

Artigo / Article

Tratamento do linfoma de Hodgkin após falha do transplante autólogo *Treatment of Hodgkin's lymphoma after failure of autologous stem cell transplant*

Fernanda M. Santos¹

Luís F. Pracchia²

Camila G. C. Linardi²

Valeria Buccheri²

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia do tecido linfóide de excelente prognóstico, porém, aproximadamente 15% dos pacientes em estádios precoces e 35% dos em estádios avançados progridem após o tratamento inicial. O transplante autólogo de medula óssea ou de células-tronco periféricas (ATMO) é o tratamento de escolha nesses casos. Nosso estudo tem como objetivo avaliar o tipo de tratamento utilizado, a taxa de resposta e a sobrevida de pacientes recidivados ou refratários ao ATMO. De 38 pacientes com LH submetidos a ATMO entre abril de 1996 e novembro de 2005, foram avaliados 17 que apresentaram recidiva/refratariedade ao ATMO. Nesses casos, o tratamento de resgate foi individualizado, a depender das condições clínicas de cada um, sendo constituído usualmente de drogas citotóxicas não utilizadas previamente. Após o ATMO, dez (59%) dos 17 pacientes obtiveram remissão completa, um (6%) remissão parcial e seis (35%) foram refratários. Em 14 dos 17 pacientes foi instituída quimioterapia de resgate com diversos esquemas no momento da recidiva/refratariedade após ATMO; um paciente foi tratado com radioterapia exclusiva e dois foram a óbito antes de qualquer terapia. Observamos uma taxa de resposta global de 57,4% (IC95%: 23,2 – 90,7%). A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 19 meses e a mediana de sobrevida global foi de 32 meses. Apesar do LH recidivado/refratário ao ATMO não ser curável com os quimioterápicos atualmente disponíveis, os pacientes apresentaram longa sobrevida, com freqüentes exacerbações da doença. Rev. bras. hematol. hemoter. 2008;30(4):266-271.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; transplante de medula óssea; doença recidivada; doença refratária.

Introdução

O linfoma de Hodgkin (LH) é uma rara neoplasia do tecido linfóide, correspondendo a aproximadamente 1% de todas as doenças malignas. Acomete principalmente adultos jovens entre 15 e 39 anos, com predomínio do sexo masculino na razão de sexo H:M de 1,4:1,0.

Embora o LH fosse uma doença invariavelmente fatal até o início da década de 50, atualmente, devido aos avanços obtidos em sua terapia, é considerado uma neoplasia de excelente prognóstico. Acima de 80% dos pacientes em estádios precoces, quando submetidos à radioterapia (RT) e/ou

quimioterapia (QT), apresentam longa sobrevida e mais de 65% dos pacientes em estádios avançados podem obter cura quando tratados com quimioterapia que contenha antraciclina, como os esquemas ABVD e BEACOPP.^{1,2} Porém, cerca de 10% a 15% dos pacientes em estádios precoces e 20% a 35% daqueles em estádios avançados progridem após o tratamento de primeira linha, necessitando de tratamento adicional.

Devido aos insatisfatórios resultados obtidos com a utilização de quimioterapia exclusiva de resgate nos pacientes recidivados e naqueles que apresentam recidiva precoce, o transplante autólogo de medula óssea ou de células-

¹Médica da Fundação Pró-Sangue – Hemocentro de São Paulo-SP.

²Médico(a) do Serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) – São Paulo-SP.

Correspondência: Fernanda Maria Santos
Fundação Pró-sangue – Hemocentro de São Paulo
Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 155, 1º andar - sala 7 (Coleta)
05403-000 – São Paulo-SP – Brasil
Tel.: 55 11 30615544 – ramal 294
E-mail: fferhot@hotmail.com

tronco periféricas (ATMO) foi proposto com o intuito de intensificar o tratamento e aumentar a chance de cura. A efetividade do ATMO sobre a quimioterapia exclusiva de resgate foi demonstrada em recentes estudos prospectivos,³⁻⁵ tornando-se a principal opção terapêutica em pacientes com recidiva precoce ou refratários primários. Porém, a probabilidade de cura com este procedimento pode variar, sendo que cerca de 30% a 70% dos pacientes apresentam recaída da doença.

