

TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) EM LINFOMAS NÃO-HODGKIN

AUTORES:

Renata Baldissera: Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília-SP

Abrahão E. Haallack Neto: Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, MG

Renato Castro: CEMO/INCA Instituto Nacional do Cancer, Rio de Janeiro, RJ

Rafael Baldissera Cardoso: Universidade de Marília (UNIMAR), Marília-SP

Carmino Antonio de Souza: Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas-SP

- TCTH em Linfoma Difuso de Grandes células B (LDGC):

-Terapia de alta dose e transplante autólogo como parte da primeira linha em LDGC:

A adição de rituximabe ao protocolo quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona) significativamente melhorou os resultados para pacientes com LDGC-B, o mais frequente subtipo dos Linfomas não-Hodgkin (LNH) ¹. Apesar de incontestável avanço nos resultados do tratamento dos LDGC-B, ainda existe um subgrupo de pacientes jovens com pior prognóstico ^{2,3}, identificados pelo índice prognóstico internacional (IPI), o qual permanece o principal preditor de resposta, na era rituximabe. Neste subgrupo de pacientes de alto-risco, as taxas de sobrevida permanecem em torno de 50%.

Na era pré-rituximabe, em pacientes jovens com linfomas B agressivos, uma série de estudos randomizados compararam quimioterapia convencional (QT) com terapia de alta dose (TAD) e resgate com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo. A tabela 1 mostra estes estudos, os quais diferiam nos critérios de inclusão, na sequência quimioterápica e no momento de incorporação do transplante autólogo durante a primeira linha ^{4,5}.

Tabela 1. Ensaios clínicos com transplante autólogo em LNH agressivos

Ensaios	Terapia de indução	Tratamento favorecido		
		TCTH-auto	QT convencional	S/ diferença
Análise retrospectiva				
Haoum (2000)	completa	SLD,SG*		
Santini (1998)	completa	SLD,SLP*		
Análise prospectiva				
Reyes (1997)	abreviada		SLE, SG	
Kluin-Nelemans (2001)	abreviada			SLE, SG
Kaiser (2002)	abreviada			SLE, SG
Martelli (2003)	abreviada			SLE, SG
Gisselbrecht (2002)	abreviada		SLE	SG
Milpied (2004)	abreviada	SLE, SG		
Olivieri (2005)	abreviada			SG,SLE
Baldissera (2006)	abreviada		SLD	SLE, SG

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

Metanálises destes estudos da era pré-rituximabe, publicadas em 2012, não mostraram benefício da incorporação TCTH autólogo em pacientes com linfoma agressivo e de alto risco ao IPI^{6,7}. Contrariamente, os resultados demonstraram que os pacientes de baixo risco, beneficiam-se de QT convencional. Encontra-se em fase de protocolo, revisão sistemática com metanálise, do grupo Cochrane, comparando TCTH auto e imunoquimioterapia.

Estudos randomizados da era rituximabe comparando R-CHOP intensificado com ou sem BEAM/TCTH autólogo, em pacientes portadores de linfoma de IPI de alto risco, não demonstraram benefício da incorporação precoce (consolidação) de TCTH autólogo. Não houve diferença nas taxas de SG entre os braços terapêuticos⁸⁻¹⁰. A interpretação dos resultados destes estudos é difícil, devido aos diferentes protocolos de tratamento empregados e em dois deles, apenas os pacientes com resposta global (RG), serem randomizados.

Recentemente, Stiff e cols¹¹, publicaram os resultados de um estudo de 8 anos de seguimento incluindo pacientes de risco intermediário e alto-risco ao IPI. Os pacientes que apresentavam resposta após 5 ciclos de QT eram randomizados para receber 3 ciclos adicionais de de QT ou transplante autólogo. Não houve diferença nas taxas de SG e SLP, em 5 anos, entre os dois grupos terapêuticos. Quando as análises foram feitas apenas para os pacientes de alto risco (35%), sobrevida foi significativamente encurtada no grupo controle (QT). Estes achados, talvez indiquem que para pacientes de alto risco, a intensificação precoce possa ser benéfica. A seleção destes pacientes de alto risco, nos próximos estudos, deverá incluir outras características biológicas de mau prognóstico além do IPI, as quais identificariam pacientes de alto risco de não- resposta (15%) e àqueles de alto risco para recaída (25%). Esta seleção poderá incluir a origem celular do tumor (ABC x CGB)¹², linfomas Double-Hit¹³ e

pacientes com PET + ¹⁴. Ainda assim em face da complexidade e heterogeneidade da doença, mesmo nestes pacientes, a intensificação precoce permanece controversa.

- LDGC B e TCTH autólogo como salvamento -

Recidivas de LNH agressivos, após terapia inicial, têm prognóstico reservado e quimioterapia adicional raramente induz segunda remissão de longa duração. Regimes de salvamento com QT convencional, conferem taxas de RC de 10 a 35%, e taxas de sobrevida, em dois anos, inferiores a 25% ¹⁵. Baseado no estudo PARMA (*PARMA TRIAL*)¹⁶, TCTH autólogo é o tratamento de escolha para pacientes com recidiva quimiossensível. Neste estudo randomizado, protocolo DHAP seguido BEAC/TCTH autólogo, foi superior a terapia de resgate com DHAP. As taxas de SG foram de 53% e 32% ($p=0.038$); e a SLE foi de 46% e 12% ($p=0.001$), em 5 anos, respectivamente. A SLE, em 8 anos, foi 36% para o braço do transplante e 11% para resgate com DHAP. Tempo para recidiva e IPI no momento do transplante, significativamente influenciam os resultados ^{17,18}.

Não existem estudos prospectivos randomizados neste grupo de pacientes na era rituximabe. Dados sugerem que pacientes recaindo após imunoquimioterapia (QT+rituximabe) tem piores resultados no resgate com transplante autólogo comparados a pacientes recaindo após QT convencional, sem rituximabe ¹⁹. Do mesmo modo, o estudo CORAL, publicado recentemente, mostrou que os resultados do transplante autólogo em pacientes recaindo após imunoquimioterapia, são pobres, após R-ICE ou R-DHAP ²⁰. Neste estudo, os pacientes com LDGC-B agressivo recidivado ou refratário, recebiam 3 ciclos de R-DHAP or R-ICE seguido por TCTH autólogo e novamente randomizados para manutenção com rituximabe por 1 ano ou observação. As taxas de resposta e de SLE foram similares para os dois braços terapêuticos (SLE de 35%, em 3 anos, após R-DHAP e 26% após R-ICE; $p=0.6$). Em pacientes com recidiva precoce após terapia de primeira linha, incluindo rituximabe, a taxa de SLE foi extremamente baixa (21%-2 anos). Análise final deste estudo ²¹, confirmou os achados anteriores e mostrou não haver benefício da manutenção com rituximabe; além de R-DHAP ser superior ao R-ICE no subtipo biológico GCB.

- TCTH alogênico em LDGC-B -

Pacientes com LDGC-B que falham à múltiplas quimioterapias ou ao transplante autólogo tem mediana de SG de aproximadamente 10 meses na era rituximabe ²². Estes pacientes poderiam ser candidatos a transplante alogênico.

Em pacientes com LDGC-B os dados de resultados do transplante alogênico, são provenientes de estudos de série de casos, retrospectivos, e análises de registro ^{23,24}. Estes estudos, incluíram pacientes com doença muito avançada, com várias linhas terapêuticas prévias, além agrupar histologias diversas, dificultando a interpretação e conclusão dos achados.

