

Transplante autólogo de células-tronco em linfoma de Hodgkin: análise de uma opção terapêutica

Autologous stem-cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: analysis of a therapeutic option

Adriano de Moraes Arantes¹, Frederico Saddi Teixeira¹, Tathiana Maia Al Ribaie¹, Luciana Lobo Duarte¹, Cláudia Regina Abreu Silva¹, César Bariani¹

RESUMO

Objetivo: Relatar a evolução dos pacientes com linfoma de Hodgkin tratados com transplante autólogo após falha ou recidiva do tratamento de primeira escolha com quimioterapia e/ou radioterapia.

Métodos: Foram analisados os resultados de uma análise retrospectiva em 31 pacientes submetidos a transplante autólogo como terapia de segunda escolha, entre abril de 2000 e dezembro de 2008. Quatorze homens e dezessete mulheres, com idade mediana de 27 anos, foram submetidos a transplante autólogo por linfoma de Hodgkin após recidiva (n = 21) ou por refratariedade (n = 10). **Resultados:** A mortalidade relacionada ao tratamento nos primeiros 100 dias pós-transplante foi de 3,2%. Com um acompanhamento médio de 18 meses (variação: 1 a 88), a probabilidade de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 18 meses foi de 84 e 80%, respectivamente. A probabilidade de sobrevida global e sobrevida livre de progressão aos 18 meses para pacientes com recidivas quimiossensíveis (n = 21) foi de 95 e 90%, respectivamente, *versus* 60 e 45% para os pacientes com recidiva resistente à quimioterapia (n = 10) (p = 0,001 para sobrevida global; p = 0,003 para sobrevida livre de progressão). Na análise multivariada, a ausência de doença ou doença pré-transplante < 5 cm foi um fator favorável para a sobrevida global (p = 0,02; RR: 0,072; IC95%: 0,01-0,85) e sobrevida livre de progressão (p = 0,01; RR: 0,040; IC95%: 0,007-0,78). **Conclusão:** O transplante autólogo de células-tronco constitui uma opção terapêutica para pacientes com linfoma de Hodgkin após uma primeira recaída. Resultados promissores foram observados em pacientes com baixa carga tumoral ao transplante. Abordagens inovadoras devem ser buscadas para pacientes com fatores de risco para recidiva.

Descritores: Transplante de células-tronco hematopoiéticas/quimioterapia; Doença de Hodgkin; Recidiva

ABSTRACT

Objective: To report the clinical progress of patients with Hodgkin's lymphoma treated with autologous transplantation after failure or relapse of first-line treatment with chemotherapy and/or radiation therapy. **Methods:** The results of a retrospective analysis of 31 patients

submitted to autologous transplantation as second-line treatment, between April 2000 and December 2008, were analyzed. Fourteen men and seventeen women, with a median age of 27 years, were submitted to autologous transplantation for relapsed (n = 21) or refractory (n = 10) Hodgkin's lymphoma. **Results:** Mortality related to treatment in the first 100 days after transplant was 3.2%. With a mean follow-up period of 18 months (range: 1 to 88 months), the probability of global survival and progression-free survival in 18 months was 84 and 80%, respectively. The probability of global survival and progression-free survival at 18 months for patients with chemosensitive relapses (n = 21) was 95 and 90%, respectively, *versus* 60 and 45% for patients with relapses resistant to chemotherapy (n = 10) (p = 0.001 for global survival; p = 0.003 for progression-free survival). In the multivariate analysis, absence of disease or pre-transplant disease < 5 cm were favorable factors for global survival (p = 0.02; RR: 0.072; 95%CI: 0.01-0.85) and progression-free survival (p = 0.01; RR: 0.040; 95%CI: 0.007-0.78). **Conclusion:** Autologous transplantation of stem-cells is a therapeutic option for Hodgkin's lymphoma patients after the first relapse. Promising results were observed in patients with a low tumor burden at transplant.

Keywords: Hematopoietic stem-cell transplantation/drug therapy; Hodgkin's disease; Recurrence

INTRODUÇÃO

O linfoma de Hodgkin (LH) é considerado uma doença curável em aproximadamente 75% dos casos. Todavia, 10 a 15% dos pacientes com LH localizado e 25 a 30% com LH clássico disseminado não respondem ou apresentam recidiva após tratamento primário convencional com quimioterapia apenas ou em combinação com radioterapia^(1,2).

