TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMOPOYÉTICOS TANDEM EN PACIENTES CON LINFOMA HODGKIN RECAÍDO CON CRITERIOS DE MAL PRONÓSTICO O REFRACTARIO.
RECOMENDACIONES DE USO DE GELTAMO

Grupo de Trabajo de Linfoma Hodgkin (GELTAMO)

Abril 2012

Dra. Carmen Martínez
Servicio de Hematología
Hospital Clínic
Barcelona
cmarti@clinic.ub.es

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los pacientes afectos de linfoma de Hodgkin (LH) pueden ser tratados con éxito con quimioterapia, radioterapia o su combinación, alcanzando una supervivencia del 70% a los 10 años del diagnóstico. Para los pacientes refractarios o que recaen tras primera línea de tratamiento la quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de progenitores hemopoyéticos (TAPH) se considera el tratamiento de elección, tal y como lo demuestran dos estudios prospectivos aleatorizados así como varios estudios retrospectivos o en fase II. [1-4] Mediante este tratamiento, aproximadamente un 40-50% de los pacientes recaídos y un 25-30% de los que presentan enfermedad primariamente refractaria alcanzan remisiones prolongadas. [5-13] Se han descrito varios factores que afectan de forma adversa la posibilidad de cura con el TAPH: la quimiorefractariedad, la remisión completa de duración < 12 meses, los estadios III-IV de la enfermedad, la anemia (Hb < 105 g/L en mujeres y < 12 g/L en varones), la recaída en zona irradiada, la afectación extranodal y la presencia de síntomas B.[9-11, 14] Recientemente, se ha sumado a estos factores el hecho de presentar una prueba de imagen funcional (gammagrafía con Ga^{67} o PET) positiva antes del TAPH.[15]

Los pacientes que reúnen varios de estos factores de mal pronóstico presentan una probabilidad de supervivencia libre de enfermedad inferior al 30% en la mayoría de los estudios. Es por ello que cabe plantearse realizar otro tipo de aproximación terapéutica más intensiva. La realización de un trasplante alogénico en lugar de autólogo, los programas tandem de trasplante y el uso de nuevas drogas podrían ser opciones terapéuticas de interés en este grupo de pacientes.

Resultados del tandem TAPH1-TAPH2

En un estudio multicéntrico y prospectivo del GELA/SFGM los pacientes con LH fueron estratificados de acuerdo con la presencia de factores de riesgo (recaída en zona irradiada, recaída entre 3 y 12 meses y estadios III-IV) en pacientes de alto riesgo (n= 150) si presentaban dos o más factores (n= 73) o eran quimiorefractarios (n= 77) y de riesgo intermedio si sólo tenían uno de ellos (n= 95).[16] El plan de tratamiento establecía realizar un solo TAPH para aquellos de riesgo intermedio y dos TAPH tandem para los de alto riesgo. Del

grupo de alto riesgo, 131 recibieron un TAPH y 105 el segundo TAPH. El acondicionamiento consistió en BEAC o BEAM para el TAPH1 e irradiación corporal total 12Gy + ara-C 6 g/m^2 + melfalán 140 mg/m^2 (o busulfán 12 mg/kg + araC + melfalán, si ya habían recibido radioterapia). En un análisis "*intention to treat"* la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) fueron del 57% y del 46% a los 5 años, respectivamente, con una diferencia significativa entre los que se mostraron quimiosensibles y los quimiorefractarios (SLE 61% VS. 21%). El grupo de riesgo intermedio tuvo una SG y una SLE del 85% y 73% respectivamente, por lo que los autores concluyen que sólo aquellos pacientes con $\geq$ 2 factores de riesgo y enfermedad quimiosensible parecen beneficiarse de un tandem TAPH.

Resultados similares han sido reportados por otros autores.[17-20] En el estudio de Fung et al, 46 pacientes con refractariedad primaria (61%) o recaída (39%) con $\geq$1 factores pronóstico adverso (recaída temprana, síntomas B o enfermedad extranodal) son considerados para tratamiento con doble TAPH tandem.[17] De ellos, 41 pacientes recibieron los dos TAPH tras acondicionamiento con melfalán 150 mg/m^2 (TAPH1) y, ciclofosfamida 100 mg/kg + etopósido 60 mg/kg + BCNU 450 mg/m^2 o irradiación corporal total 12 Gy (TAPH2), con una mediana entre ambos de 64 días (25-105 días). La SG y la SLE fueron del 54% y 49% respectivamente. Todos los pacientes que progresaron rápidamente tras el TAPH1 también lo hicieron tras el TAPH2, lo que indica de nuevo que la quimiosensibilidad es un factor determinante del resultado del tandem TAPH.