Estudos preliminares com condicionamento mieloblatoivo para linfomas refratários e recidivados, promoveram menores taxas de recidiva do que com transplante autólogo, porém com taxas de mortalidade inaceitavelmente altas. Com o advento de protocolos de condicionamento não mieloablatoivos, de intensidade reduzida,

promoveria-se o controle imunológico do tumor, com aumento nas taxas de sobrevida e redução da MRT ²⁵.

A **Figura 2** mostra o aumento da utilização de condicionamento não mieloablativo portadores de LDGC, registrados no EBMT (*European Bone Marrow Transplantation*) entre 2001 e 2010.

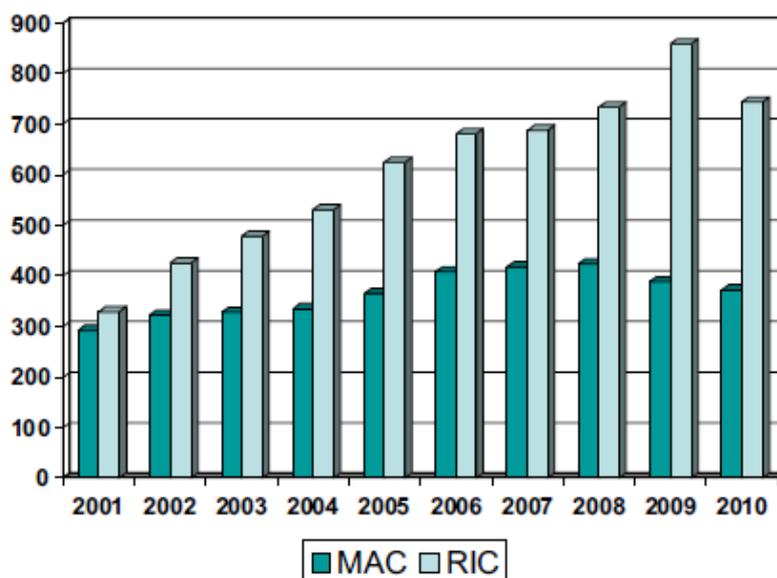


Figura 2. Número de transplantes alogênicos em linfomas de acordo com o tipo de condicionamento- EBMT 2001-2010.

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 de possível EVL ²⁶. Glass e cols ²⁷ descreveram a necessidade da integridade de células T precocemente após o transplante.

Estudo do CIBMTR ²⁸ comparou os resultados de transplante autólogo (n=5837) ou transplante alogênico relacionado com condicionamento mieloablativo (n=579) em LDGC-B. Os pacientes recebendo transplante alogênico tinham estádios de doença mais avançados, maior envolvimento de medula óssea e maior número de linhas terapêuticas prévias e doença resistente. Em 5 anos, o transplante alogênico apresentou maior risco de MRT (45 x 18%) e menor progressão ou recidiva (33% x 40%) comparado ao transplante autólogo. As taxas de SLP e SG com alogênico comparado com autólogo foram 22% vs 43% e 22% vs 49%, respectivamente.

Recente estudo do *EBMT Lymphoma Working Party* ²⁹ mostrou MRT de 28% e SG de 54% em 3 anos, entre 101 pacientes com recidiva após autólogo. A MRT foi maior em pacientes acima de 45 anos (p=0.02), àqueles recidiva < 12 meses após TCTH autólogo (p=0.01) e em pacientes recebendo enxerto de medula óssea (p=0.03). Neste estudo não houve diferença nas taxas de SG e SLP em relação a tipo de condicionamento (MA ou NMA) e tipo de doador. Este estudo também demonstrou a

importância do controle do tumor previamente ao transplante. A taxa de SLP, em 2 anos, foi inferior a 12%. Estes achados indicam que os melhores candidatos para TCTH alogênico seriam aqueles pacientes com remissões mais duradouras após TCTH autólogo e com doença ainda sensível à QT.

RECOMENDAÇÕES LDGC-B

- 1. Transplante Autólogo não pode ser recomendado como consolidação de remissão para todos os pacientes com Linfoma Difuso de Grandes Células-B (1A).**
 - a. Recomendação baseada em estudos da era rituximabe.
 - b. Resultados de estudos de fase III, incorporando rituximabe, não demonstraram benefício do transplante autólogo como parte da 1ª linha.
 - c. Pacientes selecionados, de alto risco não apenas ao IPI, mas incorporando na análise de risco outras características biológicas adversas como subtipo ABC, linfomas Double-hit, poderiam se beneficiar de terapia intensificada (C3)

- 2. Transplante autólogo é recomendado como terapia de escolha para recidiva quimiossensível (1A); independente do momento da recidiva**
 - a. Regime prétransplante: R-DHAP = R-ICE **(1B)**
 - i. R-DHAP melhor que R-ICE no subtipo GCB **(2C)**
 - b. Não há benefício de manutenção com rituximabe pós-transplante **(1B)**
 - c. Uso prévio de rituximabe é fator adverso para SLE em pacientes com recidiva < 1 ano **(1B)**
 - d. Não há limite de idade para a realização do transplante autólogo. Deve-se observar comorbidades e condições clínicas **(2B)**
 - e. Preferencialmente, deve ser utilizado células-tronco hematopoéticas periféricas **(1A)**

- 3. Transplante alogênico em LDGC-B:**
 - a. Pode ser oferecido a pacientes com doença avançada, e/ou recidiva pós-autólogo, em pacientes jovens e com condicionamento mieloablativo, incluindo ICT e vepeside **(3C)**

- b. Procedimentos com condicionamento de intensidade reduzida, deve ser reservado para pacientes com doença mínima pré-transplante **(2C)**
- c. Não recomenda-se depleção de células-T **(3C)**

-TCTH em Linfoma Folicular –

Houve grande avanço no tratamento do LF, principalmente nos estádios mais avançados de doença, através da constatação do aumento das taxas de sobrevivência de 47% para 60% nas últimas décadas³⁰. Quando o tratamento é indicado, o novo “gold standard” consiste de imunoquimioterapia seguido por manutenção com rituximabe, demonstrado no *PRIMA trial* por Salles e cols³¹. Neste estudo, a taxa de SLP em 3 anos, foi de 75% para o grupo de manutenção com rituximabe e 57.6% no grupo de observação (p< 0.0001). Revisão sistemática e metanálise de estudos randomizados, publicada recentemente, confirma a superioridade de manutenção com rituximabe, mesmo em pacientes previamente tratados³².

- TCTH autólogo em primeira remissão –

A indicação de intensificação precoce em pacientes com LF em *primeira remissão*, foi questão de debate na era pré-rituximabe. Três estudos prospectivos randomizados^{33,35} compararam TCTH autólogo e QT convencional. Nestes estudos, com condicionamento baseado em irradiação corporal total (ICT), não houve aumento nas taxas de SG após TCTH autólogo, apesar de relato de vantagem na taxa de SLP, em dois destes estudos^{33,34}. A ausência de vantagem na taxa de SG, foi atribuída à significativa mortalidade decorrente de toxicidade e do desenvolvimento de malignidades secundárias no braço terapêutico intensificado, como descrito no *GOELAMS Trial* (FL 2000)³³ e confirmado em análise final deste estudo, após 9 anos de seguimento³⁶.