Os pacientes com LH que apresentaram progressão da doença após quimioterapia baseada em doxorrubicina (LH primária refratária) e aqueles cuja doença recidiva após uma resposta completa têm uma segunda chance de

Trabalho realizado no Hospital Araújo Jorge – HAJ, Goiânia (GO), Brasil.

¹ Serviço de Transplante de Medula Óssea, Hospital Araújo Jorge – HAJ – Goiânia (GO), Brasil.

Autor correspondente: Adriano de Moraes Arantes – Rua 239, 206 – Setor Universitário – CEP 74605-070 – Goiânia (GO), Brasil – Tel.: (62) 3243-7300 – E-mail: arantesadriano@hotmail.com

Data de submissão: 10/8/2010 – Data de aceite: 6/4/2011

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

cura com transplante autólogo de célula-tronco (TACT). A terapia com altas doses seguida de TACT tem sido usada com frequência para tratar esse grupo de pacientes, com sobrevida livre de progressão (SLP) ou recidiva de 40 a 60% em 5 anos⁽³⁻⁶⁾.

Atualmente, o TACT é considerado o padrão de tratamento para a maioria dos pacientes com LH refratário e recidivante. Dois estudos randomizados que analisam quimioterapia com múltiplos agentes comparada à intensificação com altas doses de carmustina, etoposide, citarabina e melfalan (BEAM) mostraram sobrevida livre de eventos maiores para pacientes que recebiam a quimioterapia intensiva sustentada por transplante autólogo de células-tronco (53 *versus* 10%)^(7,8).

OBJETIVO

Para poder determinar os fatores prognósticos de um desfecho favorável, os dados foram coletados e analisados nos primeiros pacientes submetidos a TACT para tratamento de LH no Hospital Araújo Jorge (HAJ), em Goiânia (GO).

MÉTODOS

Características dos pacientes

Tratou-se de uma análise retrospectiva com coorte. De novembro de 2000 a dezembro de 2008, 31 pacientes consecutivos foram submetidos a TACT para LH no HAJ. Os pacientes foram estadiados segundo o sistema de Ann Arbor.

Quimioterapia híbrida MOPP/ABV (mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina e vinblastina) foi o tratamento de primeira escolha até 2002. Depois desse ano, os pacientes foram tratados com quimioterapia ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina). Os dados relacionados à radioterapia incluíram irradiação de campo (manto, para-aórtica e baço) e local. A dose de radiação foi baseada na ocorrência de doença *bulky* e na classificação de Ann Arbor, com doses totais entre 20 e 36 Gy.

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação de resposta (tanto clínica como radiológica) na metade e ao final do tratamento inicial planejado. Na recidiva, o tratamento variou dependendo da quimioterapia usada anteriormente. Os pacientes receberam regimes de tratamento bem descritos antes do TACT: ICE (ifosfamida, carboplatina e etoposide); DHAP (ARA-c, cisplatina e dexametasona); e GDP (gencitabina, dexametasona e cisplatina).

A situação na ocasião do TACT era classificada da seguinte forma: em remissão quimiossensível completa estavam pacientes sem evidências clínicas ou radiológicas

de doença; em remissão quimiossensível parcial estavam pacientes com redução de maior que 50% no tamanho do tumor medido em um mapeamento por tomografia computadorizada. Os pacientes que não se encaixavam em quaisquer desses critérios eram classificados como tendo doença resistente.

Mobilização

No 5º dia após o início do 3º ciclo de quimioterapia de resgate, os pacientes eram estimulados com o fator de estímulo de colônias de granulócitos (G-CSF) a fim de coletar, por aférese, células progenitoras no sangue periférico (SP). Os pacientes que não atingissem um alvo mínimo de 2×10^6 células CD34/kg eram selecionados para receber 4 g/m² de ciclofosfamida e 10 µg/kg de G-CSF, no 5º dia do início da mobilização. Se os pacientes apresentassem nova falha, era realizada coleta de medula óssea (MO) contanto que esta fosse de celularidade adequada e livre de doença, com um alvo mínimo de 2×10^8 /kg de células totalmente nucleadas.

Antes da quimioterapia de altas doses e transplante, todos os pacientes tinham de apresentar funções hematológica, renal, hepática, pulmonar e cardíaca adequadas.

