



Foto: Divulgação

**Danielle Padilha**

\* Médica hematologista da clínica NEOH – Núcleo Especializado em Hematologia e Oncologia, Grupo Oncologia D'Or – e responsável pela Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Memorial São José (Recife/PE)

**Contato:**

contatodaniel@yahoo.com.br



Foto: Divulgação

**Patrícia Markman**

\* Médica hematologista da clínica NEOH – Núcleo Especializado em Hematologia e Oncologia, Grupo Oncologia D'Or

**Contato:**

patdealbuquerque@yahoo.com.br



Foto: Divulgação

**Reijane Alves de Assis**

\* Médica hematologista da clínica NEOH – Núcleo Especializado em Hematologia e Oncologia, Grupo Oncologia D'Or e da Unidade de Transplante de Medula Óssea do Hospital Memorial São José (Recife/PE)

**Contato:**

reijaneassis@gmail.com

## Linfomas de Hodgkin recidivados e refratários – abordagem diante das novas perspectivas terapêuticas

OS LINFOMAS DE HODGKIN (LH) REPRESENTAM CERCA DE 12% DOS LINFOMAS, COM UMA EXPECTATIVA DE 9.050 CASOS NOVOS/ANO NOS Estados Unidos. Possuem incidência bimodal, afetando adultos jovens, e um segundo pico acima de 53 anos, sem predileção por sexo. Sua patogênese se mantém indefinida, porém alguns fatores de risco são apontados como possíveis causas, entre eles a exposição a infecções virais, particularmente pelos vírus Epstein-Barr (EBV) e HIV, além de fatores familiares e imunossupressão.

O LH tem características biológicas únicas, apresentando na sua forma clássica menos de 1% de células tumorais, e em todos os demais subtipos um rico microambiente composto por células inflamatórias, constituídas por linfócitos B e T policlonais, um variável número de eosinófilos, células mastocitárias, histiócitos, neutrófilos, plasmócitos, entre outras, dando ao tumor uma aparência reacional. Virtualmente todas as células tumorais do LH expressam o CD30 e, portanto, este seria o alvo ideal para o tratamento. O advento do anticorpo anti-CD30 melhorou consideravelmente as taxas de resposta, porém não se conseguiu eficácia de 100%, fazendo com que permanesse a busca por novos alvos terapêuticos, particularmente os que exploram o potencial imune do microambiente. O que se tem encontrado é bastante animador, conseguindo-se respostas promissoras em pacientes refratários e recidivados.

A maioria dos pacientes portadores de LH obtém cura com a terapia de primeira linha (em torno de 85% a 90% nos casos de doença em estágio precoce e 70% a 80% com doença avançada). A terapia de segunda linha de resgate com quimioterapia em altas doses (esquemas de salvamento como ICE, DHAP, GND, entre outros), seguida de transplante de células-tronco autólogo (TCTA), é recomendada para pacientes em recidiva do linfoma que apresentem quimiossensibilidade e tenham um bom

estado geral, idade abaixo de 75 anos (mais do que a própria idade cronológica, prevalece uma adequada avaliação de bom status performance). Com o TCTA, as taxas de sucesso variam de 50% a 55% nos pacientes com doença quimiossensível. Infelizmente, nem todos os pacientes têm condição de ser submetidos a QT de alta intensidade e TCTA e muitos apresentam recidiva após o TCTA, exigindo novos tratamentos.

Entre 1990 e 2010, através de novas estratégias baseadas no uso do PET-CT, conseguiu-se uma redução dos ciclos de quimioterapia (QT), da dose e do tamanho do campo da radioterapia e uma maior sobrevida livre de progressão (SLP). Além disso, a associação de tratamento com novos agentes, como os anticorpos monoclonais, por exemplo, tem aberto horizontes para os pacientes até então refratários à quimioterapia convencional.

Nos casos submetidos ao TCTA, a taxa de cura pode variar de 25% a 75%, a depender de alguns fatores prognósticos, como:

- 1) Resposta completa ou parcial após terapia de salvamento (TS), avaliado por PET-CT. Quando o PET-CT é negativo, a sobrevida global (SG) em dez anos é de até 75%. Em contrapartida, um PET-CT positivo apresentou, ao longo de dez anos, menos de 30% de cura.
- 2) Outro fator que impacta na taxa de resposta é o tipo de recidiva, se nodal ou não, com taxas de cura de 80% a 90% nos primeiros casos, contra 55% a 65% para pacientes com recidiva extranodal.

