anderson Cancer Center, publicado recentemente por Tam e cols,<sup>31</sup> analisou os resultados de 17 anos de terapêutica baseada no risco, em 121 pacientes portadores de LCM, tratados com protocolos incluindo rituximabe, TCTH autólogo na primeira linha e TCTH alogênico (TCTH alo) não mieloablativo na recidiva. Nos pacientes transplantados em 1ª remissão, nenhum deles experimentou recidiva de doença, no período de seguimento. No grupo do transplante não mieloablativo, composto por pacientes transplantados com doença refratária ou recidiva, remissões duráveis nas taxas de SLP apareceram em 5-9 anos. Os resultados demonstram que SLD prolongada em LCM é possível após TCTH autólogo com rituximabe, em primeira remissão, e após TCTH alogênico não mieloablativo em doença recidivada ou refratária (Figura 1). Os resultados observados com TCTH autólogo em primeira remissão apontam para a possibilidade de completa erradicação da doença e esta estratégia como modalidade potencialmente curativa para LCM.

#### **O papel do transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico nos linfomas não Hodgkin**

##### *TCTH alogênico em linfomas agressivos*

Os dados neste subgrupo de pacientes são limitados. As séries de casos são pequenas e os estudos são heterogêneos, incluindo diferentes histologias de linfomas (LDGC, Burkitt-like e linfomas T maduros). O uso do TCTH alogênico mieloablativo é reservado para pacientes com linfoma em progressão e para pacientes jovens sem comorbidades. Pacientes com idade avançada apresentam mortalidade relacionada ao transplante (MRT) inaceitavelmente alta, o que justificou a incorporação de regimes de intensidade reduzida ou não mieloablativos. Bertz e cols<sup>32</sup> demonstraram MRT de 54% com condicionamento mieloablativo comparada a 17% com condicionamento não mieloablativo.

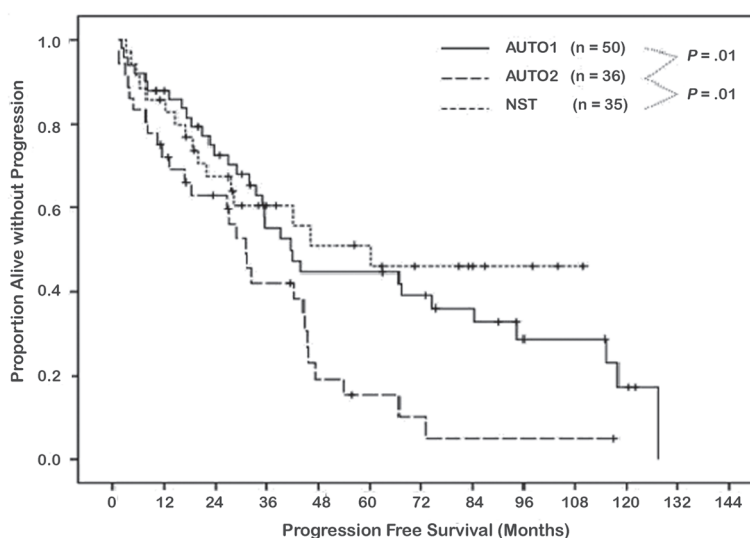


Figura 1. Taxas de sobrevida em LCM: AUTO1 indica pacientes recebendo transplante autólogo em primeira remissão; AUTO2, pacientes recebendo transplante autólogo para doença refratária ou recidivada; e NST, pacientes recebendo transplante não mieloablativo para doença refratária/recidivada (ref. 31).