Quimioterapia de altas doses

De Novembro de 2000 até Julho de 2002, três pacientes receberam um regime preparatório baseado em TBI. O regime incluía 60 mg/kg de ciclofosfamida nos dias -5, -4 (dose total: 120 mg/kg), e TBI fracionada de 1.200 cGy a 200 cGy por fração, com blocos pulmonares do dia -3 ao dia -1. Após Julho de 2002, todos os pacientes receberam um regime quimioterápico de condicionamento BEAM (carmustina 300 mg/m² IV no dia -6; etoposide 200 mg/m² IV, diariamente, por 4 dias, nos dias -5, -4, -3, e -2; Ara-C 200 mg/m² IV a cada 12 horas, 2 vezes ao dia, diariamente por quatro dias, nos dias -5, -4, -3, e -2; e melfalan 140 mg/m² IV, no dia -1). A rein-fusão de células-tronco foi realizada no dia 0 e o uso de G-CSF 300 mg SC, duas vezes ao dia, foi iniciado a partir do dia 1 até a pega do enxerto em ambos os regimes de condicionamento.

Análise estatística

A sobrevida global (SG) foi medida a partir da data do TACT até a data de morte por qualquer causa. A SLP foi medida a partir da data de TACT até o tempo de progressão ou morte por qualquer causa ou o último contato de seguimento. A mortalidade sem recidiva foi definida como morte por qualquer outra causa diferente de LH. A análise de sobrevida foi feita segundo o método

de Kaplan-Meier. Empregou-se a análise multivariada com o modelo de riscos proporcionais *forward stepwise* de Cox. As análises estatísticas foram computadas por meio do programa estatístico *Statistical Package for the Social Science* (SPSS).

Os fatores prognósticos analisados para SLP e para SG foram o número de esquemas terapêuticos antes de TACT (≤ 2 versus > 2), nível sérico de albumina (< 4 g/dL versus ≥ 4 g/dL), fonte das células-tronco (células-tronco da MO versus do SP), estágio da doença na ocasião do TACT (quimiossensível - RC + RP versus resistente), e doença *bulky* ≥ 5 cm (sim versus ausente/ < 5 cm). Para poder prever melhor o desfecho desse grupo de pacientes, incluímos o Índice Prognóstico Internacional (índice de Hasenclever)⁽⁹⁾ na análise, no momento do TACT. Esse índice incorpora sete fatores prognósticos: nível de albumina sérica < 4 g/dL, hemoglobina $< 10,5$ g/dL, sexo masculino, idade ≥ 45 anos, estágio IV, leucocitose ($\geq 15 \times 10^9/L$), e linfocitopenia ($< 0,6 \times 10^9/L$, $< 8\%$ de leucócitos, ou ambos). Os pacientes foram divididos em grupos com zero a dois, ou três ou mais fatores.

Todos pacientes e/ou seus pais forneceram consentimento livre e informado para quimioterapia de resgate, procedimentos relacionados e TACT. O protocolo de transplante autólogo de células-tronco foi aprovado pelo Comitê de Ética do HAJ.

RESULTADOS

As características dos pacientes e da doença dos 31 indivíduos quando do diagnóstico inicial de LH e na progressão estão resumidas na tabela 1. A idade mediana ao diagnóstico inicial foi de 27 anos (variação de 8 a 51 anos), e 54,8% dos pacientes eram do sexo masculino. LH subtipo esclerose nodular foi a histologia mais comum (65%). Os regimes quimioterápicos de primeira escolha incluíram adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina (ABVD) em 27 pacientes (87%). Sete pacientes haviam sido submetidos à radioterapia anterior, três com campo do manto, um com irradiação de campo estendido (campos manto e para-aórtico juntos), e três pacientes com irradiação localizada.

As fontes de células-tronco incluíram MO em 14 pacientes (45,1%) e SP em 17 pacientes (54,9%). O número mediano de células nucleadas e CD34+ infundidas foi de $3,9 \times 10^8/kg$ (variação de 1,8 a 8,7), e $5,4 \times 10^6/kg$ (variação de 2,8 a 17), respectivamente. Todos os pacientes atingiram completa recuperação hematópoética. O número mediano de dias até atingir a pega sustentada do enxerto foi 12 dias (variação de 7 a 20).