Resultados del tandem TAPH-trasplante alogénico

La mayoría de las series que analizan los resultados del trasplante alogénico de intensidad reducida (aloTIR) en LH cuentan con una gran proporción de pacientes que han recibido previamente un TAPH; sin embargo, con poca frecuencia estos trasplantes se han realizado en el marco de un programa tandem TAPH-aloTIR y habitualmente los pacientes han recibido el aloTIR tras la progresión del linfoma post-TAPH.[21,22]

Una pequeña serie de 15 pacientes, 10 de ellos con LH, mostró que el procedimiento tandem TAPH-aloRIC es factible.[23] Recientemente, los mismos autores han analizado de forma retrospectiva 35 pacientes con LH que reciben

un tandem TAPH-aloRIC, de los cuales el 75% eran quimiorefractarios primarios y el 25% habían recaído tras primera línea de quimioterapia.[24] La mediana de tiempo entre el TAPH y el aloRIC fue de 2,5 meses (extremos 1,5-5,5). Los tratamientos de acondicionamiento consistieron en melfalán 200 ó BEAM para el TAPH y fludarabina-ciclofosfamida o fludarabina-melfalán para el aloRIC. El TAPH indujo respuesta en el 51% de los pacientes (respuestas completa + parcial). Tras el tandem, el 69% de los pacientes respondieron (22 respuestas completas y 2 parciales) y el 31% tuvieron persistencia de la enfermedad. Tras una mediana de seguimiento de 48 meses (6-127) el 62% de los pacientes está vivo y de ellos, el 82% en remisión completa. Trece pacientes fallecieron (8 por progresión de la enfermedad y 5 en remisión por toxicidad), ninguno de ellos en los primeros 100 días post-aloRIC. La SG y la SLE fueron de 76% y 42% a los 3 años, respectivamente. Los pacientes con LH quimiorefractario antes del tandem tuvieron una SLE significativamente inferior (21%) a aquellos con enfermedad quimiosensible (66%). Los autores concluyen que el aloRIC puede aportar un efecto injerto-contra-tumor que permita curar o cronificar el LH en pacientes de muy mal pronóstico.

Resultados del trasplante alogénico en primera línea

El uso de trasplante alogénico mieloablativo (aloMA) en LH se ha visto limitado históricamente por la elevada mortalidad asociada al procedimiento junto con la dificultad de demostrar un auténtico efecto injerto-contra-linfoma. La mayoría de los datos disponibles proceden de estudios de los años 90.[25] La tasa de mortalidad en pacientes con múltiples recaídas es del 48-61% y para aquellos tratados de forma más temprana, del 43%. La supervivencia libre de enfermedad reportada en series de registro es del 15-20%, siendo los resultados del aloMA claramente inferiores a los del TAPH en un estudio caso-control del EBMT. Todo ello hizo abandonar los programas de aloMA en primera línea o como tratamiento de rescate tras recaída post-TAPH a favor del aloTIR.[25]

PACIENTES CANDIDATOS A TPH TANDEM

Pueden considerarse candidatos a TPH tandem aquellos pacientes sin contraindicación para TPH y afectos de LH con:

- refractariedad al tratamiento de primera línea
- recaída tras quimioterapia de primera línea con 2 o más factores de riesgo:
    - recaída temprana: 3-12 meses
    - estadios Ann-Arbor III-IV
    - enfermedad extranodal
    - recaída en zona previamente irradiada
    - sensible al tratamiento de rescate pero con PET + pre-TAPH
- recaídos que aún no teniendo los factores de riesgo anteriores sean refractarios al tratamiento de de rescate

Se recomienda que el tratamiento de rescate en los pacientes primariamente refractarios o en recaída no supere 3 líneas de tratamiento en total.

PLAN DE TRATAMIENTO

Los pacientes con la indicación de TPH tandem reciben tratamiento de rescate de acuerdo con la política de cada centro con la finalidad de reducir masa tumoral (si es posible, alcanzar la RC, recomendando no superar un máximo de 3 líneas de tratamiento en total) y recolectar progenitores hemopoyéticos de sangre periférica (PHSP). Se recomienda una recolección de PHSP de $\geq 4 \times 10^6$ células CD34/kg ante la eventualidad de recibir un doble TAPH (no disponibilidad de donante o aún no conocida).