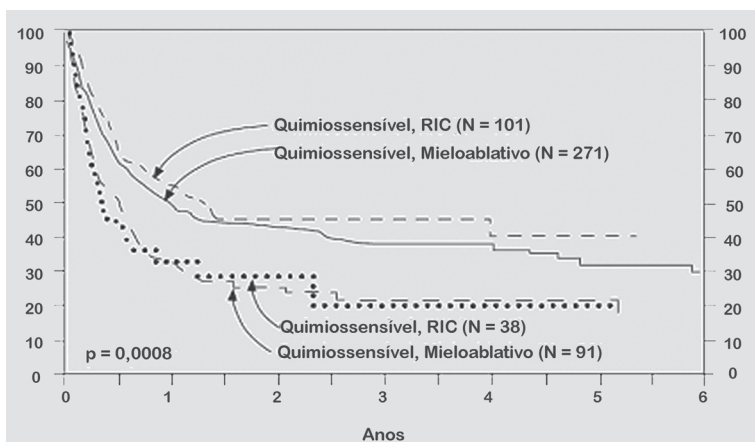


Figura 2. Probabilidade de sobrevida após TCTH alogênico aparentado para linfoma de grandes células, 1998-2006 - por status de doença e regime de condicionamento. Fonte CIBMTR

Em linfomas agressivos, regimes verdadeiramente não mieloablativos poderiam ser indicados somente em pacientes com doença mínima, devido à incapacidade desta modalidade em controlar o tumor, antes do início da geração do efeito EVL (entre 6-12 meses). A Figura 2 mostra os resultados de TCTH alogênico de 362 pacientes portadores de linfoma difuso de grandes células (LDGC), com diferentes regimes de condicionamento, registrados no CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplantation Research),<sup>33</sup> entre 1998 e 2006.

*TCTH alogênico em linfomas indolentes*

Em LF, o TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida tornou-se a opção preferencial entre os candidatos a transplante alogênico, por acometer pacientes com idade avançada e pesadamente tratados, além deste tipo de linfoma apresentar comportamento indolente, permitindo o desenvolvimento do efeito EVL após o transplante. Recente estudo do CIBMTR,<sup>34</sup> revelou que, desde 2000, TCTH alogênico não mieloablativo tem sido mais comum que condicionamento mieloablativo em linfomas foliculares. Neste estudo, houve maior tendência de recidiva no grupo que utilizou condicionamento não mieloablativo, o que não se refletiu em diferença nas taxas de SG, SLP e doença do enxerto-versus-hospedeiro (DECH), decorrente da alta mortalidade associada ao condicionamento mieloablativo. A Tabela 2 mostra os resultados dos principais estudos de transplante alogênico não mieloablativo em LF.

Estudo prospectivo do MD Anderson Cancer Center,<sup>41</sup> com oito anos de seguimento, demonstrou o papel do TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (Flu/CY/rituximabe) em recidiva sensível de LF. Todos os pacientes alcançaram RC pós-transplante. As taxas de SG de 85% e

Tabela 2. Estudos de TCTH alo e condicionamento não mieloablativo em linfoma folicular

|                   | EBMT <sup>35</sup> | Khouri e col <sup>36</sup> | Morris e col <sup>37</sup> | Faulkner e col <sup>38</sup> | Corradini e col <sup>39</sup> | Maris e col <sup>40</sup> |
|-------------------|--------------------|----------------------------|----------------------------|------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| Desenho           | Registro           | Centro único               | Multicêntrico              | Multicêntrico                | Multicêntrico                 | Centro único              |
| N                 | 52*                | 47                         | 41*                        | 28*                          | 53*                           | 45                        |
| DCT               | Alguns             | Não                        | Sim                        | Sim                          | não                           | não                       |
| CNM               | Vários             | Flu/CY±CD20                | Flu/Mel                    | BEAM                         | Flu/CY/TT                     | Flu/TBI2                  |
| TRM               | 31% (2 a)          | 11% (2 a)                  | 11% (3 a)                  | 16% (2 a)                    | 18% (3 a)                     | 34%                       |
| Sobrevida         | 65% (2 a)          | 88% (2 a)                  | 73% (3 a)                  | 74% (2 a)                    | 66% (3 a)                     | 100% (2 a)                |
| Taxa de recidiva  | 21% (2 a)          | 3% (2 a)                   | 44% (3 a)                  | 10% (2 a)                    | Nr                            | 15% (2 a)                 |
| Recidiva tardia** | 0                  | 0                          | 3                          | 0                            | 0                             | Na                        |
| Seguimento        | 9                  | 34 (3-72)                  | 36 (18-60)                 | 17 (1-67)                    | 31 (6-70)                     | 24 (2-45)                 |