Após quimioterapia de primeira escolha, os pacientes com recidiva ou progressão foram intensamente

Tabela 1. Características dos pacientes

Número de pacientes	31
Histologia primária	
Esclerose modular	20 (65%)
Celularidade mista	9 (29%)
Depleção de linfócitos	1 (3%)
Linfócitos predominantes	1 (3%)
Quimioterapia de primeira escolha	
ABVD	27 (87%)
MOPP/ABV	4 (13%)
Radioterapia prévia	7 (22%)
Em progressão	
Mediana de idade (variação)	27 (8-15)
Gênero	
Masculino	17 (54,8%)
Feminino	14 (45,2%)
Estadiamento	
I	1 (3%)
II	9 (29%)
III	16 (51,6%)
IV	5 (16,4%)
Sintomas B	24 (77%)
Sensibilidade à quimioterapia de resgate convencional	
Quimiossensível-RC	7 (22,5%)
Quimiossensível-RP	14 (45,3%)
Resistente	10 (32,2%)
Quimioterapia de altas doses	
BEAM	28 (90,3%)
Outras	3 (9,7%)
Fonte de células	
Medula óssea	14 (45,1%)
Sangue periférico	17 (54,9%)
Mediana de células infundidas (variação)	
TNC/kg $\times 10^8$	3,9 (1,8-8,7)
CD34/kg $\times 10^6$	5,4 (2,8-17)

ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina e dacarbazina; MOPP/ABV: mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona, doxorubicina, bleomicina e vinblastina; RC: remissão completa; RP: remissão parcial; BEAM: carmustina, etoposide, citarabina e melfalan

pré-tratados com um número mediano de três (duas a sete) linhas de tratamento. No total, 26 pacientes estavam vivos no seguimento mediano de 18 meses (Figura 1A). SG mediana para o grupo inteiro foi de 18 meses (IC95%: 1-88 meses). A sobrevida global mediana em 18 meses foi de $84\% \pm 7,8$ (IC95%), e a SLP aos 18 meses foi de $80\% \pm 8$ (IC95%) para o grupo todo.

A SG aos 18 meses para pacientes quimiossensíveis à ocasião do TACT foi de 95% versus 60% quimiorresistentes (Figura 2A). A SLP aos 18 meses para pacientes quimiossensíveis à ocasião do TACT foi 90%, contra 45% para aqueles com doença resistente à ocasião do TACT ($p= 0,003$). A SG aos 18 meses para pacientes que receberam SP como fonte de células-tronco foi 95%, em comparação a 68% para aqueles que receberam MO ($p= 0,09$). A SLP aos 18 meses para pacientes que receberam SP foi 100% versus 52% com MO ($p=0,03$).