Os casos refratários/recaídos têm um resultado relativamente pobre, e aproximadamente 50% apresentarão nova recorrência e, eventualmente, morte.

Os pacientes com refratariedade primária são considerados bastante desfavoráveis. No estudo do grupo Memorial Sloan Kettering Cancer Center,

avaliando-se 192 pacientes refratários primários, a média de sobrevida livre de eventos (SLE) em cinco anos foi de 54%. Um modelo de estratificação de risco foi elaborado pontuando-se cada um dos seguintes aspectos (1 ponto para cada um dos itens): a) estágio IV de Ann Arbor antes da terapia de resgate (TR); b) PET positivo depois da TR. A taxa de SLE variou de 84% para risco zero, 54% para risco 1% e 28% quando ambos os fatores estavam presentes. Estádio avançado (Ann Arbor-IV), doença refratária primária e resposta inadequada à quimioterapia de resgate são fatores de risco independentes para sobrevida livre de progressão (SLP).

A preocupação com as complicações a longo prazo é altamente justificada em pacientes com LH, tendo em vista a elevada taxa de sobrevida, e o tratamento convencional com quimioterapia e radioterapia está implicado e é associado a efeitos colaterais importantes, como segunda malignidade e doenças cardiovasculares.

Pelo exposto, ressalta-se a importância das novas terapias. O melhor entendimento dos mecanismos patogênicos envolvidos no surgimento e desenvolvimento dos LH levou ao desenvolvimento e à aprovação de novos agentes terapêuticos, o que tem trazido entusiasmo e esperança aos casos até então considerados de prognóstico extremamente desfavorável.

A introdução do anti-CD30 (Brentuximab Vedotin) nos casos recaídos pós-TCTA, em estudos fase II, mostrou resposta global (ORR) de até 75% dos casos, com resposta completa (RC) em 34% e uma duração de resposta, nos casos em RC, de cerca de 20 meses.

Considerando que a remissão pré-TCTA é um importante fator preditivo de evolução, a introdução do Brentuximab Vedotin (BV), usado tanto na recidiva pós-TCTA de pacientes adultos como na consolidação ou manutenção pós-TCTA no subgrupo de pacientes de alto risco, tem melhorado a sobrevida desses pacientes. A adição de BV à terapia de resgate aumenta a RC em 20%.

O estudo AETHERA mostra que o uso de BV como consolidação pós-TCTA pode prevenir a progressão da doença nos pacientes de alto risco.

Os fatores de risco associados a uma menor SLP pós-TCTA foram:

- recidiva < 12 meses ou refratariedade à terapia de primeira linha;

- não atingir a remissão completa na mais recente QT de resgate;
- doença extranodal na recidiva pré-TCTA;
- sintomas B na recidiva pré-TCTA;
- duas ou mais QT de resgate pré-TCTA.

Os pacientes com pelo menos dois fatores de risco se beneficiam da consolidação com BV na dose padrão de 1,8 mg/kg a cada três semanas, iniciando 30 a 45 dias pós-TCTA, por 16 ciclos. A média de ciclos realizados foi de 9 a 10, devido à neuropatia periférica, o principal e mais comum evento adverso do BV.

Atualmente, os estudos focam no desenvolvimento de agentes atuantes nas diversas vias e pontos de sinalização imune, culminando no aumento da atividade citotóxica mediado pelos linfócitos T e cursando com a lise das células tumorais, utilizando-se o próprio sistema imune do hospedeiro para combater de forma eficaz o câncer. Essa abordagem imunoterapêutica tem mostrado resultados animadores, explorando-se os receptores antagonistas da resposta imune (*immune checkpoint inhibition*).

Um desses *immune checkpoint inhibition* é a proteína de morte celular programada 1 (*programmed cell death 1* – PD1), que é um receptor inibitório expresso nas células T ativadas, regulando a fase efetora da resposta imune. A ligação do receptor PD-1 aos seus ligantes PD-L1 e PD-L2, expressos em células apresentadoras de antígenos nas células tumorais, ou ainda das células do microambiente tumoral, resulta na inibição da proliferação de células T e secreção de citocina, contribuindo para o microambiente imunossupressor do LH. O uso dos anticorpos anti-PD-1 potencializa as respostas das células T, incluindo respostas antitumorais através do bloqueio da ligação do PD-1 aos seus ligantes (PD-L1 e PD-L2), resultando numa diminuição do crescimento tumoral.