\*linfoma indolente; \*\*>2 anos; CY: ciclofosfamida; Flu: fludarabina; Mel: melfalan; nr: não relatado; DCT: depleção de cels T; CNM: condicionamento não mieloablativo; TBI2: irradiação corporal total 2Gy; TRM: mortalidade relacionada ao transplante



Tabela 3. Transplante de células-tronco hematopoéticas de intensidade reduzida em linfoma de células do manto

| Estudo                                  | desenho  | n   | RC1 | DAP  | DCT  | (n)  | SEG<br>Meses | TRM 2a   | SLD 2a             | SG 2a  |
|---|----------|-----|-----|------|------|--|--------------|----------|--------------------|--------|
| Khoury, 1999                            | Fase 2   | 16  | 31% | 94%  | 0%   | CY/TBI (11)<br>BEAM<br>Flu/araC/cisp                 |              | 37%      | 55% 3 <sup>a</sup> | 55% 3a |
| Laudi, 2006                             | Fase 2   | 17  | 29% | 79%  | 0%   | CY/TBI (10)<br>Flu <sup>4</sup> Bu/TBI<br>Flu/Cy/TBI | 31           | 29%      | 49%                | 50%    |
| Ganti, 2005                             | Retrosp  | 17  | Na  | 100% | 0%   | CY/TBI   | 33           | 19% (3m) | 53%                | 58%    |
| Condicionamento de Intensidade reduzida |          |     |     |      |      |  |              |          |                    |        |
| Maris, 2004                             | Fase 2   | 33  | 0%  | 48%  | 0%   | Flu/TBI2   | 25           | 24%      | 60%                | 65%    |
| Robinson, 2002                          | Registro | 22  | Na  | Na   | Na   | Variados   | 9            | 82 %     | Na                 | 18%    |
| Khoury, 2003                            | Fase 2   | 18  | 0%  | 72%  | 0%   | FCR (13)<br>Flu/araC/cisp                            | 26           | 11%      | 82%*               | 86% 3a |
| Morris, 2004                            | Fase 2   | 10  | Na  | Na   | 100% | Flu/Mel/CD52   | 36           | 20%      | 50% 3a             | 60% 3a |
| Le Gouill, 2008                         | Retrosp  | 60  | 43% | 60%  | 56%  | Flu/TBI/ATG<br>Flu/TBI2                              | 36           | 25%      | Na                 | 47% 3a |
| Robinson, 2008                          | registro | 279 | 44% | 70%  | 30%  | Flu/Mel (185)<br>Flu/TBI                             | 36           | 32%      | Na                 | 43% 3a |
| Tam, 2009                               | Fase 2   | 121 | 46% | 63%  | 14%  | FCR (30)<br>Flu/araC/cisp                            | 56           | 9% 1a    | 43% 5a             | 53% 5a |

RC: remissão completa; DAP: doador aparentado; DCT: depleção de cels-T; Seg: seguimento; TRM: mortalidade relacionada ao transplante; SLD: sobrevida livre de doença; SG: sobrevida global; Flu: fludarabina; Mel: melfalan; cisp: cisplatina; ATG: globulina antitumoral; TBI: irradiação corporal total; FCR (fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe); \*SLP

SLP de 83%, com mediana de 60 meses, compararam-se favoravelmente a taxas relatadas em estudos prévios.

Neste estudo não houve diferenças na incidência de doença do enxerto-*versus*-hospedeiro (DECH) e recidiva, com relação ao quimerismo pós-transplante (misto ou completo), demonstrando que a infusão de linfócitos (DLI) pode ser desnecessária nos pacientes com quimera mista estável pós-transplante. Em alguns casos de recidiva de LF, tem-se discutido a incorporação do TCTH alogênico, antes mesmo do TCTH autólogo, em decorrência do maior desenvolvimento de malignidade secundária pós-transplante, associada a este último. Porém, em decorrência da escassez de dados prospectivos, não podemos indicar o transplante alogênico como terapia de escolha para recidiva de linfoma folicular.