Poucos dados são disponíveis na literatura sobre a evolução dos pacientes que apresentam doença recidivada ou refratária ao ATMO e não há consenso sobre o melhor esquema de tratamento para esse grupo de pacientes. Em séries de casos norte-americanas e européias, diversas modalidades terapêuticas foram utilizadas, desde monoquimioterapia ou radioterapia com intuito paliativo até terapias mais agressivas e experimentais, como o transplante alogênico de células-tronco. Embora as taxas de remissão obtidas com estes tratamentos sejam usualmente maiores que 50%, de 40% a 50% dos pacientes apresentam novos episódios de recidiva, atingindo medianas de sobrevida inferiores a 12 meses.⁶⁻⁹ Devido à ausência de dados sobre o tratamento destes pacientes em nosso país, efetuamos um estudo com o objetivo de avaliar o tipo de tratamento utilizado, a taxa de resposta e a sobrevida de pacientes recidivados ou refratários ao ATMO.

Casuística e Método

Foram selecionados no serviço de Hematologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período de abril de 1996 a novembro de 2005, todos os pacientes com diagnóstico de LH que foram submetidos ao ATMO devido a recidiva precoce ou refratariedade ao tratamento de primeira linha. Dentre esses, foram incluídos neste estudo todos os pacientes consecutivos que apresentaram recidiva ou refratariedade após o ATMO. A confirmação de LH em atividade após ATMO foi obtida através de exame clínico, métodos de imagem e biópsia de sítio suspeito.

Antes do início da quimioterapia de resgate, os pacientes foram avaliados com exame físico, exames laboratoriais e tomografia cervical, torácica, abdominal e pélvica. O estadiamento de todos os pacientes foi revisado e classificado de acordo com os critérios do sistema de estadiamento Ann Arbor modificados em Cotswolds.¹⁰

O primeiro tratamento de resgate foi individualizado, a depender das condições clínicas de cada paciente.

A avaliação da resposta à quimioterapia foi obtida através de exame clínico realizado após cada ciclo e de tomografias cervical, torácica, abdominal e pélvica, realizadas após o quarto ciclo de quimioterapia e ao final do tratamento. Os pacientes que obtiveram remissão completa após a quimioterapia foram monitorizados com exame clínico e avaliação labora-

torial a cada dois meses. Os pacientes com progressão clínica evidente durante ou após o tratamento foram submetidos a novo tratamento, constituído, usualmente, de drogas citotóxicas não utilizadas previamente.

Critérios de resposta ao primeiro tratamento

Remissão completa (RC) foi definida como o desaparecimento de todas as evidências clínico-laboratoriais e radiológicas de doença ao término do tratamento, mantido por pelo menos quatro semanas. Remissão parcial (RP) foi definida como uma redução clínica ou radiológica de pelo menos 50% do maior diâmetro de todas as massas tumorais preexistentes, observada ao término do tratamento. Doença estável foi definida como uma redução clínica ou radiológica menor que 50% do maior diâmetro de todas as massas tumorais preexistentes, mantida por, pelo menos, quatro semanas. Refratariedade foi definida como falha em obtenção de remissão parcial ao término do tratamento. Progressão foi definida como o aumento de pelo menos 25% no tamanho das massas existentes ou como o aparecimento de novas massas tumorais diagnosticadas por métodos clínicos, radiológicos ou histológicos. Recidiva precoce foi definida como reaparecimento de sinais clínicos ou radiológicos de doença em menos de 12 meses de remissão completa.

Análise estatística

As taxas de resposta ao primeiro tratamento foram expressas em porcentagem com intervalo de confiança de 95%. Sobrevida global foi definida como o tempo decorrido desde o início do tratamento até o óbito por qualquer causa. Sobrevida livre de progressão foi definida como o tempo decorrido do início do tratamento até a ocorrência de progressão ou óbito. Os pacientes sem evolução para óbito foram censurados na data do último registro em prontuário. Na análise da sobrevida global e sobrevida livre de progressão empregou-se o estimador produto-limite de Kaplan-Meier, com elaboração dos respectivos gráficos. Para a análise dos dados foi utilizado o software SPSS 10,0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Resultados