Na era rituximabe, somente um estudo randomizado comparando TCTH autólogo e quimioterapia convencional como primeira linha terapêutica foi publicado³⁷. Neste estudo do grupo cooperativo GITMO/IIL, 6 ciclos de CHOP seguido por 6 infusões de rituximabe foi comparado TAD sequencial+rituximabe e transplante autólogo, em 124 pacientes portadores de LF de alto risco. Não houve diferença na SG, explicada em parte pela baixa e semelhante mortalidade em 4 anos, nos dois braços terapêuticos, além de pacientes (28/40) tratados com CHOP e rituximabe que receberam salvamento com terapia intensificada, terem sido analisados conjuntamente. Como relatado anteriormente, este estudo também encontrou aumento nos casos de leucemia aguda/SMD no braço terapêutico intensificado, apesar de ICT não ter sido utilizada no condicionamento. Metanálise publicada por Shaaf e cols³⁸ confirmou a ausência de benefício nas taxas de SG, quando se comparou transplante autólogo à QT convencional com rituximabe em pacientes previamente não tratados, como terapia de primeira linha em LF.

-TCTH autólogo na recidiva no LF-

Antes do advento da utilização de rituximabe, a mediana de SLD, em uma segunda remissão de LF, era de 13 meses. Sobrevida favorável estava associada à idade inferior a 60 anos, RC inicial, e duração de resposta à terapia de remissão, maior que um ano. Na era pré-rituximabe, somente um estudo randomizado (*CUP Trial*) demonstrou resultados superiores para o TCTH autólogo comparado com salvamento convencional em LF. Estudo criticado pelo baixo recrutamento e outras limitações.

Assim como na terapia convencional atual para LF, a adição de rituximabe no TCTH autólogo promoveu benefício nos resultados³⁹. Rituximabe deve ser incluído na estratégia de salvamento, principalmente como manutenção pós-transplante, mesmo quando utilizado previamente. Metanálise do grupo Cochrane³⁸, já citada anteriormente, confirma o TCTH autólogo como terapia de escolha para pacientes com LF em segunda remissão, com ou sem rituximabe na indução. Diferentemente do que descrito por outros estudos, não houve aumento na incidência de malignidades secundárias, neste seguimento de pacientes com LF, com a terapia intensificada.

-TCTH alogênico em LF –

O TCTH alogênico após condicionamento mieloablativo para pacientes com LF recorrente, tem por objetivo de promover um efeito EVL, bem como evitar a contaminação por células do tumor associada a abordagem com transplante autólogo. Dados de estudos retrospectivos⁴⁰, indicam significante menor risco de recidiva, quando comparado com transplante autólogo, mas o benefício é suprimido pelas altas taxas de mortalidade relacionada ao procedimento com condicionamento mieloablativo. Estudo do CIBMTR⁴¹, demonstra que desde 2000, TCTH alogênico com condicionamento NMA tem sido mais comum. O transplante alogênico pode ser uma opção atrativa em LF, decorrente de estudos relatando taxas satisfatórias de SLE e SG com toxicidade limitada, com regimes de condicionamento não-mieloablativos e doença quimiossensível. Khouri e cols⁴² relataram SLD de 85% em 8 anos, com taxa de mortalidade relacionada ao transplante de 10%. Neste estudo, não houve diferença nas taxas de DECHc e recidiva em pacientes com quimerismo misto ou completo. DLI pode ser desnecessário em pacientes com LF, apresentando quimera mista estável pós-transplante. Este é um dado bastante interessante, uma vez que DLI aumenta a incidência de DECH e conseqüentemente, TRM.

O único estudo prospectivo randomizado comparando transplante autólogo e alogênico em recidiva de LF foi precocemente encerrado devido ao baixo recrutamento⁴³. Estudos prospectivos de fase 2 com transplante alogênico em LF, e os respectivos regimes de condicionamento NMA utilizados, estão na Tabela 2. Em estudos publicados a partir de 2012 revisados por Kim SW⁴⁴, em sua grande maioria utilizando regimes de condicionamento de intensidade reduzida, demonstraram melhora significativa nas taxas de SG, variando de 77-88% em 5 anos, além de redução nas taxas de TRM.

Tabela 2. Estudos prospectivos de TCTHalo e condicionamento não-mieloablativo em LF

Estudo	N	Condiciona Mento	% DA	Rec %	Seguimento (meses)	DCT	TRM %	Sobrevida %
Khoury 2008	47	FCR	96	4	60	não	10	85 (8a)
CALGEB 2007	23	FC	100	16	32	não	2 (6m)	76 (2a)
Thomsom 2010	82	Flu/Mel/ Alemt	47	44 (5a)	43	sim	15	76 (4a)
Pinana 2010	37	Flu/Mel	100	8 (2a)	52	não	35	57 (4a)

C: ciclofosfamida; Flu: fludarabina; Mel: Melfalan; R: rituximabe; DA: doador aparentado; DCT: depleção de cels T; Rec: recidiva; TRM: mortalidade relacionada ao transplante

RECOMENDAÇÕES

- 1. Transplante Autólogo não está indicado no tratamento de primeira linha do Linfoma Folicular (1A).**
 - a. Pacientes respondendo à terapia primária (RC/RP) devem receber manutenção com rituximabe (1A).
- 2. Transplante autólogo pode ser considerado terapia de escolha em LF com recidiva quimiossensível (1A).**
 - a. Os riscos de longo prazo, associados à terapia de alta dose, devem ser levados em consideração, já que em muitos casos, o

retratamento com imunoterapia pode promover nova remissão **(1C)**

- b. Os melhores candidatos para o transplante autólogo, são pacientes jovens e com remissões de curta duração (<2 anos) após primeira linha **(2B)** e FLIPI de alto-risco
- c. Rituximabe deve fazer parte da terapia de alta dose **(1B)**, principalmente como manutenção pós-transplante
- d. Quando indicado, o papel do transplante autólogo permanece, independente do uso prévio de rituximabe **(1C)**

3. Transplante alogênico, com condicionamento não mieloablativo, deve ser oferecido a pacientes com recidiva sensível pós-autólogo e doador HLA-compatível (2B).

- a. Não deve ser realizada depleção de células-T, em decorrência do aumento nas taxas de recidiva pós-transplante, e ausência de impacto nas taxas de DECH **(2C)**
- b. Infusão de linfócitos pode ser desnecessária em pacientes com LF apresentando quimera mista estável pós-transplante. Não houve diferença nas taxas de recidiva e DECHc **(2C)**
- c. Regimes de condicionamento incorporando ICT devem ser evitados, devido ao aumento de malignidades secundárias associadas ao seu uso, neste subtipo de LNH **(2C)**
- d. Assim como no contexto autólogo, a quimiossensibilidade também impacta favoravelmente nos resultados **(2C)**; pode ser considerado fator mais importante que tipo de doador

- TCTH em Linfomas de Células do Manto (LCM) -

A incorporação de rituximabe e do Ara-C em alta dose de Ara-C no esquema de indução melhorou as taxas de resposta e sobrevida dos portadores de LCM. Atualmente, a combinação rituximabe e o regime quimioterápico hyper-CVAD⁴⁵ promove taxas de RC maiores que 90% em pacientes jovens. Regimes de indução de remissão utilizando protocolo R-CHOP alternado com R-DHAP, demonstraram melhores resultados que R-CHOP apenas⁴⁶.

-TCTH autólogo como parte do tratamento-

A consolidação com TCTH autólogo é considerado como uma parte do tratamento de primeira linha para pacientes jovens (60-65 anos) portadores de LCM.93 Isto é baseado em vários estudos não controlados e um estudo prospectivo e randomizado que comparou a consolidação TCTH autólogo e a manutenção com interferon (IFN) em pacientes em primeira remissão. Este estudo demonstrou que o TCTH autólogo proporciona um benefício significativo para a SLP e SG sobre IFN.