#### TCTH alogênico em linfoma de células do manto

Em linfoma do manto, o transplante alogênico comparado a TCTH autólogo tem demonstrado taxas de recidiva inferiores. Porém, não se demonstrou ganho em termos de SG devido às altas taxas de MRT, mesmo quando se utilizaram regimes de condicionamento de intensidade reduzida. A Tabela 3 mostra os resultados de TCTH alogênico em LCM.

#### TCTH em linfomas de células-T periféricos

Os linfomas apresentam fenótipo T em 10%-15% de todos os casos de LNH. Os linfomas de células-T periféricos (LCTP) são tratados com protocolos usados para LDGC-B. Com exceção de linfoma anaplásico de grandes células ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) positivo, os resultados são

geralmente pobres. Neste subtipo de linfoma, o TCTH autólogo em doença recidivada ou refratária promove taxas de SG e SLP, em três anos, de 35%-58% e 28%-50%, respectivamente.<sup>42</sup>

Relatos utilizando TCTH alogênico não mieloablativo têm apresentado resultados animadores. Corradini e cols,<sup>43</sup> em 17 pacientes com LCTP, dos quais oito falharam ao transplante autólogo, a taxa de SG, estimada em três anos, foi de 81% e SLP de 64%. Wulf e cols<sup>44</sup> relataram resposta completa em 7/10 pacientes com LCTP recidivados/refratários. Atualmente, tem se estudado a incorporação precoce do transplante autólogo na terapêutica destes linfomas devido ao comportamento agressivo inicial dos mesmos. Os resultados são ainda muito preliminares, mas animadores. Há relatos de obtenção de remissão em 60% dos casos.

#### Conclusões

Nos últimos anos, a utilização da quimioterapia de alta dose com transplante autólogo se tornou a terapêutica padrão para o tratamento de pacientes portadores de LNH difuso de grandes células com recidiva sensível à quimioterapia. Pacientes primariamente refratários e com recidiva resistente não devem ser transplantados com esta modalidade. A indicação de transplante em primeira linha, indução de remissão, continua em investigação. Pacientes de baixo risco ao IPI se beneficiam de quimioterapia convencional e não devem ser transplantados em primeira linha. O maior desafio permanece nos linfomas de alto risco, onde os estudos demonstram a

possibilidade de poder haver benefício com a incorporação da quimioterapia de alta dose e TCTH autólogo precocemente. Regimes intensificados, previamente ao transplante, associados a anticorpos monoclonais, como rituximabe, parecem melhorar os resultados. Um problema nesses pacientes com linfomas difusos e agressivos é a alta taxa de mortalidade precoce, que ocorre antes mesmo da realização do transplante.

Parece estar cada vez mais clara a necessidade de seleção criteriosa dos pacientes que se beneficiariam do transplante autólogo, com a indicação sendo feita caso a caso. Grandes estudos multicêntricos randomizados estão em andamento e fornecerão os elementos necessários para estabelecermos novas estratégias terapêuticas nesse grupo de pacientes. Os pacientes com recidiva pós-transplante autólogo podem ser resgatados com transplante alogênico de intensidade reduzida apenas naqueles apresentando doença mínima, em decorrência da incapacidade de controle

da doença rapidamente progressiva, antes da geração do efeito EVL.

Para os linfomas indolentes, principalmente LF, TCTH auto aparece como terapia de escolha para primeira recidiva. Porém, o desenvolvimento de mielodisplasia e malignidades secundárias tem sido constantemente associado a essa estratégia, em comparação a outras abordagens com transplante autólogo, em outros subtipos de linfomas. Atualmente discute-se a indicação de TCTH alogênico com condicionamento não mieloablativo na primeira recidiva, uma vez que as análises têm mostrado que os pacientes realizando transplante de intensidade reduzida têm os resultados afetados negativamente pelo TCTH autólogo prévio. Resultados de TCTH alogênico não mieloablativo têm sido particularmente promissores em histologias indolentes de linfoma, em que o efeito EVL promoveria o aumento das taxas de resposta e a diminuição das taxas de recidiva. Em histologias agressivas, este efeito não tem sido demonstrado.