Foram realizados 38 ATMO em pacientes de LH no HC-FMUSP; destes, foram analisados os 17 pacientes refratários ou recidivados após o ATMO. Ao diagnóstico, 15 foram tratados com poliquimioterapia com MOPP-ABV ou ABVD, seguida ou não de radioterapia, e dois foram tratados com CHOP devido a um diagnóstico inicial de linfoma não-Hodgkin que, após revisão histológica, foram classificados como linfoma de Hodgkin clássico CD30 e CD15 positivos. Na ocorrência de recidiva ou refratariedade, os pacientes receberam tratamento de resgate com esquemas diversos de poliquimioterapia. Dentre os pacientes submetidos ao tratamento de resgate, dez (59%) precisaram receber mais de três diferentes esquemas quimioterápicos pré-ATMO, para obter a maior

Tabela 1. Características clínicas, tratamento e evolução dos 17 pacientes avaliados

	Idade/ sexo	Histol/ EC	1º T	Resp	Nº T pré-TMO	Condicion.	Resp ao TMO	1º T	Resp	Nº T pós-TMO	status
1	22/ F	CM/ IIIxEB	ABVD	RF	2	CBV	RC	Genzar/ lfo	RC	3	Vivo - SD
2	34/ M	CM/ IIxA	ABVD	RF	3	BEAM	RC	ICE	-	-	Abandono
3	42/ M	EN/ IIxEB	ABVD	RF	5	BEAM	RC	VP/CO	RF	3	Óbito
4	34/ M	EN/ IIIxSB	MOPP-ABV	RP	3	CBV	RF	RT	RC	1	Vivo - SD
5	24/ F	EN/ IIxB	ABVD	RF	3	TBI/CTX	RF	VP/Bleo	RF	1	Óbito
6	14/ M	EN/ IIIxA	MOPP-ABV	RC	2	CBV	RC	Genzar/lfo	RC	2	Vivo - CD
7	18/ F	EN/ IIIA	MOPP-ABV	RC	2	CBV	RC	CEM	RC	5	Óbito
8	17/ F	EN/ IVxB	MOPP-ABV	RC	2	BEAM	RF	-	-	-	Óbito
9	53/ M	EN/ IVB	ABVD	RF	3	BEAM	RC	CO	RF	1	Óbito
10	20/ F	EN/ IIxA	ABVD	RF	2	BEAM	RC	ICE	RF	1	Óbito
11	32/ M	CM/ IIIsB	ABVD	RF	6	BEAM	RP	VP/CO	RF	2	Vivo - CD
12	24/ F	DL/ IIxB	MOPP	-	4	CBV	RC	Genzar CO	RP	3	Óbito
13	21/ M	EN/ IIxB	ABVD	RC	3	BEAM	RF	ICE	RF	3	Vivo - CD
14	26/ F	EN/ IIIxB	ABVD	RP	2	BEAM	-	-	-	-	Óbito
15	22/ M	EN/ IVxSB	ABVD	RP	3	CMV	RF	ICE	RP	1	Óbito
16	32/ F	NC/ IVA	CHOP	RF	3	BEAM	RC	CO	-	-	Óbito
17	19/ M	NC/ IIIxEB	CHOP	RC	1	CBV	RC	GIV	-	-	Vivo - CD

Histol: histologia; EC: estágio clínico; EN: esclerose nodular; CM: celularidade mista; DL: depleção linfocitária; NC: não classificável; 1º T: primeiro tratamento; ABVD: adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina; MOPPABV: mostarda nitrogenada, vincristina, procarbazona, prednisona, adriamicina, bleomicina, vinblastina; CHOP: ciclofosfamida, adriamicina, vincristina, prednisona; Resp: resposta; RP: resposta parcial; RC: Resposta completa; RF: Refratário; Nº T pré-TMO: número de tratamento pré-ATMO; Condicion: condicionamento; CBV: ciclofosfamida, carmustina, etoposídeo; BEAM: carmustina, etoposídeo, citarabina, melfalano; TBI: irradiação corporal total; CTX: ciclofosfamida; CMV: carmustina, etoposídeo, melfalano; lfo: ifosfamida; ICE: ifosfamida, carboplatina, etoposídeo; VP: etoposídeo; CO: corticóide; RT: radioterapia; Bleo: bleomicina; CEM: lomustina, etoposídeo, metotrexate; GIV: gemcitabina, ifosfamida e vinorelbina; CD: com doença ativa; SD: sem doença ativa.

redução possível da massa tumoral para a realização da quimioterapia em altas doses (Tabela 1).