Los pacientes con donante disponible (familiar, no emparentado con identidad HLA $\geq$ 9/10 ó progenitores de sangre de cordón umbilical) y sin contraindicaciones para recibir un TPH alogénico serán tratados con un tandem TAPH-aloRIC y los que no dispongan de donante, con un tandem TAPH1-TAPH2.

Aquellos pacientes sin donante **y que respondan al TAPH1 (RC o RP)**, podrán recibir un **TAPH2** recomendándose el acondicionado con

ciclofosfamida-busulfán (CFM-BU) con la finalidad de buscar el máximo efecto antitumoral (no disponibilidad de efecto inmunoterápico injerto-contra-LH). El esquema inverso CFM-BU tiene el objetivo de intentar reducir la toxicidad del mismo según recientes reportes.[31, 32] No se recomienda una TAPH2 en los pacientes sin respuesta al TAPH1 ya que no existe evidencia de beneficio terapéutico en esta situación.

Los pacientes con **donante HLA compatible** (identidad $\geq$ 9/10) podrán recibir un aloTIR con acondicionamiento consistente en fludarabina-busulfán, en caso de estar en RC tras el TAPH1, o con fludarabina-busulfán-thiotepa, en caso de respuesta inferior a RC. Varios estudios muestran la eficacia de busulfán sin incremento de toxicidad en el contexto de aloTIR por neoplasias linfoides.[33-35] En caso de que los progenitores disponibles sean de **cordón umbilical** el acondicionamiento consistirá en el vigente en el centro para este tipo de fuente y con carácter no mieloablativo.

Se recomienda que el intervalo entre el primer trasplante y el segundo sea de 2-3 meses (no más de 5 meses). No se consideran candidatos al segundo trasplante a aquellos pacientes en franca progresión tras el primer TAPH por falta de beneficio terapéutico en esta situación.

ACONDICIONAMIENTOS

- *TAPH1-TAPH2*

Acondicionamiento del TAPH1: BEAM

- BCNU 300 mg/m^2 día -7
- Citarabina 200 mg/m^2 días -5 a -2
- Etopósido 200 mg/m^2 días -5 a -2
- Melfalán 140 mg/m^2 día -1

Acondicionamiento del TAPH2: CFM-BU

- Ciclofosfamida 60 mg/kg días -9 y -8
- Busulfán IV 3.2 mg/kg días -6 a -3

- *TAPH-aloRIC*

Acondicionamiento del TAPH1: BEAM

- BCNU 300 mg/m^2 día -7
- Citarabina 200 mg/m^2 días -5 a -2

- Etopósido 200 mg/m^2 días -5 a -2
- Melfalán 140 mg/m^2 día -1

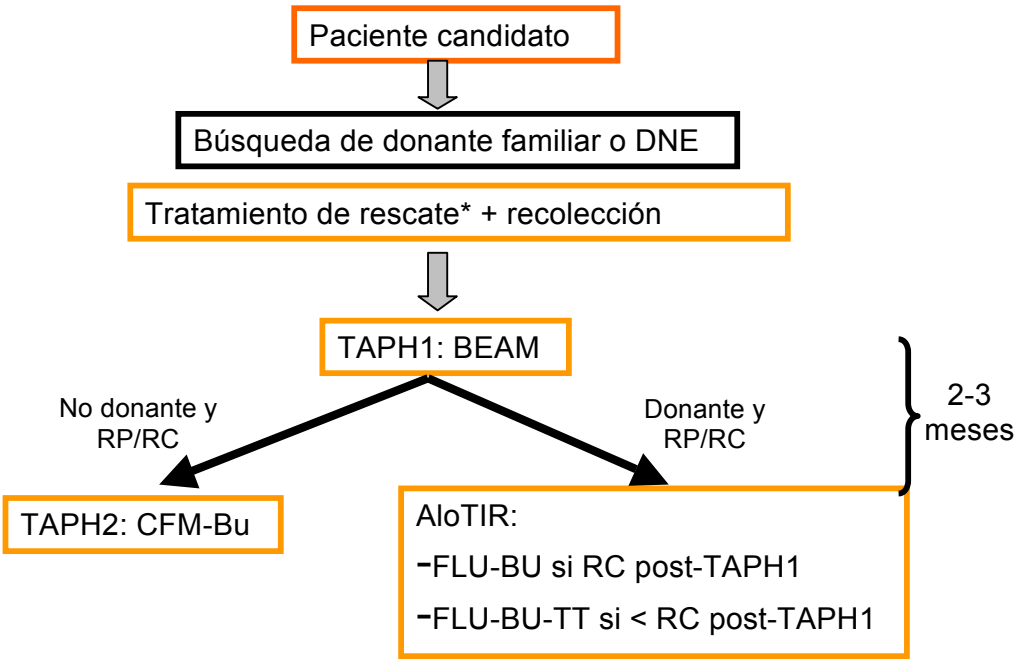
Acondicionamiento del aloTIR:

- **Si RC tras TAPH1: FLU-BU**
- Fludarabina 30 mg/m^2 días -7 a -3
- Busulfán 2.7 mg/kg IV días -6 a -4
- **Si < RC tras TAPH1: FLU-BU-TT**
- Fludarabina 30 mg/m^2 días -7 a -3
- Busulfán 2.7 mg/kg IV días -6 a -4
- Thiotepa 5 mg/kg día -7

Profilaxis de EICH

La habitual en el centro.

ESQUEMA DEL PLAN DE TRATAMIENTO



* Tratamiento según política del centro (no > 3 líneas)
** Mín 4 x 10^6 células CD34/kg en caso de TAPH1-TAPH2

BIBLIOGRAFIA

1. Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M, Dermirer T, Dini G, Einsele H, et al. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 439-449.
2. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, 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: 1051-1054.
3. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella M, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065-2071.
4. Reece DE, Connors JM, Spinelli J, et al. Intensive therapy with cyclophosphamide, carmustine, etoposide ± cisplatin, and autologous bone marrow transplantation for Hodgkin's disease in first relapse after combination chemotherapy. *Blood* 1994; 83: 1193-1199.
5. Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85: 1381-1390.
6. Yuen AR, Rosenberg SA, Hoppe RT, et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. *Blood* 1997; 89: 814-822.
7. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, Yuklea S, Taghipour G, Pearce R, et al. The place of high-dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease. A single-center eight-year study of 155 patients. *Blood* 1993; 81: 1137-1145.

8. Lazarus HM, Loberiza FR, Zhang MJ, Armitage JO, Ballen KK, Bashey A, et al. Autotransplantation for Hodgkin's disease in first relapse or second remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplantation Registry (ABMTR). *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 387-396.
9. Sureda A, Constans M, Irondo A, Arranz R, Caballero MD, Vidal MJ, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem-cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16: 625-633.
10. Crump M, Smith AM, Brandwein J, et al. High-dose etoposide and melphalan, and autologous bone marrow transplantation for patients with advanced Hodgkin's disease: importance of disease status at transplant. *J Clin Oncol* 1993; 11: 704-711.
11. Rapoport AP, Rowe JM, Kouides PA, et al. One hundred autotransplants for relapsed or refractory Hodgkin's disease and lymphoma: value of pretransplant disease status for predicting outcome. *J Clin Oncol* 1993; 11: 2351-2361.
12. Josting A, Katay I, Rueffer U, et al. Favorable outcome of patients relapsed or refractory Hodgkin's disease treated with high-dose chemotherapy and stem cell transplantation at the time of maximal response to conventional salvage therapy (Dexa-BEAM). *Ann Oncol* 1998; 9: 289-295.
13. Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, and Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood* 2000; 96: 1280-1286.
14. Brice P, Bouabdallah R, Moreau P, et al. Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin's disease: Analysis of 280 patients from the French registry—Societe Francaise de Greffe de Moelle. Bone Marrow Transplant 1997; 20:21-26
15. Moskowitz AJ, Yahalom J, Kewalramani T, et al. Pretransplantation functional imaging predicts outcome following autologous stem cell

transplantation for relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. Blood. 2010;116:4934-7.