Estudos pré-clínicos mostraram que as células de Reed-Sternberg exploram a via do PD-1 para escapar da detecção do sistema imune. Na forma clássica de LH, alterações no cromossomo 9p24.1 aumentam a expressão dos ligantes PD-L1 e PD2, e promovem essa indução através da via de sinalização e transdução do Janus kinase (JAK) e da via das STATs. Dessa forma, hipoteticamente o nivolumabe e o pembrolizumabe, drogas anti-PD-1, podem inibir o mecanismo de escape tumoral nesse grupo de pacientes.

**“A introdução do anti-CD30 (Brentuximab Vedotin) nos casos recaídos pós-TCTA, em estudos fase II, mostrou resposta global (ORR) de até 75% dos casos, com resposta completa (RC) em 34% e uma duração de resposta, nos casos em RC, de cerca de 20 meses”**

O primeiro inibidor testado em LH foi o ipilimumabe, um anticorpo monoclonal cujo alvo é o “*cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4*” (CTLA-4), um membro da superfamília de imunoglobulinas/CD28, que tem um importante papel nas vias de controle imune, pois inibe a função regulatória dos linfócitos T, diminuindo a resposta antitumoral. Seu uso em linfomas apresentou resultados satisfatórios, porém com desenvolvimento de diversos fenômenos autoimunes. Os estudos seguem avaliando seu uso combinado a outras medicações como os anti-PD-1.

Os anti-PD-1, nivolumabe e pembrolizumabe, são drogas eficazes em pacientes com LH recaídos/refratários (R/R), capazes de atingir resposta completa numa minoria, porém com a capacidade de manter a doença estável por períodos razoáveis de tempo. Tanto o nivolumabe quanto o pembrolizumabe vêm duplicando a sobrevida global de pacientes que falham após o TCTA e, em alguns estudos, falham mesmo após o uso de BV. Os resultados são similares e o tratamento se estende por até dois anos se doença estável e/ou o paciente continuar tendo benefício.

O nivolumabe é usado na dose de 3 mg/kg, a cada duas semanas, por até dois anos. Ansell et al utilizaram a medicação em 23 pacientes que tinham uma média de cinco regimes prévios de tratamento, alguns sem uso prévio de BV. A taxa de resposta objetiva foi de 87%, mas apenas cinco pacientes com RC (17%) por critérios de PET. Surpreendentemente, 13 pacientes em RC ou RP não continuaram a receber mais tratamento e a SLP em 24 semanas foi de 86%. Os eventos adversos estiveram presentes em até 78% dos pacientes, porém apenas 22% com toxicidade grau 3 ou 4. Baseado nos resultados animadores de vários estudos, nos quais mesmo em pacientes com LH R/R que haviam feito uso prévio de BV, e com base nos resultados de estudo fase II, com taxas de resposta de 66% e SLP em seis meses de 77%, o FDA aprovou, em maio/2016, o uso de monoterapia com nivolumabe em pacientes com LH R/R.

Estudos com o pembrolizumabe, nos quais os pacientes foram considerados elegíveis, nos casos que apresentaram falha após BV utilizou-se a dose de 10 mg/Kg a cada duas semanas. Dos 31 pacientes arrolados no estudo, 16% apresentaram RC e 48% RP. Dos respondedores, 70% usaram mais de 24 meses, com seguimento médio de 17 meses. Estudos fase 2 apresentados na ASCO e na EHA em 2016 demonstraram o uso do pembrolizumabe em 60 pacientes, dos quais 30 eram pacientes com falha após TCTA e uso BV, e 30 eram pacientes inelegíveis ao transplante e que progrediram com BV. As taxas de resposta completa e parcial foram de 27% e 53%, respectivamente. A maioria dos casos mantém-se respondendo e continua com uso da medicação.

Os efeitos colaterais mais comuns envolvem alterações decorrentes de autoimunidade. Em pele, há ocorrência de vitiligo, rash e prurido; endocrinopatias, acometendo tireoide, adrenal e glândula pituitária; hepatite; colite e pneumonite. Cuidado adicional deve ser tomado nos casos de pacientes que já tenham apresentado algum tipo de pneumonite em decorrência de tratamentos prévios com bleomicina ou radioterapia.

Um entendimento mais detalhado do modo de ação das vias de bloqueio do PD-1 é necessário para que os receptores antagonistas da resposta imune sejam aplicados adequadamente em monoterapia, mais particularmente em terapias combinadas.