A indicação do ATMO foi refratariedade ao tratamento inicial em dez (59%) pacientes e recidiva precoce em seis (35%). Apenas um paciente foi encaminhado ao ATMO em primeira remissão completa, devido a um diagnóstico inicial de linfoma não-Hodgkin com índice prognóstico internacional de alto risco. Sete (41,2%) dos 17 pacientes foram enviados ao ATMO em remissão completa, nove (53,0%) em remissão parcial e um (5,8%) com doença refratária. Após a quimioterapia em altas doses, dez pacientes (58,8%) obtiveram remissão completa, um (5,9%) remissão parcial e seis (35,5%) foram refratários. A mediana de tempo do ATMO até a detecção de LH em atividade foi de oito meses, variando de um a 32 meses.

Ao momento da recidiva/refratariedade ao ATMO, os pacientes apresentavam uma mediana de idade de 24 anos, sendo a proporção masculino:feminino de 1,1:1. O tipo histológico mais frequentemente encontrado foi a esclerose nodular (64,7%). Doze pacientes (68%) encontravam-se em estádios avançados, sendo que três (16,7%) apresentavam lesão bulky e oito (44,4%) lesão extranodal, tendo como sítio mais comum o osso (22,2%). Apesar de doença avançada, 14

(77,8%) mantinham boa *performance status* (1 ou 2) e dez (55,6%) não apresentavam sintomas B (Tabela 2).

Tratamento da recidiva após ATMO

Na recidiva após ATMO foi instituída quimioterapia de resgate a 13 pacientes com diversos esquemas (gemcitabina associada a ifosfamida e/ou a vinorelbina, ICE, etoposídeo associado a dexametasona, bleomicina associada a etoposídeo, CEM, corticóide isolado ou gemcitabina associada a dexametasona). Um paciente foi submetido a RT exclusiva devido a recidiva localizada em sítio único cervical. Três pacientes não receberam tratamento de resgate: dois foram a óbito antes do início da quimioterapia e um paciente abandonou o tratamento antes da avaliação de resposta.

Dos 14 pacientes avaliáveis para resposta ao resgate, cinco apresentaram RC, três RP e seis foram refratários. A taxa de resposta global observada foi de 57,4% (IC95%: 23,2-90,7%).

Evolução clínica

Após o primeiro tratamento, oito (57%) dos 14 pacientes tratados progrediram, sendo submetidos a novo tratamento (clorambucil associado a dexametasona, gem-

Tabela 2. Características dos 17 pacientes recidivados/refratários após ATMO

Idade (mediana)	24 anos
Sexo	
Feminino	8 (47,1%)
Tipo histológico	
Esclerose nodular	11 (64,7%)
Celularidade mista	3 (17,6%)
Depleção linfocitária	1 (5,9%)
Não classificável	2 (11,8%)
Estádio clínico na recidiva	
II	5 (27,8%)
III	3 (16,7%)
IV	9 (50,0%)
Lesão Bulky	
Presente	3 (16,7%)
Lesão extranodal	
Presente	8 (44,4%)
Local de lesão extranodal	
Pulmão	2 (11,1%)
Pleura	2 (11,1%)
Osso	4 (22,2%)
Medula óssea	3 (16,7%)
Performance status (ECOG)	
1	11 (61,1%)
2	3 (16,7%)
3	3 (16,7%)
Sintomas B	
Presente	7 (38,9%)

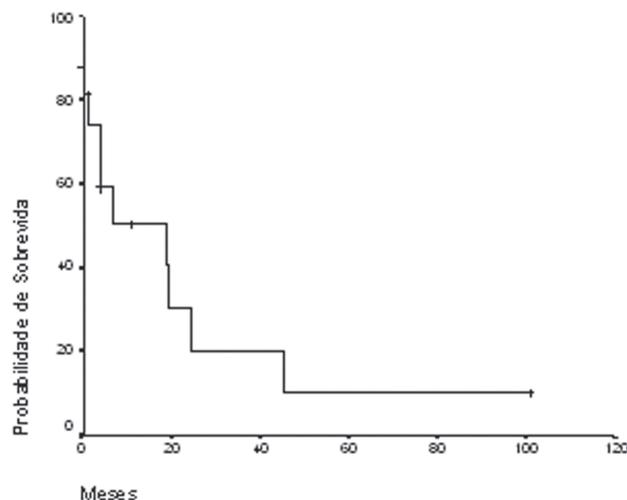


Figura 1. Sobrevida livre de progressão

citabina associada a vinorelbina, gemcitabina isolada, ICE, segundo ATMO em um paciente e transplante alogênico não-mieloablativo em outro paciente). A mediana de número de esquemas quimioterápicos a que os pacientes foram