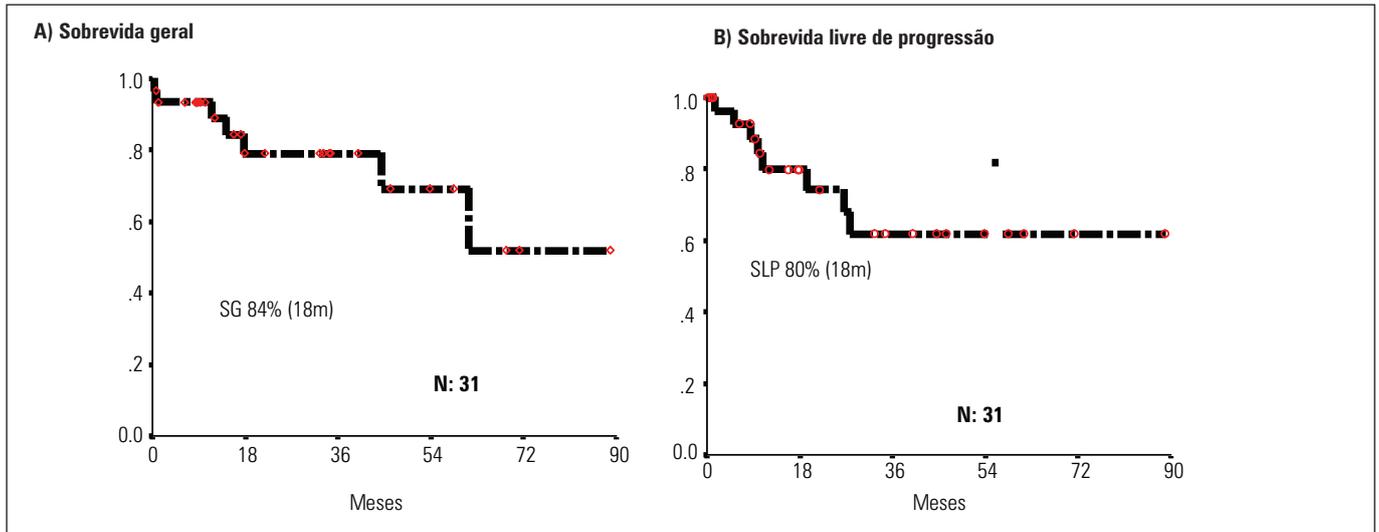


Figura 1. (A e B) Sobrevida geral e sobrevida livre de progressão

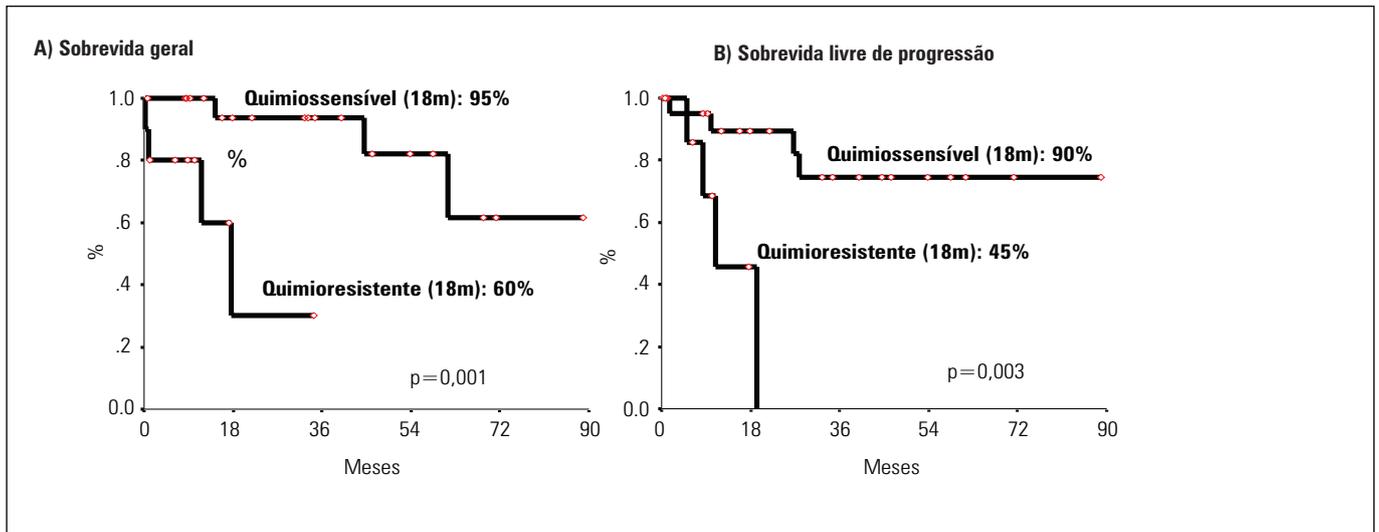


Figura 2. (A e B) Efeito da doença quimiossensível no momento do transplante autólogo de células-tronco na sobrevida geral e sobrevida livre de progressão

A morte atribuível à mortalidade relacionada à toxicidade (MRT) incluiu um óbito antes do dia +100 com doença hepática veno-oclusiva. Um paciente morreu devido a doença maligna secundária (adenocarcinoma de pulmão), 45 meses após o TACT, em completa remissão do LH.

A SG aos 18 meses para pacientes com índice de Hasenclever de 0 a 2 foi 86,3 versus 55,5% para aqueles com três ou mais fatores prognósticos ($p=0,09$). A SLP aos 18 meses para pacientes com índice de Hasenclever de 0 a 2 foi 81,8% em comparação a 55% para aqueles com três ou mais fatores prognósticos ($p=0,08$). As variáveis que afetam de forma significativa a SG e a SLP em análises univariada e multivariada estão listadas na tabela 2. Na análise multivariada, os únicos fatores independentes preditivos de SG favorável ($p=0,02$; RR: 0,072; variação: 0,01 - 0,85) e SLP ($p=0,01$; RR: 0,040; variação: 0,007 - 0,78) foram ausência de doença ou doença *bulky* menor que 5 cm.