Estudos de registros sugerem benefícios também para pacientes idosos (65-70 anos) em boas condições clínicas⁴⁷.

Em pacientes com LMC sensíveis à quimioterapia, o momento ideal para o TCTH é no início da doença. Os resultados são particularmente favoráveis para os pacientes submetidos a TCTH autólogo em primeira RC (RC1). Para os pacientes que receberam TCTH autólogo em RC1 após uma linha de quimioterapia, os resultados foram excelentes, com SG de 75% e SLP de 70% em 5 anos. Embora o TCTH precoce esteja associado a melhora na SG em relação ao TCTH realizado mais tardiamente no curso da doença, este também pode oferecer benefício clínico significativo⁴⁸.

Estudo do MD Anderson Cancer Center⁴⁹ analisou os resultados de 17 anos de terapêutica baseada no risco, em 121 pacientes portadores de LCM, tratados com protocolos incluindo rituximabe e TCTH autólogo na primeira linha e na recidiva; e transplante alogênico não-mieloablativo na recidiva, quando doador compatível. 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 e as taxas de SG e SLP foram superiores àqueles pacientes com doença ativa e transplante autólogo. Resultados semelhantes foram encontrados no maior estudo prospectivo de fase 2, com 160 pacientes, pelo *Nordic Lymphoma Group*⁵⁰. 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 recidiva ou refratariedade (Figura 1).

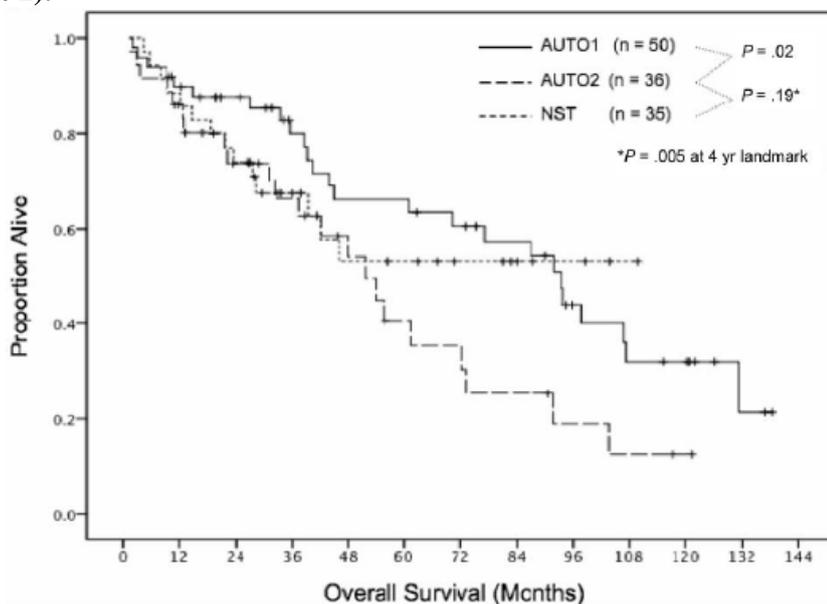


Figura 1. Sobrevida Global em LCM. AUTO 1 indica pacientes recebendo transplante autólogo em primeira remissão. AUTO 2 indica pacientes recebendo transplante autólogo para doença refratária ou recidiva; e NST pacientes recebendo transplante não mieloablativo para doença refrat/recidivada⁴⁹

O prognóstico dos pacientes com recidiva ou refratários são geralmente pobres, porém permanecem como opção de resgate para aqueles pacientes que ainda não realizaram o TCTH autólogo⁴⁷.

- TCTH alogênico em Linfoma de Células do manto:

Apesar dos estudos de TCTH alogênico em LCM serem retrospectivos, esta modalidade parece ser a única terapêutica capaz de proporcionar o controle da doença em pacientes com recidiva e até mesmo refratários, a longo prazo. Portanto, é consenso recomendar o TCTH alogênico em pacientes portadores de LCM que tiveram uma recaída após TCTH autólogo ou mesmo aqueles refratários aos tratamentos de obtenção de remissão. Em primeira linha, esta modalidade deve permanecer restrita a estudos clínicos.

Em recidivas após TCTH autólogo, a utilização do TCTH alogênico com RIC após 2 esquemas de quimioterapia, há uma tendência de menor recaída/progressão quando comparado à TCTH autólogo. Há um plato nas curvas de sobrevida do RIC alo TCTH, sugerindo a presença de um efeito EVL. No entanto, este benefício potencial de RIC alo TCTH em relação ao controle da doença a longo prazo é reduzido por elevada MRT, o que resulta em um SLP semelhante ao TCTH autólogo. Uma proposta razoável talvez seja oferecer o RIC alo-TCTH para pacientes com baixa chance de TRM além de elevado risco de recaída com o TCTH autólogo (exemplo aqueles que não atingiram RC) ⁴⁸.

Estudo do *EBMT* com 279 pacientes de LCM recidivados, analisou o impacto do transplante alogênico com RIC ⁵¹. Mais da metade destes pacientes haviam falhado a várias linhas terapêuticas, incluindo TCTH autólogo. Depleção de célula-T foi utilizada em aproximadamente 50% dos pacientes. A TRM foi de aproximadamente 30%. A SLP e SG em 1 ano foi de 50% e 60%; e em 3 anos, de 34% and 45%, respectivamente. A administração de alemtuzumabe impactou negativamente nas taxas de recidiva e progressão. Estes resultados demonstram que pacientes mesmo com falha após TCTH autólogo podem ser beneficiados com TCTH alogênico.

Em recente avaliação do EBMT para alo TCTH em pacientes com LCM e recidiva pós TCTH autólogo, não houve diferença nas taxas de sobrevida, independente do tipo de condicionamento utilizado, mieloablativo ou de intensidade reduzida. Fator desfavorável para as taxas de sobrevida foi o tempo de recidiva pós-TCTH autólogo. ⁵²

A Tabela 1 mostra os resultados e os regimes de condicionamento utilizados no TCTH alogênico em LCM.

Tabela 3. TCTH de intensidade reduzida em LCM

ESTUDO	desenho	n	RC1	Dap	DCT	(n)	SEG Meses	TRM 2a	SLD 2a	SG 2a
Khouri 1999	Retrosp	16	31%	94%	0%	CY/TBI (11) Flu/araC/cisp		37%	55% 3 ^a	55% 3a
Laudi 2006	Retrosp	17	29%	79%	0%	CY/TBI (10) Flu ¹ Bu/TBI	31	29%	50%	49%
Ganti 2005	Retrosp	17	Na	100%	0%	CY/TBI	33	19% 3m	53%	58%

Condicionamento de Intensidade

reduzida

Maris 2004	Retrospectivo	33	0%	48%	0%	Flu/TBI2	25	24%	60%	65%
Khouri 2003	Retrospectivo	18	0%	72%	0%	FCR (13) Flu/araC/cisp	26	11%	82%*	86% 3a
Morris 2004	Retrospectivo	10	Na	Na	100%	Flu/Mel/CD52	36	20%	50% 3a	60% 3a
Le Gouill 2008	Retrospectivo	60	43%	60%	56%	Flu/TBI/ATG Flu/TBI2	36	25%	Na	47% 3a
Robinson 2008	Registro	279	44%	70%	30%	Flu/Mel (185) Flu/TBI	36	27%	Na	45% 3a
Robinson 2011	Registro	325	45%				42	32%		
Dietrich 2014	Registro	1054	-			Mieloablativo/ RIC	32	30%		46%
Tam 2009	Retrospectivo	121	46%	63%	14%	FCR (30) 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

Para pacientes que não atingiram RC depois de duas linhas de quimioterapia ou aqueles com recidiva de doença, tanto TCTH autólogo quanto TCTH alogênico com RIC, podem ser eficazes, embora a possibilidade de remissão duradoura e de longa sobrevida seja menor⁴⁸ com autólogo. A figura 2 ilustra uma sugestão para uso do transplante de medula óssea para pacientes não transplantados previamente.