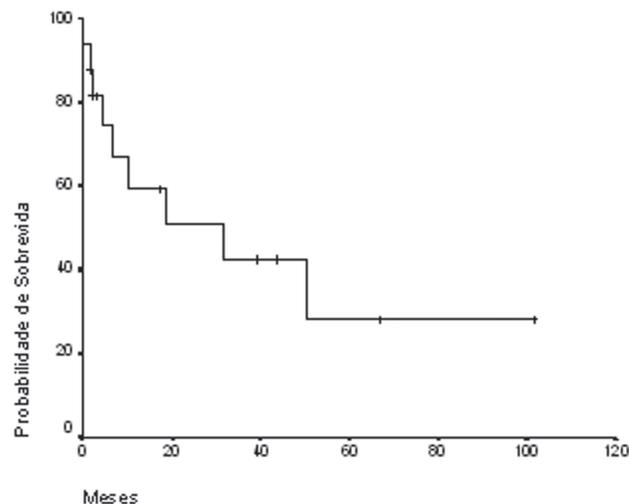


Figura 2. Sobrevida global

submetidos entre a recidiva pós-ATMO e o óbito foi de 2, variando entre 1 e 5.

Dos 17 pacientes, nove faleceram, em uma mediana de seguimento de 43,5 meses. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 19 meses, com sobrevida global de 32 meses. (Figuras 1 e 2).

Discussão

A recidiva ou ausência de resposta terapêutica ao ATMO não necessariamente determina rápida evolução para óbito dos pacientes com LH. Na presente série de casos, observamos uma mediana de sobrevida global maior de 30 meses, dado similar ao encontrado por outros autores.⁶⁻⁹ Embora apresentem longa sobrevida, os pacientes recidivados ou refratários ao ATMO comportam-se de forma heterogênea com respeito à sobrevida livre de progressão, a depender de características clínicas individuais e da agressividade tumoral.

Destacamos três casos ilustrativos da evolução heterogênea destes pacientes. O primeiro, com recidiva em estágio precoce (IIA), foi submetido apenas a radioterapia em manto e mantém-se em RC há nove anos. O segundo, já com estágio avançado (IVA), após primeiro tratamento de resgate obteve RC e, considerando a idade (18 anos) e bom PS, foi submetido a um segundo ATMO, mantendo-se em RC por sete meses, quando apresentou nova recidiva e rápida evolução para óbito. O terceiro apresentou recidiva tardia (19 meses) após ATMO, mostrou-se quimiossensível ao esquema de resgate e, devido à idade (24 anos) e bom PS foi submetido a transplante alogênico não-mieloablativo de medula óssea, apresentando nova recidiva em apenas 17 meses e óbito por progressão de doença após três meses do início de novo resgate.

Dentre os 17 pacientes avaliados, 58,8% já haviam sido submetidos a mais de três esquemas quimioterápicos pré-

ATMO, 45,5% apresentaram resposta menor que completa ao ATMO e, no momento do diagnóstico de recidiva/refratariedade ao transplante, mais de 50% encontravam-se em estágio IV com lesão bulky e/ou extranodal. Estas características, observadas também por outros autores,⁶⁻⁹ demonstram o caráter agressivo e a quimiorresistência freqüentemente encontrados neste grupo de pacientes.

Neste estudo, o primeiro tratamento oferecido aos pacientes foi bastante diverso, sendo individualizado de acordo com a idade, *performance status* (PS), estágio da doença e quimioterápicos previamente utilizados. Aqueles que foram submetidos à terapêutica de resgate obtiveram satisfatória taxa de resposta global, mostrando que os pacientes são beneficiados quando oferecemos uma nova opção terapêutica após a falha do ATMO. Porém, a progressão da doença foi freqüente e a cada recidiva ou exacerbação da doença foi proposto um novo esquema terapêutico, o que provavelmente contribuiu para a longa sobrevida global encontrada.