DISCUSSÃO

Este trabalho mostra o seguimento de 18 meses da coorte de uma única instituição com pacientes com LH primária refratária ou recidivante, submetidos a TACT. Os resultados mostraram que quimioterapia de altas doses ou quimioterapia/radioterapia, seguida de TACT, podem induzir o controle da doença e melhorar o prognóstico de pacientes com LH avançado refratário ou com recidiva. A população de pacientes deste estudo foi heterogênea e intensamente pré-tratada, com um número mediano de três regimes de quimioterapia antes do transplante. Apesar disso, 84% dos pacientes estavam vivos e livres da doença no seguimento mediano de 18 meses. Os resultados deste estudo também mostram que é possível tratar pacientes com múltiplas recidivas e atingir o controle da doença.

Algumas séries anteriores identificaram numerosos fatores prognósticos com valor preditivo neste contexto⁽¹⁰⁾

Tabela 2. Análise das variáveis que afetam de forma significativa a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão

Meta	Fator	Univariada	Multivariada		
		Valor p	RR	IC	Valor p
SG	Pelo menos 2 tratamentos prévios de QT	0,12	-	-	-
	Albumina < 4 g/dL versus ≥ 4 g/dL	0,04	-	-	0,14
	CTSP versus MO	0,09	-	-	0,20
	Doença bulky ausente ou < 5 cm no TCT	< 0,001	0,072	0,01-0,85	0,02
	Quimiossensível versus quimiorresistente	0,001	-	-	0,55
	Índice de Hasenclever 0-2 versus ≥ 3 fatores	0,09	-	-	0,12
SLP	Pelo menos 2 tratamentos prévios de QT	0,07	-	-	0,46
	Albumina < 4 g/dL versus ≥ 4 g/dL	0,01	-	-	0,08
	CTSP versus MO	0,03	-	-	0,35
	Doença bulky ausente ou < 5 cm no TCT	< 0,001	0,040	0,007-0,78	0,01
	Quimiossensível versus quimiorresistente	0,003	-	-	0,52
	Índice de Hasenclever 0-2 versus ≥ 3 fatores	0,08	-	-	0,14

RR: risco relativo; IC: intervalo de confiança; SG: sobrevida global; QT: quimioterapia; CTSP: células-tronco de sangue periférico; MO: medula óssea; TCT: transplante de células-tronco; SLP: sobrevida livre de progressão

¹⁵). À ocasião do TACT, volume da doença, situação de desempenho, envolvimento da MO, presença de sintomas B, albumina, níveis elevados de desidrogenase láctica no soro, doença extranodal e recidiva dentro de um campo previamente irradiado apresentaram valor preditivo para SLP, sobrevida livre de eventos, e/ou SG. Foi confirmado, neste pequeno grupo, que uma baixa carga tumoral (doença bulky < 5 cm) ao transplante é um fator prognóstico independente favorável para SG e SLP. Outros fatores, como albumina ≥ 4,0 g/dL e quimiossensibilidade foram observados na análise univariada, mas não foram confirmados na análise multivariada

O índice de Hasenclever foi testado com sucesso no contexto de diagnóstico de LH⁽⁹⁾. Recentemente, Sirogi et al.⁽¹⁶⁾ mostraram que um valor de índice Hasenclever < 3 influencia favoravelmente o desfecho, e que a obtenção de remissão completa por ocasião de TACT leva a um resultado melhor. Neste grupo de pacientes, a sobrevida global e a SLP foram maiores no grupo de pacientes com menos de três fatores, embora isso não fosse estatisticamente significativo. Esse resultado pode ser explicado pelo pequeno número de pacientes e o seguimento de curto prazo.

Os pacientes com LH resistente não atingiram SLP prolongada; portanto novas abordagens eficazes são essenciais para essa população, já que a maioria ainda terá recidivas e morrerá em função de sua doença. Dados recentes sugerem que regimes baseados em gencitabina podem induzir remissões em pacientes que não responderam a terapias de resgate mais tradicionais^(17,18). Tais respostas secundárias antes do transplante poderiam melhorar os desfechos por meio de citorredução do tumor, além de identificar melhor a doença que poderá responder a terapias de altas doses. Os indivíduos com doença resistente poderiam ser considerados para o uso de estratégias experimentais usando agentes novos,

como anticorpos monoclonais anti-CD30 ou transplantes por aloenxertos com condicionamento de intensidade reduzida ou TACT *tandem*⁽¹⁹⁻²¹⁾.