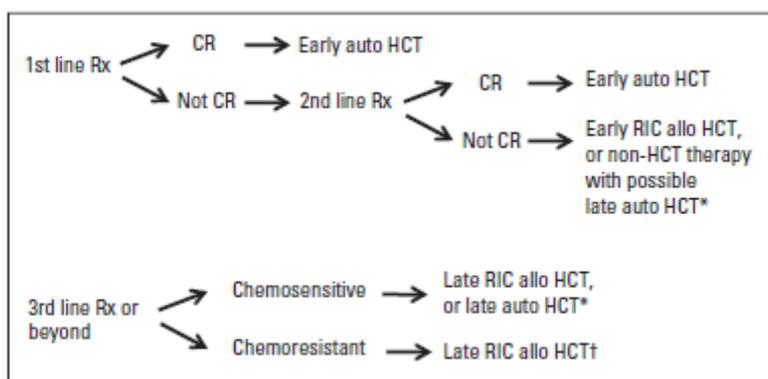


Figura 2. Algoritmo de recomendação para o TCTH para pacientes não submetidos a TCTH anterior. Allo: TCTH alogênico; auto: TCTH autólogo; CR: Remissão completa; RIC: condicionamento de intensidade reduzida; Rx: terapia.⁴⁸

RECOMENDAÇÕES LCM:

- 1. Transplante Autólogo pode ser oferecido como parte da primeira linha, a qual deve incluir rituximabe, em pacientes jovens e de alto-risco e/ou com recidiva molecular no seguimento (2B).**

2. **Transplante autólogo é terapia de escolha em LCM com recidiva de doença (2B)**
3. **Transplante alogênico, com condicionamento intensidade reduzida, deve ser oferecido a pacientes com recidiva pós-autólogo e doador HLA-compatível (3C).**
 - a. Pacientes com múltiplas recidivas, podem se beneficiar de RIC alo **(4C)**. Quando indicado, deve ser realizado precocemente na recidiva

TCTH em Linfomas de Células-T Periféricos (LCTP) –

Os linfomas de células-T periférico (LCTP) representam 10% de todos os casos dos linfomas agressivos. São doenças de grande heterogeneidade clínico- patológica, apresentando-se com estádios avançados e curso clínico agressivo, devido à maior prevalência de fatores prognósticos adversos ⁵³, quando comparados a LDGC por exemplo. Os LCTP são tratados com protocolos usados para LDGC-B e com exceção de linfoma anaplásico de grandes células ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) positivo, os resultados são geralmente pobres, com períodos curtos de remissão e recidivas frequentes. Recente revisão sistemática e metanálise, de regimes quimioterápicos de indução em LCTP, mostrou a necessidade de incorporação de novos agentes, devido às baixas taxas de sobrevida, em torno de 20% em 5 anos em alguns subtipos ⁵⁴, e taxas inferiores a 10% em doença recidivada ⁵⁵.

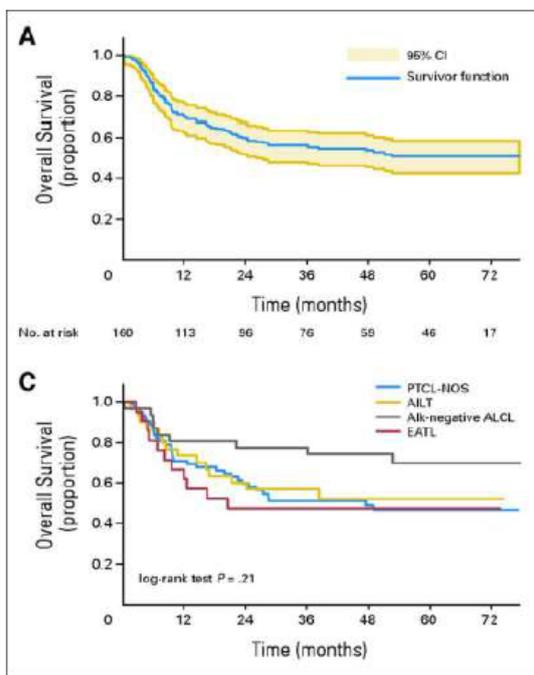
Estudos em doença recidivada o TCTH autólogo tem promovido taxas de SG e SLP, em 3 anos, de 35%-58% e 28%-50%, respectivamente ⁵⁶

-TCTH autólogo em primeira-linha-

Estudos prospectivos incorporando o TCTH auto em LCTP como parte da primeira linha, após 4-6 cursos de CHO(E)P, tem demonstrado taxas de SLP de 30 e 50%; SG de 35 a 75%, em 5 anos. As taxas de SLP variaram de 30 e 50% e as taxas de SG de 35 a 75%, em 5 anos. A variabilidade nas taxas de sobrevida, pode ser explicada pelas diferenças nos desenhos dos estudos ⁵⁷⁻⁶⁰.

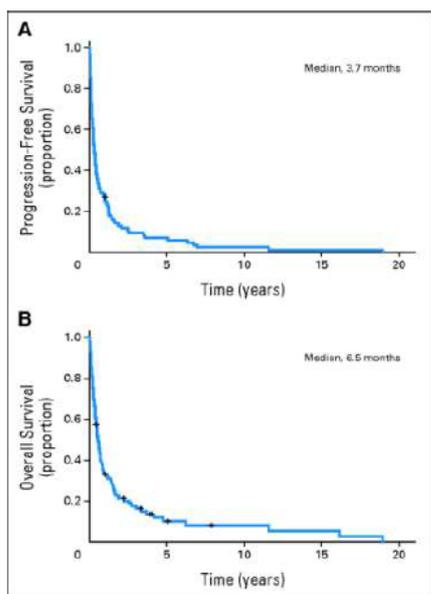
Análise final de estudo prospectivo multicêntrico (NGL-T-01) publicado recentemente por d'Amore e cols, em sua análise final, com 166 pacientes, demonstrou que 71% dos pacientes completaram a sequência terapêutica e 90 pacientes estavam em RC 3 meses após transplante. A taxa de resposta global foi de 78%; e em uma mediana de 60 meses e 83 pts estavam vivos, apesar de 82% dos pacientes apresentarem doença avançada ao diagnóstico.. A MRT foi de 4%. Os melhores resultados foram para o subtipo ALK-, com taxas SG e SLP, em 5 anos, de 70 a 61%, respectivamente ⁶¹. Esses resultados são encorajadores, uma vez que as taxas de sobrevida de tratamento convencional em doença recidivada são inferiores a 10% ⁵⁶, demonstrado na figura 4 e 5. O controle de doença pré-transplante é fator prognóstico favorável. Estudo de registro do EBMT, com mediana de seguimento de 65,8 meses, mostrou taxa de SLP para os pacientes transplantados em RC/RP foi de 75% comparada a 32% para àqueles transplantados com doença recidivada ou refratária ⁶².

Figura 4. Taxa de SG do estudo NGLT-01; LCTP transplantados em 1ª remissão



d'Amore F et al. JCO 2012;30:3093-3099

Figura 5. Taxas de sobrevida em recidiva de doença em LCTP ttdos com QT convencional.