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 |   |
|                      |                     |             |        | Recomendação/Nível de evidência (ref 45)  |
| LDGC                 |                     |             |        |   |
| 1ª recidiva sensível | 1A                  | NR          | NR     | Purging com rituximabe deve ser considerado. Alo RIC apenas nos pacientes com doença mínima. Alo MA em pacientes jovens sem comorbidades  |
| recidiva pós-auto    | NR                  | 2C          | 2C     |   |
| 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

Tabela 5. Indicações em Linfoma Folicular

| Patologia/Indicação | Tipo de Transplante |             |        | Comentários  |
|---------------------|---------------------|-------------|--------|--|
|                     | Auto                | Alo RIC/NMA | Alo MA |  |
|                     |                     |             |        | Recomendação/Nível de evidência (ref 45)   |
| Folicular           |                     |             |        |  |
| 1ª remissão         | NR                  | NR          | NR     | Estudos clínicos tem demonstrado significativo aumento de malignidades secundárias, associadas ao transplante autólogo   |
| 1ª Recidiva QS      | 1 B                 | 2 B         | NR     | O transplante autólogo deve ser associado à rituximabe. Alguns estudos tem sugerido o TCTH alo, com condicionamento não mieloablativo, em primeira recidiva. Infusão de linfócitos pode ser desnecessário em quimera mista |
| Recidiva pós-auto   | NR                  | 1 B         | NR     | Forte recomendação para TCTH alo   |

\*ECR: estudo clínico randomizado; 1B: Forte recomendação, evidência de qualidade moderada; Fraca recomendação; NR: não recomendado; Auto: autólogo; Alo: alogênico; RIC: condicionamento de intensidade reduzida; MA: mieloablativo; QS: quimiossensível; QT: quimioterapia; DL: infusão de linfócitos

Em LCM, doença caracterizada por precoce disseminação, os resultados com terapia convencional mostravam-se desapontadores. Nos últimos anos, a introdução de manutenção com rituximabe, intensificação da indução de remissão com alta dose de citarabina, TCTH auto como terapia de pós-remissão e TCTH alogênico não mieloablativo na recidiva têm emergido como grandes avanços nessa doença. Para pacientes em primeira remissão, o TCTH autólogo tem se tornado terapia de escolha, principalmente quando o rituximabe é incorporado no período peritransplante. Na recidiva, estudo do MD Anderson Cancer Center, publicado recentemente, demonstrou que não há lugar para o transplante autólogo. Há evidências da existência de EVL em LCM. Resultados preliminares com transplante alogênico de intensidade reduzida na recidiva de doença são animadores. Em pacientes alcançando quimerismo completo, o transplante produziu remissões de longa duração.

O papel do transplante autólogo em linfoma de células T-periféricas na terapia de indução é controverso. Porém, em

virtude do prognóstico pobre desses pacientes, é uma alternativa a ser oferecida precocemente no curso da doença.

Os resultados preliminares de TCTH alogênico com condicionamento de intensidade reduzida tem se mostrado surpreendentes, com baixas taxas de recidiva e altas taxas de sobrevida livre de progressão, em pacientes com doença recidivada ou refratária. Esses linfomas parecem ser especialmente receptivos aos efeitos EVL pelas células T do doador.

### Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas nos subtipos de infomas não Hodgkin

*Sistema GRADE\* (Working Group System) de graduação da qualidade da evidência e força da recomendação<sup>45</sup>*

Neste sistema há duas forças de recomendação: Forte (1) e Fraca (2). A qualidade da evidência de um estudo leva em consideração vários fatores, como desenho do estudo

Tabela 6. Indicações em linfoma de células do manto

| Tipo de Transplante                      |      |             |        |  |
|--|------|-------------|--------|--|
| Recomendação/Nível de evidência (ref 45) |      |             |        |  |
| Patologia/Indicação                      | Auto | Alo RIC/NMA | Alo MA | Comentários  |
| LCM                                      |      |             |        |  |
| 1ª remissão                              | 1 B  | NR          | NR     | O TCTH auto deve ser indicado como consolidação de remissão. <i>Purging</i> com rituximabe. Estudos moleculares para avaliação de remissão devem ser realizados                              |
| Recidiva QS pós-auto                     | 2 C  | 1 B         | SR     | TCTH auto nos pacientes que não usaram na consolidação. Aqueles com transplante autólogo prévio devem ser submetidos a TCTH alo mieloablativo, apenas em pacientes jovens e sem comorbidades |
| Recidiva QR/refratária                   | NR   | 2 B         | *2 C   | *Pacientes jovens e sem comorbidades   |

LCM: linfoma de cels do manto; NR: não recomendado; Auto: autólogo; Alo: alogênico; RIC: condicionamento de intensidade reduzida; MA: mieloablativo; QS: quimiossensível; QR: quimiorrefratária; 1B: forte recomendação, evidência moderada; 2C: fraca recomendação; 2B: fraca recomendação, evidência moderada; 2C: fraca recomendação, evidência fraca

Tabela 7. Indicações de transplante de células-tronco hematopoéticas em linfoma de células T-periféricas

| Tipo de Transplante                      |       |             |        |   |
|--|-------|-------------|--------|---|
| Recomendação/Nível de evidência (ref 45) |       |             |        |   |
| Patologia/Indicação                      | AUTO  | ALO RIC/NMA | ALO MA | Comentários   |
| LCTP                                     |       |             |        |   |
| 1ª remissão                              | 2 C   | NR          | NR     | Em virtude do comportamento agressivo, estudos tem sugerido a incorporação do TCTHau na terapia de primeira linha   |
| Recidiva sensível                        | 1/2 C | 2 C*        | NR*    | Parece ser o subtipo de linfoma mais susceptível ao efeito GVL no contexto alogênico. No contexto alogênico não-relacionado, apresentou melhores taxas de SG e TRM, comparado à manto e folicular |

LCTP: linfoma de cels T-periférico; AUTO: autólogo; ALO: alogênico; RIC: condicionamento de intensidade reduzida; MA: mieloablativo; 2C: fraca recomendação; EVL: enxerto vs linfoma; SG: sobrevida Global; TRM: mortalidade relacionada ao procedimento, NR: não recomendado

(ensaio clínico randomizado, coorte observacional, transversal, registro e revisão de *experts*), a qualidade de sua execução e a magnitude dos resultados. A qualidade da evidência de um estudo sustentando a força da recomendação, é classificada em A (alta qualidade), B (qualidade moderada), fraca qualidade (C) e opinião de *experts* ou relatos de casos (D). Tabelas 4, 5, 6, 7.

### Abstract

*High-dose chemotherapy (HDT) followed by autologous bone marrow transplantation (ABMT) has proved to provide significant advantage regarding event-free and overall survival in patients with chemosensitive relapses of aggressive non-Hodgkin's lymphoma (NHL) after conventional therapy. These results encouraged many investigators to use HDT as part of first-line therapy but the results are contradictory. There is no consensus regarding management of relapsed or refractory DLBCL. In follicular lymphomas, autologous stem cell transplantation (SCT) is considered the treatment of choice for young patients with relapsed disease. Autologous SCT has also been evaluated in prospective trials as first-line treatment for high risk patients at diagnosis, but the results are not yet conclusive. In mantle cell lymphoma, autologous stem cell transplantation has been employed as part of first-line therapy. Allo-SCT for patients with lymphoma was first performed in the mid-1980s. The high transplant-related mortality, seen after myeloablative conditioning, discouraged broader interest in this approach and made further research difficult. The generally lower relapse rates after allo-SCT, the association of GvHD with reduced relapse rates, the increase of relapse rates after ex vivo or in vivo T-cell depletion, and the frequent responses to DLIs all support the existence of a graft-vs.-lymphoma effect. However, further data analysis supports the view that not all lymphomas are equal. While slowly proliferating diseases such as follicular lymphoma seem particularly sensitive targets for allogeneic T-cells, results of allo-SCT with aggressive B-cell lymphomas have been less convincing. Patients with these latter diseases obviously need vigorous debulking of their tumor prior to conditioning. Reduced-intensity conditioning fueled a renaissance of allo-SCT as treatment of lymphoma because the lower expected TRM was highly attractive for a patient population where the transplant-related death rate after myeloablative conditioning had, in many instances, exceeded 50%. Rev. Bras. Hematol. Hemoter. 2010;32 (Supl. 1):106-114.*