Duas limitações do presente estudo merecem atenção. Em primeiro lugar, o pequeno tamanho da amostra, restrição observada também nos estudos internacionais publicados, causada pela rara ocorrência de falha no tratamento do LH com a terapia disponível. Todavia, incluímos em nosso estudo pacientes consecutivos não selecionados, agrupando assim uma amostra bem representativa dos pacientes encontrados na prática cotidiana. A segunda limitação foi a diversidade da primeira quimioterapia de resgate utilizada após o ATMO, o que impossibilitou a análise comparativa da resposta entre os distintos tratamentos, restringindo-nos ao estudo da evolução dos pacientes quando submetidos a algum esquema terapêutico.

Ainda não existe nenhuma terapia curativa proposta quando há recidiva ou falha terapêutica após ATMO, sendo o tratamento paliativo a opção corrente. Com o objetivo de aumentar a sobrevida e manter a qualidade de vida dos portadores de LH recidivado/refratário ao ATMO, Little e col⁶ avaliaram a vinblastina como monoterapia em 17 pacientes, obtendo resposta objetiva em 59%, com resposta completa em 12%. Em uma mediana de seguimento de 20,4 meses, a SLP e a SG foram de 8,3 e 38,8 meses, respectivamente. Toxicidade hematológica e não hematológica foram raramente observadas, na maioria das vezes de grau leve ou moderado.

Freytes e col¹¹ estudaram retrospectivamente 114 pacientes, com diagnóstico de LH e linfoma não-Hodgkin (LNH), submetidos a transplante de medula óssea alogênico mieloablativo após recidiva ao ATMO. Dentre estes, 35 (31%) tinham LH. Foi observada uma taxa de SG de 37% e SLP de 45% em um ano, não se observando diferenças entre SG, SLP e mortalidade relacionada ao procedimento entre LH e LNH.

Cooney e col⁹ submeteram dez pacientes recidivados após ATMO ao transplante de medula óssea alogeneico não-

Tabela 3. Estudos publicados sobre tratamento da recidiva/refratariedade após ATMO

Autor	N	TAP após ATMO	Tipo de Tratamento	RC (%)	SLP Meses	SG Meses
Little ⁶	17	8	Monoquimioterapia com vinblastina	12	8,3	38,8
Vose ⁷	35	6	Terapia variada	38	nr	10,5
Bolwell ⁸	27	nr	nr	nr	nr	8/30*
Cooney ⁹	10	49	TMO alogeneico	80	nr	nr
Presente estudo	17	8	Terapia variada	36	19	32

TAP: tempo até progressão após transplante autólogo (meses - mediana); nr: não relatado; *Bowell e cols dividem aqueles que recidivaram até os 6 primeiros meses do transplante (8 meses de SG) e após o sétimo mês (30 meses de SG) e observaram diferença estatística ($p=0,0008$)

mieloablativo, condicionados com o esquema BEAM. Obtiveram RC de 80% e RP de 20%. No seguimento de 12 meses, três pacientes recidivaram e sete continuam em RC. Porém, devido ao curto tempo de observação, não é possível obter conclusões sobre a eficácia de tal tratamento.

Assim, observa-se que tanto com esquemas monoquimioterápicos que preservem a qualidade de vida, devido à baixa toxicidade, quanto com terapias mais agressivas e conseqüentemente mais tóxicas, como o transplante alogênico mieloablativo ou não mieloablativo, ainda não é possível obter cura destes pacientes refratários/recidivados, e tampouco é possível perceber mudanças significativas de sobrevida que possam indicar um tratamento preferencial a este grupo de pacientes (Tabela 3).

Concluimos que, apesar do LH recidivado/refratário ao ATMO não ser curável com as modalidades terapêuticas atualmente disponíveis, os pacientes apresentaram longa sobrevida, com freqüentes exacerbações da doença. Enquanto novas modalidades terapêuticas, como anticorpos anti-CD30 conjugados com radioisótopos¹² ou bortezomibe¹³ ainda não estão aprovadas para uso clínico na prática diária, o tratamento desses casos deve ser individualizado, buscando aumento da sobrevida e controle da doença com manutenção da qualidade de vida e proporcionando o mínimo de toxicidade aos pacientes.