Mak V et al. JCO 2013;31:1970-1976

-TCTH alogênico em recidiva pós-autólogo-

Em LCTP, relatos utilizando TCTH alogênico, em doença recidivada/refratária pós-autólogo, tem apresentado resultados animadores, com condicionamento MA ou RIC. Estudo de Corradini e cols⁶³ demonstrou prospectivamente, evidências convincentes de significativo efeito EVL, em 17 pacientes com LCTP, dos quais oito pacientes falharam ao transplante autólogo, a taxa de SG estimada, em 3 anos, foi de 81% e SLP de 64%. Wulf e cols⁶⁴, relataram resposta completa em 7/10 pacientes com LCTP recidivados/refratários. Estudo recente com 66 pacientes, onde mais da metade apresentava doença refratária ao salvamento, receberam TCTH alogênico condicionados com fludarabina (125mg/m²), busulfan (12 ou 8mg/kg) e CY (120 mg/kg). A taxa de SLP foi de 46% e de SG foi de 46% em uma mediana de 12 meses.

Revisão de estudos publicados de 2008 a 2013, tem demonstrado a aplicabilidade do TCTH alogênico para doença refratária/recidivada em praticamente todos os subtipos de LCTP⁵³. Fatores independentes afetando as taxas de sobrevida são idade, performance status >2, subtipo angioimunoblástico. Parece haver efeito GVL. No contexto não-relacionado apresentou melhores taxas de SG e TRM, comparado à manto e folicular.

RECOMENDAÇÕES LCTP:

- 1. Transplante Autólogo pode ser considerado como terapia de escolha em pacientes em 1ª remissão completa (1B)**
 - a. Pacientes jovens e de alto-risco, devem receber terapia de indução de remissão, contendo etoposide, intensificada **(2C)**, dado a agressividade destes tumores (exceto linfoma T-periférico ALK+).
- 2. Transplante autólogo também pode ser indicado na recidiva sensível (2C)**
 - a. Pacientes primariamente refratários não devem ser transplantados **(2B)**
- 3. Transplante alogênico é terapia de escolha pacientes com recidiva pós-autólogo e doador HLA-compatível (2C)**
 - a. Pode ser utilizado regimes de condicionamento mieloablativo ou não-mieloablativo.

- TCTH em LNH primário de SNC-

O Linfoma Primário de Sistema Nervoso Central (LPSNC) é um subtipo de Linfoma Não-Hodgkin extra-nodal que geralmente apresenta padrão fenotípico de Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), restrito ao SNC. Trata-se de uma doença rara, que representa 1-2% de todos os LNH. Seu curso clínico geralmente é agressivo e o prognóstico é ruim⁶⁵⁻⁶⁷. Protocolos-padrão de QT para LDGC-B são ineficazes para esta doença, em virtude da baixa penetração das drogas através da barreira hematoencefálica. Este problema foi parcialmente resolvido com o desenvolvimento de protocolos envolvendo altas doses de metotrexate^{66,67,69}, associados ou não a radioterapia cerebral total⁶⁸, que parece ter alguma eficácia, mas às custas de neurotoxicidade significativa. Mesmo com essa abordagem, recaídas precoces e tardias são frequentes.

QT de alta dose seguida de TCTH autólogo tem sido proposta como uma alternativa interessante para tratamento de consolidação. Esta estratégia poderia permitir não apenas vencer a quimiorresistência primária das células linfomatosas, como também garantir que uma concentração mais alta de quimioterápicos no SNC possa ser atingida⁷⁰. Há poucos estudos de TCTH em LPSNC; estes geralmente envolvem um número reduzido de pacientes, limitando a evidência da indicação. Entretanto, estudo prospectivo de fase 2 publicado recentemente, mostra resultados animadores com resultados animadores, resultados animadores publicados recentemente, pode tornar esta modalidade bastante atrativa nestes pacientes, em primeira linha, para pacientes elegíveis (“fit”): até 81% de SG e 79% de SLE em 2 anos⁷⁹, com protocolos de indução intensos e condicionamentos incluindo thiotepa⁷¹⁻⁷⁷.

O TCTH autólogo pode ser ainda proposto como tratamento de resgate (na 2ª linha) para pacientes portadores de LPSNC em recaída. Bons resultados foram descritos após retratamentos de indução intensos e condicionamentos com thiotepa – até 62% de SG e 48,8% de SLE, em 5 anos⁷⁸. Esta abordagem, entretanto, parece estar associada a casos mais graves de neurotoxicidade, com impacto negativo na mortalidade relacionada ao transplante, o que é esperado após múltiplas linhas de tratamento em altas doses com drogas que penetram o SNC.

Existem alguns relatos de caso de resposta após TCTH alogênico em pacientes portadores de LPSNC refratário, que sugerem a possibilidade de haver um efeito GVL positivo nesta doença^{80,81}. Esta opção terapêutica poderia ser proposta para pacientes jovens que mantenham um bom OS, com recidiva pós-autólogo.

TCTH para Linfoma de Burkitt

O Linfoma de Burkitt (LB) é um subtipo altamente agressivo de LNH, cuja forma de apresentação esporádica corresponde a 1 – 2 % dentre todos os linfomas de adultos ⁸². Corresponde a 30% dos linfomas diagnosticados entre pacientes imunocomprometidos portadores de HIV, um terço deles apresentando associação com EBV.

O LB frequentemente se apresenta com doença “bulky” extranodal, na maior parte das vezes abdominal, leucemização, infiltração do SNC e um curso clínico rapidamente progressivo, decorrentes de características biológicas adversas como índice proliferativo altíssimo – expressão de Ki67 de quase 100 % - e rearranjo do gene MYC, com uma translocação envolvendo um gene de imunoglobulina de cadeia pesada ou leve ^{83,84}. Devido à sua alta taxa de proliferação, o LB é tratado com regimes quimioterápicos de curta duração e grande intensidade de doses, incluindo profilaxia em SNC. Com esses regimes, a doença mostra-se bastante quimiossensível e taxas de RC de até 100 % são observadas ^{85,86}. Neste contexto, o papel do TCTH é limitado e, muitas vezes, controverso.

Há algumas limitações envolvendo os estudos que abordam esta questão, como a exclusão ou baixa representatividade dos pacientes portadores de LB nas avaliações de TCTH em LNH agressivos, além de alguns destes estudos não incluírem intensificação, o que dificulta as indicações, “timing” e tipo de transplante. Entretanto, algumas considerações podem ser feitas para orientar a tomada de decisões :

Em primeiro lugar, os pacientes com scores de risco alto, IPI ou IPI ajustado para a idade principalmente, devem ser aqueles considerados como potenciais candidatos para futuro TCTH .As evidências são insuficientes para fundamentar um TCTH autólogo em RC1 ^{87,88}, mas pode ser considerado como uma opção entre os pacientes de alto risco ou principalmente entre aqueles que apresentarem uma resposta pobre aos primeiros ciclos de quimioterapia ⁸⁹. Um TCTH autólogo “upfront” também deve ser considerado para os pacientes que obtiveram apenas uma RP após o tratamento quimioterápico de primeira linha ^{90,91}. O papel do PET na definição de TCTH no LB ainda não está claro ⁸⁷.

Para os pacientes com recidiva de doença, deve-se tentar alcançar uma segunda RC, seguido de um TCTH autólogo precoce. Espera-se que um TCTH autólogo permita uma remissão sustentada em 30-40% dos pacientes ⁹¹. Aqueles com doença quimiorrefratária não se beneficiam do TCTH autólogo ⁹² e poderiam ser considerados como candidatos a um TCTH alogênico ou incluídos em um protocolo investigacional com novos agentes ⁸⁵.