**Key words:** Non-Hodgkin lymphomas; stem cell transplantation; aggressive lymphomas; indolent lymphomas.

### Referências Bibliográficas

- Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA. Diffuse aggressive lymphoma. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2004;221-36.
- Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med. 1995;333(23):1540-5.
- Blay J, Gomez F, Sebban F, et al. The International Prognosis Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. PARMA group. Blood. 1998;92(10):3562-68.
- Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH, Carrol G, et al. International Consensus Conference on High-dose Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Aggressive non-Hodgkin's lymphomas: report of the jury. J Clin Oncol. 1999;17(1):423-29.
- Baldissera RC, Aranha JF, Oliveira GB, et al. High-dose cyclophosphamide followed by autologous peripheral blood transplantation improves the salvage treatment for persistent or sensitive relapsed malignant lymphoma. Braz J Med Biol Res. 2002;35(1):49-57.
- Wrench D, Gribben JG. Stem cell transplantation for non-Hodgkin's Lymphoma. Hematol Oncol Clin North Am. 2008; 22(5):1051-79.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol. 1997;15(3):1131-37.
- Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective study LNH87-2 protocol - A Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte Study. J Clin Oncol. 2000;18(16):3025-30.
- Reyes F, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Failure of first line inductive high-dose chemotherapy in poor-risk patients with aggressive lymphoma: Updated results of the randomized LNH-93-3 study. Blood. 1997;90(Suppl 1):594a.
- Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(10):2472-9.
- Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Thomas J, et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study J Natl Cancer Inst. 2001;93(1):22-30.
- Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, et al. Randomised study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. J Clin Oncol. 2002;20(22):4413-19.
- Martelli M, Guerlinzoni F, De Renzo A, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin lymphoma: An Italian multicenter randomized trial. J Clin Oncol. 2003;21(7):1255-62.
- Milpied N, Deconinck N, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. N Engl J Med. 2004;350(13):1287-95.
- Olivieri A, Santini G, Patti C, et al. Up-front high-dose sequential therapy (HDS) versus VACOP-B with or without HDS in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: long-term results by the NHLCSG. Ann Oncol. 2005;16(12):1941-8.
- Baldissera RC, Nucci M, Vigorito AC, et al. Frontline therapy with early intensification and autologous stem cell transplantation versus conventional chemotherapy in unselected high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma patients: a prospective randomized GEMO report. Acta Haematol. 2006;115(1-2):15-21.
- Greb A, Bohlius J, Trelle S, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support in the first-line treatment of aggressive non-Hodgkin lymphoma - results of a comprehensive meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2007;33(4):338-46.
- Greb A, Bohlius J, Schiefer D et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in the first line treatment of aggressive non-Hodgkin Lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2008;23(1):CD004024.