Outra possibilidade terapêutica nos casos R/R é a realização de TCT-alogênico, entretanto no passado a sobrevida global era muito baixa, com altas taxas de mortalidade relacionada ao transplante (TRM), fazendo com que o número de pacientes encaminhados ao TCT-alogênico fosse pequeno, ainda que comprovadamente existissem boas evidências do efeito enxerto versus linfoma. O advento do uso de condicionamento com quimioterapia de intensidade reduzida (RIC), e posteriormente transplante haploidêntico, com melhoria nas taxas de SLP e SG, tem aumentado o número dessas indicações. Todavia, ainda se discutem as vantagens em relação aos novos tratamentos, como o BV e os novos receptores antagonistas da resposta imune (*immune checkpoint inhibition*). Mais estudos comparativos serão necessários para responder a essa dúvida. Diante de doença quimiorrefratária, TCT-alogênico com RIC vem sendo substituído por essas novas drogas.

Outras drogas em teste nos portadores de LH R/R são as terapias epigenéticas, utilizando os inibidores das histonas deacetilases – HDAC (panobinostat e vorinostat), que interferem com a diferenciação, ciclo celular e apoptose das células neoplásicas, porém as respostas em relação aos anti-PD1 e BV foram inferiores. A monoterapia com panobinostat na dose oral de 40 mg, três vezes por semana, usada em 129 pacientes, mostrou redução do volume tumoral em 74% dos casos, SG de 27% e um tempo de SLP de seis meses. O uso combinado de panobinostat com everolimus (um inibidor do mTOR) mostrou taxa de resposta global (RG) de 43%. Estudo fase II, com everolimus em monoterapia, teve RG de 47%.

A lenalidomida, uma terapia imunomoduladora, também demonstrou efetividade em casos R/R. Entretanto, os HDAC, os inibidores do mTOR e a lenalidomida foram inferiores aos resultados com BV e anti-PD1.

Diante dessas inúmeras novas e promissoras possibilidades terapêuticas, combinações precisam ser avaliadas na busca de taxas de resposta cada vez mais expressivas, permitindo uma melhor sobrevida aos portadores de linfoma de Hodgkin. ❄️

## Referências bibliográficas:

1. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.* 2016, Jun; 91(4):434-42. doi: 10.1002/ajh.24272.
2. I. Glimelius and A. Diepstra. Novel treatment concepts in Hodgkin lymphoma. *J Intern Med.* 2016 Dec 19. doi: 10.1111/joim.12582. [Epub ahead of print].
3. Connie Lee Batlevi, Eri Matsuki, Renier J. Brentjens and Anas Younes. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 Jan; 13(1): 25–40. doi:10.1038/nrclinonc.2015.187.
4. Adams HJ, Kwee TC. Prognostic value of pretransplant FDG-PET in refractory/relapsed Hodgkin lymphoma treated with autologous stem cell transplantation: systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Apr;95(5):695-706. doi: 10.1007/s00277-016-2619-9.
5. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, et al (AETHERA Study Group). Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1853-62. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60165-9. Epub 2015 Mar 19.
6. Younes A, Santoro A, Shipp M et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2016, Sep; 17(9): 1283 – 1294. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30167-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30167-X).
7. Ansell SM, Hurvitz SA, Koenig PA, et al. Phase I study of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with relapsed and refractory B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Clin Cancer Res.* 2009 Oct;15(20):6446-53. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1339. Epub 2009 Oct 6.
8. Ansell SM, Lesokhin AM, Borrello I, et al. PD-1 Blockade With Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's. *N Engl J Med.* 2014, Dec; 372 (4), 311-319. DOI: 10.1056/NEJMoa1411087.
9. Maly J and Alinari L. Pembrolizumab in Classical Hodgkin's Lymphoma. *Eur J Haematol.* 2016, May; 97 (3), 219-227. DOI: 10.1111/ejh.12770
10. Grover NS and Park SI. Novel Targeted Agents in Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma Therapy. *Pharmaceuticals* 2015, 8, 607-636; doi:10.3390/ph8030607.
11. Batlevi CL, Matsuki E, Brentjens RJ and Younes A. Novel immunotherapies in lymphoid malignancies. *Nat Rev Clin Oncol.* 2016 January; 13(1): 25–40. doi:10.1038/nrclinonc.2015.187.



4<sup>o</sup> Congresso Brasileiro  
**Todos Juntos Contra o Câncer**  
26 a 28 de Setembro | São Paulo - SP

[www.todosjuntoscontraocancer.com.br](http://www.todosjuntoscontraocancer.com.br) **MOVIMENTO JCC**