O TACT constitui uma opção terapêutica para pacientes com LH após a primeira recidiva. Resultados promissores são observados em pacientes com um baixo volume tumoral (doença bulky < 5 cm) à ocasião do transplante. Em geral, os pacientes com LH avançado quimiorresistente necessitam de uma abordagem terapêutica mais agressiva, e o TACT em sua forma atual é uma opção de tratamento inadequada para esses pacientes. Devem ser buscadas abordagens inovadoras para pacientes com fatores de risco para recidiva.

CONCLUSÃO

O transplante autólogo de células-tronco constitui uma opção terapêutica para pacientes com linfoma de Hodgkin após uma primeira recaída. Resultados promissores foram observados em pacientes com baixa carga tumoral ao transplante. Abordagens inovadoras devem ser buscadas para pacientes com fatores de risco para recidiva.

REFERÊNCIAS

- Lohri A, Barnett M, Fairey RN, O'Reilly SE, Phillips GL, Reece D, et al. Outcome of treatment of first relapse of Hodgkin's disease after primary chemotherapy: identification of risk factors from the British Columbia experience 1970 to 1988. *Blood*. 1991;77(10):2292-8.
- Fermé C, Mounier N, Diviné M, Brice P, Stamatoullas A, Reman O, 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.
- Lazarus HM, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, et al. Autotransplants for Hodgkin's disease in first relapse or second remission:

- a report from the autologous blood and marrow transplant registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant*. 2001;27(4):387-96.
4. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB, Vose JM, Kessinger A, Bishop MR, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol*. 1996;7(2):151-6.
 5. Wheeler C, Eickhoff C, Elias A, Ibrahim J, Ayash L, McCauley M, et al. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous transplantation in Hodgkin's disease: a prognostic model for treatment outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1997;3(2):98-106.
 6. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, Trippett T, Hedrick EE, Filippa DA, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood*. 2001;97(3):616-23.
 7. 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 randomised trial. *Lancet*. 1993;341(8852):1051-4.
 8. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, Boissevain F, Zschaber R, Müller P, Kirchner H, Lohri A, Decker S, Koch B, Hasenclever D, Goldstone AH, Diehl V; German Hodgkin's Lymphoma Study Group; Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet*. 2002;359(9323):2065-79. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. *N Engl J Med*. 1998;339(21):1506-14.
 10. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, Halpern JD, Horning SJ. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood*. 1997;89(3):814-22.
 11. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, Hoppe RT, Long GD, Hu WW, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood*. 1997;89(3):801-13.
 12. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Fay JW, Greer JP, et al. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 1991;9(10):1871-9.
 13. Ribrag V, Nasr F, Bouhris JH, Bosq J, Brault P, Girinsky T, et al. VIP (etoposide, ifosfamide and cisplatinum) as a salvage intensification program in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant*. 1998;21(10):969-74.
 14. Lancet JE, Rapoport AP, Brasacchio R, Eberly S, Raubertas RF, Linder T, et al. Autotransplantation for relapsed or refractory Hodgkin's disease: long-term follow-up and analysis of prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22(3):265-71.
 15. Josting A, Kàtay I, Rueffer U, Winter S, Tesch H, Engert A, et al. Favorable outcome of patients with relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell rescue at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dex-BEAM). *Ann Oncol*. 1998;9(3):289-95.
 16. Sirohi B, Cunningham D, Powles R, Murphy F, Arkenau T, Norman A, et al. Long-term outcome of autologous stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2008;19(7):1312-9.
 17. Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, Zelenetz AD, Cheson BD, Canellos GP; Cancer Leukemia Group B. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007;18(6):1071-9.
 18. 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(13):2615-9.
 19. Zhang M, Yao Z, Zhang Z, Garmestani K, Goldman CK, Ravetch JV, et al. Effective therapy for a murine model of human anaplastic large-cell lymphoma with the anti-CD30 monoclonal antibody, HeFi-1, does not require activating Fc receptors. *Blood*. 2006;108(2):705-10.
 20. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji GJ, Donato M, Giral S, et al. Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2005;35(10):943-51.
 21. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet*. 2005;365(9475):1934-41.