19. Czuczman MS. Controversies in follicular lymphoma: who, what, when, where, and why? (not necessary in that order). *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;303-10.
  20. Laport GG. The role of Hematopoietic cell transplantation for follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006;12(1 Suppl 1):59-65.
  21. Le Gouill S, De Guibert S, Volteau C, et al. Autologous stem cell transplantation as treatment of choice for follicular lymphoma patients in first relapse: Final analysis of the outcome of 175 patients treated in the GELA/GOELAMS FL 2000 Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 112:abstract 773, 2008.
  22. Ladetto M, Corradini P, Vallet S, et al. High-rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high-dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: A multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood*. 2002;100(5):1559-65.
  23. Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R-HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008;111(8):4004-13.
  24. Deconinck E, Foussard C, Milpied N, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood* 2005;105(10):3817-23.
  25. Lenz G, Dreyling M, Shiegnitz E, et al. Myeloablative radio-chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004; 104 (9):2667-74.
  26. Hiddemann W, Buske C, Kneba M, et al. Autologous stem cell transplantation after myeloablative therapy in first remission may be beneficial in patients with advanced stage follicular Lymphoma after front-line therapy with R-CHOP. An analysis of two consecutive studies of the German Low Grade Lymphoma Study Group (GLSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008; 112:abstract 772.
  27. Romaguera JE, Fayad L, Rodriguez MA, et al. High rate of durable remissions after treatment of newly diagnosed aggressive mantle-cell lymphoma with rituximab plus hyper-CVAD alternating with rituximab plus high-dose metotrexate and cytarabine. *J Clin Oncol* 2005;23(28):7013-23.
  28. Hermann A, Hoster E, Zwingers T, et al. Improved overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27(4):511-8.
  29. Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, et al. 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*. 2008;112(7):2687-93.
  30. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al. A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood* 2008; 111:558-65.
  31. Tam CS, Basset RR, Ledesma C, et al. Mature results of The MD Anderson Cancer Center risk-adapted transplantation strategy in mantle cell lymphoma. *Blood* 2009;113(18):4144-52.
  32. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high-dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced-intensity regimens. *Ann Oncol* 2002;13(9):135-9.
  33. Pasquini MC, Wang Z. Current use and outcome of hematopoietic stem cell transplantation: part II - CIBMTR summary slides, 2007.
  34. van Besien K, Carreras J, Zhang MJ, et al. Reduced intensity versus myeloablative conditioning for HLA-matched sibling transplantation in follicular lymphoma. *Blood* 2005;106:656a.
  35. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100(13):4310-6.
  36. Khouri IF, Saliba RM, Hosing CM, et al. Autologous stem cell vs Non-myeloablative allogeneic transplantation (NMT) after high-dose rituximab-containing conditioning regimens for relapsed chemosensitive follicular lymphoma (FL). *Blood*. 2005;106:48 [Abstract].
  37. Morris E, Thomson K, Craddock C, et al. Outcomes after alemtuzumab-containing reduced-intensity allogeneic transplantation regimen for relapsed and refractory non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004;104(13):3865-71.
  38. Faulkner RD, Craddock C, Byrne JL, et al. BEAM alemtuzumab reduced-intensity allogeneic stem transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity and survival in 65 patients. *Blood*. 2004;103(2):428-34.
  39. Corradini P, Zallio F, Mariotti Jr, et al. Effect of age and previous autologous transplantation on nonrelapse mortality and survival in patients treated with reduced-intensity conditioning and allografting for advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6690-8.
  40. Maris MB, Sandmaier BM, Storer B, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) after nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory follicular lymphoma. *Blood*. 2005;106: 1130 [Abstract].
  41. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood*. 2008;111(12):5530-6.
  42. Shustov AR, Savage KJ. Does High-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation have a role in the primary treatment of peripheral T-cell lymphomas? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;39-41.
  43. Corradini P, Doderio A, Zallio F, et al. Graft-versus-lymphoma effect in relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphomas after reduced-intensity conditioning followed by allogeneic transplantation of hematopoietic cells. *J Clin Oncol*. 2004; 22 (11):2172-6.
  44. Wulf GG, Hasenkamp J, Jung W, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation after salvage therapy integrating alemtuzumab for patients with relapsed peripheral T-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 36(3):271-3.
  45. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336 (7651):995-8.
- 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 Hamerschlag, e publicado após avaliação e revisão do editor, Milton Artur Ruiz.
- Conflito de interesse: sem conflito de interesse
- Recebido: 13/09/2009  
Aceito após modificações: 23/11/2009