Quando há um doador aparentado HLA-idêntico ou um não-aparentado “full-match”, o TCTH alogênico é opção para pacientes com recidiva após a primeira linha, àqueles com múltiplas linhas de tratamento prévias, incluindo um TCTH autólogo, ou

infiltração medular ou falha de mobilização de células-tronco ⁹³. Taxas de sobrevivência sustentada de 30-35% pode ser alcançada, porém as custas de TRM significativa, em torno de 30-40% ⁹⁴. A utilização de doadores alternativos com incompatibilidades não é recomendada ⁹⁵.

A decisão de escolher entre um TCTH autólogo e um alogênico geralmente aparece no contexto da recaída. Aqueles que atingirem uma 2ª RC com QT, geralmente são candidatos a um transplante autólogo, porque o alo está associado a uma pior SG por apresentar maiores taxas de TRM. O transplante alogênico pode ser considerado como uma alternativa nos demais casos e principalmente quando o autólogo não for factível.

Condicionamentos no TCTH autólogo

Existem poucos dados para determinação do melhor regime de tratamento prévio ao TCTH autólogo para pacientes com LH e LNH ⁹⁶. Os protocolos mais comumente utilizados no TCTH autólogo, para os pacientes com linfoma, utilizam a carmustina (BCNU) associada a outros alquilantes e inibidores da topoisomerase, entre eles é possível citar: BEAM (Carmustina, etoposide, citarabina e melfalan), CBV (Ciclofosfamida, Carmustina e etoposide) e BEAC (BCNU - carmustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida).

Em recente avaliação de seus dados, o CIBMTR analisou o impacto de diferentes tipos de condicionamento em 4917 pacientes com LH e LNH (3905 LNH e 1012 LH) entre 1995-2008: BEAM (n = 1730); CBV (n = 1853); bussulfano e ciclofosfamida (Bucy) (n = 789); e ICT (n=545). CBV foi dividido em 2 grupos de acordo com a dose de carmustina, 300 mg/m² ou 450 mg/m². A incidência de pneumonia idiopática (PI) foi de 3% a 6% em 1 ano e foi maior em receptores de CBV 450 (hazard ratio [HR], 1.9) e TBI (HR, 2.0) em comparação com BEAM. Em 1 ano a MRT foi de 4% com BEAM, e variou de 7 a 8% com os demais regimes.

Embora a utilização da lomustina nos regimes de condicionamento para TCTH não seja recente ⁹⁷, a dose usual tem sido 200 mg/m² sendo que a dose máxima em associação com etoposide e CY foi de 600 mg/m². Estudo de fase 1 e 2, avaliou a associação de lomustina com etoposide, citarabina e melfalan (LEAM) e 300mg/m² foi considerada como a dose máxima tolerada para essa associação, com 84% de SG em 30 meses ^{98,99}.

Numa tentativa de melhorar ainda mais os resultados, a utilização de rituximabe em condicionamentos de transplante em linfomas CD20 positivo tem sido explorada. No entanto, não parece haver vantagem. Os protocolos com ICT total são mais tóxicos que aqueles que utilizam apenas quimioterapia. Estudos envolvendo a utilização de radioimunoterapia (RIT), não demonstraram benefícios quando comparada a protocolos de condicionamento padrão em linfomas CD20 positivos ¹⁰⁰.

RECOMENDAÇÕES CONDICIONAMENTO:

1. Embora não haja um regime de escolha, deve ser evitada a utilização de CBV com alta dose de carmustina (CBV 450) (3C)
2. Não parece haver benefícios para a associação de radioimunoterápicos no regime de condicionamento de linfomas CD20 positivos (2B)

TABELA 4. Resumo Indicações de Transplante em Linfomas 2015

Tipo de Linfoma	Autólogo	Recomendação	Alogênico	Recomendação
<u>LDGC B</u>	- recidiva	A 1a	Recidiva pós-autólogo	C 3
	- falência de Indução	C 3	Falência de indução	
	-alto-risco (1RC/1RP)*	?		
<u>Folicular</u>	recidiva	A 1a	2ª remissão (ou múltiplas recidvas)	C 3
			Falência de indução	
<u>Manto</u>	Falência de indução	B 2b	Falha pós-auto	C 3
	1ª Recidiva		Múltiplas recidvas	
<u>LCTP</u>	1ª RC/RP	A 1a	Falência de indução primária	C 3
	recidiva	C 3		

*LDGC B: Linfoma Difuso de Grandes Cels B; LCTP: Linfoma de Cels T periférico

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et AL. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to

standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood* 2010; 116(12):2040-2045.

2. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, ET AL. "The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP". *Blood* 2007; 109(5):1857-61.

3. Ziepert M, Hasenclever D, Kunth E, et al. Standard International prognostic index remain a valid predictor of outcome for patients with aggressive CD20+ B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol* 2010; 28(14):2373-80.

4. Baldissera R, Bigni R, Haalack AEN, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphomas. *Rev Bras Hematol Hemat*; 2010;32(suppl 1)106-114.

5. Baldissera R, 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 GEMOH report. *Acta Haematol*; 2006;115(1-2):15-21.

6. 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 comprehensive metaanalysis. *Cancer Treat Rev* 2007; 33(4):338-46.

7. Wang J, Zhan P, Ouyang J, et al. Standard chemotherapy is superior to high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation on overall survival as the first-line therapy for patients with aggressive non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis. *Med Oncol* 2011; 28:822-28.

8. Milpied N, Le Gouill S, Lamy T, et al. No benefit of first line rituximab (R)-high-dose therapy (R-HDT) over R-CHOP-14 for young adults with diffuse large B-cell lymphoma. Preliminary results of the GOELAMS 075 prospective multicentre randomized trial. *Blood*. 2010; 116:301-302 (abstr. 685).

9. Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Conventional chemoimmunotherapy (R-CHOEP-14) or high-dose therapy (R-mega-CHOEP) for young, high-risk patients with aggressive B-cell lymphoma: final results of the randomized Mega-CHOEP-trial of the German High-Grade non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Ann Oncol*. 2011; 22(Suppl. 4):iv 106-107.

10. Vitolo A, Chiappella A, Brusamolino E, et al. A randomized multicentre phase III study for first line treatment of young patients with high risk (AAIPI 2-3) diffuse large B-cell lymphoma: Rituximab plus dose-dense chemotherapy CHOP-14/MegaCHOP-14 with or without intensified high-dose chemotherapy (HDC) and autologous stem cell transplantation (ASCT). Results from DLCL04 trial of the Italian Lymphoma Foundation. *Ann Oncol*. 2011;22 (Suppl 4):iv 106.

11. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, et al. Autologous transplantation as consolidation in aggressive non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med* 2013; 369(18): 1681-90.

12. Lenz G, Wright G, Dave SS et al. Stromal gene signatures in large-B-cell. *N Engl J Med* 2008; 359(22):2313-23.

13. Johnson NA, Slack GW, Savage KJ et al. Concurrent expression of MYC and BCL2 in diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J Clin Oncol* 2012; 30:3452-59.

14. Safar V, Dupuis J, Itti E, et al. Interim Fluorodeoxyglucose positron emission tomography scan in diffuse large B-cell lymphoma treated with anthracycline-based chemotherapy plus rituximab. *J Clin Oncol* 2012; 30:184-90.