Abstract

Hodgkin's lymphoma (HL) is a lymphoid malignancy with excellent prognosis, however nearly 15% of the patients in early stages and 35% in advanced stages have progressive disease after initial treatment. Autologous bone marrow or hematopoietic stem cell transplantation (ABMT) are the treatments of choice in these cases. This report presents the therapeutic approach and the outcome of HL patients who experience relapse after or are refractory to ABMT. Of 38 patients with LH who underwent ABMT between April 1996 and November 2005, 17 presented with relapsed/refractory disease and were included in this analysis. In these cases, the choice of rescue therapy varied upon the clinical conditions of each patient and was based on previously unused chemotherapy agents. After ABMT, 10 (59%) of the 17 patients

were in complete remission, one (6%) in partial remission and six (35%) were refractory. Fourteen of the 17 patients received different schemes of rescue therapy at the time of ABMT failure, one patient was treated exclusively with radiotherapy and two died before any treatment. We observed an overall response rate of 57.4% (95% CI: 23.2 - 90.7%). The median progression-free survival was 19 months and the median overall survival was 32 months. Despite ABTM, relapsed/refractory LH can not be cured with currently available chemotherapeutic agents, the patients had long survival times with frequent exacerbations of the disease. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2008;30(4):266-271.

Key words: Hodgkin's lymphoma; bone marrow transplantation; relapsed disease; refractory disease.

12. Schnell R, Dietlein M, Staak JO, Borchmann P, Schomaecker K, Fischer T *et al*. Treatment of refractory Hodgkin's lymphoma patients with an iodine-131-labeled murine anti-CD30 monoclonal antibody. *J Clin Oncol.* 2005;23(21):4669-78.
13. Younes A, Pro B, Fayad L. Experience with bortezomib for the treatment of patients with relapsed classical Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2006;107(4):1731-2.

Avaliação: Editor e dois revisores externos
Conflito de interesse: não declarado

Recebido: 31/03/2007
Aceito: 30/11/2007

Referências Bibliográficas

1. Bonadonna G, Zucali R, Monfardini S, De Lena M, Uslenghi C. Combination chemotherapy of Hodgkin's disease with adriamycin, bleomycin, vinblastine, and imidazole carboxamide versus MOPP. *Cancer.* 1975;36(1):252-9.
2. Diehl V, Sieber M, Ruffer U, Lathan B, Hasenclever D, Pfreundschuh M *et al*. BEACOPP: an intensified chemotherapy regimen in advanced Hodgkin's disease. The German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 1997;8(2):143-8.
3. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A *et al*. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet.* 1993;341(8852):1051-4.
4. Czyz J, Szydlo R, Knopinska-Posluszny W, Hellmann A, Gozdzik J, Hansz J *et al*. Treatment for primary refractory Hodgkin's disease: a comparison of high-dose chemotherapy followed by ASCT with conventional therapy. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(12):1225-9.
5. Schmitz N, Pfister B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, *et al*. 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):2065-71.
6. Little R, Wittes RE, Longo DL, Wilson WH. Vinblastine for recurrent Hodgkin's disease following autologous bone marrow transplant. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):584-8.
7. Vose JM, Bierman PJ *et al*. Progressive disease after high-dose therapy and autologous transplantation for lymphoid malignancy: clinical course and patient follow-up. *Blood.* 1992;80(8):2142-8.
8. Bolwell BJ, Kalaucio M, Goormastic M, Dannley R, Andresen SW, Lichtin A *et al*. Progressive disease after ABMT for Hodgkin's disease. *Bone Marrow Transplant.* 1997;20(9):761-5.
9. Cooney JP, Stiff PJ, Toor AA, Parthasarathy M. BEAM allogeneic transplantation for patients with Hodgkin's disease who relapse after autologous transplantation is safe and effective. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003;9(3):177-82.
10. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC *et al*. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.* 1989;7(11):1630-6.
11. Freytes CO, Loberiza FR, Rizzo D, Bashey A, Bredeson CN, Cairo MS *et al*. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who experience relapse after autologous stem cell transplantation for lymphoma: a report of the International Bone Marrow Transplant Registry. *Blood.* 2004;104(12):3797-803.