16. Morschhauser F, Brice P, Ferme C, et al. Risk-Adapted Salvage Treatment With Single or Tandem Autologous Stem-Cell Transplantation for First Relapse/Refractory Hodgkin's Lymphoma: Results of the Prospective Multicenter H96 Trial by the GELA/SFGM Study Group. J Clin Oncol 2008; 36: 5980-5987
17. Fung HC, Stiff P, Schriber J, et al. Tandem autologous stem cell transplantation for patients with primary refractory or poor risk recurrent Hodgkin lymphoma. Biol of Blood Marrow Transplant 2007; 13:594-600.
18. Brice P, Divine M, Simon D, et al. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD) *Annals of Oncology 1999;* 10: 1485-1488. 1999.
19. Fitoussi O, Simon D, Brice P, et al. Tandem transplant of peripheral blood stem cells for patients with poor-prognosis Hodgkins's disease or non-Hodgkin's lymphoma. Bone Marrow Transplant 1999; 24: 747–755
20. Castagna L, Magagnoli M, Balzarotti M, et al. Tandem High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation in Refractory/Relapsed Hodgkin's Lymphoma: A Monocenter Prospective Study. J of Hematol 2007; 82:122–127
21. Robinson S, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. Haematologica 2008; 94:230-238.
22. Alvarez I, Sureda A, Caballero MD, et al. Nonmyeloablative Stem Cell Transplantation Is an Effective Therapy for Refractory or Relapsed Hodgkin Lymphoma: Results of a Spanish Prospective Cooperative Protocol. Biol Blood Marrow Transplant 2006; 12:172-183.
23. Carella A, Cavaliere M, Lerma E, et al. Autografting Followed by Nonmyeloablative Immunosuppressive Chemotherapy and Allogeneic Peripheral-Blood Hematopoietic Stem-Cell Transplantation as Treatment of Resistant Hodgkin's Disease and Non-Hodgkin's Lymphoma. J Clin Oncol 2000; 23:3918-3924.

24. Todisco E, Congiu A, Castagna L, et al. Tandem autologous/reduced intensity allograft for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma : early allotransplant after intensive cytoreduction may maximized graft vs lymphoma effect ? Haematologica 2010; 95(s2).
25. Peggs KS, Anderlini P, and Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. B J Haematol 2008; 143:468-480
26. Hoche D, Wutke K, Anger G. Vergleichende Untersuchung zur Wirksamkeit des DBVCy-Protokolls mit dem ABVD-Protokoll beim fortgeschrittenen Hodkgin- Lymphom. Arch Geschwulstforsch 1984;4:333–42.
27. Herold M, Anger G, Hoche D, Kastner R. Vorlaufige Ergebnisse einer zyklisch- alternierenden Chemotherapie (CVPP/DBVCy) bei fortgeschrittenem Morbus Hodgkin. Med Klin 1987;82:345–9.
28. Moskowitz AJ, Hamlin Jr PA, Gerecitano J, Horwitz SM, Matasar M, Meikle J, et al. Bendamustine is highly active in heavily pre-treated relapsed and refractory Hodgkin lymphoma and serves as a bridge to allogeneic stem cell transplant. Blood 2009;114(November):720 [ASH Annual Meeting Abstracts]
29. D'Elia GM, De angelis F, Breccia M, et al. Efficacy of bendamustine as salvage treatment in an heavily pre-treated Hodgkin lymphoma. Leuk Res 2010; 34:e300-1
30. Visani G, Maleaba L, Stefani PM, et al. A novel high dose chemotherapy strategy with bendamustine in adjunct to etoposide, aracytin and melphalan (BeEAM) followed by autollogous stem cell rescue in resistant/relapsed Hodgkin and no-Hodgkin lymphoma patients: a phase I-II study. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009;114: Abstract 4351.
31. McCune JS, Batchelder A, Deeg HJ, et al. Cyclophosphamide following targeted oral busulfan as conditioning for hematopoietic cell transplantation: pharmacokinetics, liver toxicity, and mortality. Biol Blood Marrow Transplant. 2007 Jul;13(7):853-62.
32. Rezvani AR, McCune JS, Batchelder A, et al. Low Toxicity and Mortality with Reversed-Order Conditioning (Cyclophosphamide Followed by

Targeted Intravenous Busulfan) in Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Preliminary Results of a Prospective Clinical Trial

33. Sachchithanantham S, McConkey H, Streetly M, et al. Increased early pulmonary dysfunction in non-myeloablative haematopoietic stem cell transplant recipients conditioned with fludarabine/melphalan/alemtuzumab but not those conditioned with fludarabine/busulphan/alemtuzumab. Bone Marrow Transplant 2001; abstract P675
34. Armand P, Kim HT, Ho VT, et al. Allogeneic transplantation with reduced-intensity conditioning for Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: importance of histology for outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2008; 14: 418-425
35. Sekhar J, Stockerl-Goldstein K, Cashen A, et al. Busulfan-based reduced intensity conditioning regimen for lymphoid malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2010, abstract Tandem Meetings