15. Fisher RI, Miller TP, O'Connor OA: Diffuse aggressive lymphoma. *Hematology* 2004: 221-236.

16. 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; 333:1540-5.
17. Guglielmi C, Gomez F, Philip T, et al. Time to relapse has prognostic value in patients with aggressive lymphoma enrolled onto the Parma trial. *J Clin Oncol* 1998; 16(10):3264-9.
18. Blay JY, Gomez F, Sebban C, et al. The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Blood* 1998; 92(10):3562-8.
19. Martin A, Conde E, Arnan M, et al. R-ESHAP as salvage therapy for patients with relapsed or refractory diffuse large B cell lymphoma: the influence of prior exposure to rituximab on outcome. A GEL/TAMO study. *Haematologica*; 2008; 93:1829-1836.
20. Gisselbrecht C, Glass B, Mounier N, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B-cell lymphoma in the rituximab era. *J Clin Oncol*. 2010; 28:4184-4190.
21. Gisselbrecht C, Glass B, Fournier M, et al. Salvage regimen with autologous stem cell transplantation with or without rituximab maintenance for relapsed diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): CORAL final report. *Ann Oncol* 2011;22 (Suppl 4):075.
22. Nagle SJ, Woo K, Schuster SJ, et al. Outcomes of patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma after autologous stem cell transplantation in the rituximab era. *Am J Hematol* 2013; 88(10):890-4.
23. Peniket AJ, Ruiz de Elvira MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplant. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(8):667-78.
24. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: a case-controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry data. *J Clin Oncol* 1992; 10(11):1690-5.
25. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27(3):426-32.
26. Kohrt HE, Turnbull BB, Heydari K, et al. TLI and ATG conditioning with low risk of graft-versus-host disease retains antitumor reactions after allogeneic hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *Blood* 2009; 114(5):1099-109.
27. Glass B, Nickelsen M, Dreger P, et al. Reduced-intensity conditioning prior to allogeneic transplantation of hematopoietic stem cells: the need for T cells early after transplantation to induce a graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(5):391-7.
28. Lazarus HM, Zhang MJ, Carreras J, et al. A comparison of HLA-identical sibling allogeneic versus autologous transplantation for diffuse large B cell Lymphoma: a report from the CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16:35-45
29. van Kampen RJW, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011; 29(10):1342-8.

30. Swenson WT, Wooldridge JE, Lynch CF, et al. Improved survival of follicular lymphoma patients in the United States. *J Clin Oncol*. 2005; 23(22):5019–5026.
31. Salles G, Seymour JF, Offner F, et al. Rituximab maintenance for 2 years in patients with high tumour burden follicular lymphoma responding to rituximab plus chemotherapy (PRIMA): a phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet* 2011; 377(9759):42–51.
32. Vidal L, Gafter-Gvili A, Salles G, et al. Rituximab maintenance for the treatment of patients with follicular lymphoma: an updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103(23): 1799-806.
33. 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; 104:2667-2674.
34. 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; 105:3817-23.
35. Sebban C, Mounier N, Brousse N et al. Standard chemotherapy with interferon compared with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced Follicular Lymphoma. The GELF-94 randomized study from Group d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108:2540-44.
36. Gyan E, Foussard C, Bertrand P, 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 with final results after a median follow-up of 9 years. *Blood* 2009; 113:995-1001.
37. 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; 115:4004-13.
38. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immuno-chemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1: CD007678.
39. Pettengell R, Schmitz N, Gisselbrecht CC, et al. Rituximab purging and/or maintenance in patients undergoing autologous transplantation for relapsed follicular lymphoma: A prospective randomized trial from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2013; 31:1624-30.
40. Foster M, Gabriel, DA, Shea T. Role of hematopoietic stem cell transplant in the management of follicular lymphoma. *Oncologist* 2009; 14:726-738.

41. Hari P, Carreras J, Zhang MJ, et al. Allogeneic transplants in follicular lymphoma: higher risk disease progression after reduced-intensity compared to myeloablative conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008; 14(2):236-45.
42. 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; 111:5530-6.
43. Laport G, Bredeson CN, Tomblyn M, et al. Autologous versus reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma (FL) beyond first complete response or first partial response [abstract 7041]. *J. Clin. Oncol.*; 2008:26.
44. Kim S-W. Hematopoietic stem cell transplantation for Follicular lymphoma: Optimal timing and indication. *J Clin Exp Hematop* 2014; 54(1): 39-47.
45. 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.
46. Hoester E, Unterhalt M, Wormann B, et al. The addition of rituximab to first-line chemotherapy (R-CHOP) results in superior response rates, time to treatment failure and response duration in patients with advanced stage mantle cell lymphoma: long term results of a randomized GLSG trial. *Blood* 2008; 112(8):36-49.
47. Sureda A, Bader P, Cesaro S, et al. Indications for allo- and auto-SCT for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2015. *Bone Marrow Transplantation* 2015; 50: 1037-1056
48. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, et al. Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality. *J Clin Oncol* 2013; 32:273-281
49. 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.
50. 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*. 2012; 112(7):2687-93.
51. Robinson SP, Sureda A, Canals Sr C, et al. Identification of prognostic factors predicting the outcome of reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. An analysis from the lymphoma working party of the EBMT. *Blood* 2008;112(11):457.
- 52- Dietrich S, Boumendil A, Finel H, et al. Outcome and prognostic factors in patients with mantle-cell lymphoma relapsing after autologous stem-cell transplantation: a retrospective study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Annals of Oncology* 2014; 25: 1053-1058.
53. Gkotzamanidou M & Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 89:248-61.

54. Abouyabis NA, Shemoy PJ, Sinha R et AL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Front-line Anthracycline-Based Chemotherapy Regimens for Peripheral T-Cell Lymphoma. *ISRN Hematol*, Epub jun 2011.
55. Mak V, Hamm J, Chhanabhai m et al. Survival of patients with peripheral T-cell lymphoma after first relapse or progression: spectrum of disease and rare long-term survivors. *JCO* 2013; 16:1970-6
56. 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.
57. Corradini P, Tarella C, Zallio F, et al. Long-term follow-up of patients with peripheral T-cell lymphomas treated up-front with high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Leukemia* 2006; 20(9):1533–8.
58. Reimer P, Rudiger T, Geissinger E, et al. Autologous stem-cell transplantation as first-line therapy in peripheral T-cell lymphomas: results of a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27(1):106–13
59. Rodriguez J, Conde E, Gutierrez A, et al. The adjusted international prognostic index and β 2-microglobulin predict the outcome after autologous stem cell transplantation in relapsing/refractory peripheral T-cell lymphoma. *Haematologica* 2007; 92(8):1067–74.
60. Mercadal S, Briones J, Xicoy B, et al. Intensive chemotherapy (high-dose CHOP/ESHAP regimen) followed by autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19(5):958–63.
61. d'Amore F, Relander T, Lauritzsen GF, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation in previously untreated peripheral T-cell lymphoma - final analysis of a large prospective multicenter study (NLG-T-01). *JCO* 2012; 30:3093-99.
62. Nademanee A, Palmer JM, Popplewell L et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic transplantation in peripheral T cell Lymphoma (PTCL): analysis of prognostic factors. *Biol Blood marrow Transplant* 2011; 17(10):1481-9.
63. 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.
64. 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 Tcell non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 2005; 36(3):271-3.
65. Norden AD, Drappatz J, Wen PY, Claus EB. Survival among patients with primary central nervous system lymphoma, 1973–2004. *J Neurooncol* 2011; 101:487–93.
66. Ferreri AJ. How I treat primary CNS lymphoma. *Blood* 2011; 118:510–22.
67. Korfel A, Schlegel U. Diagnosis and treatment of primary CNS lymphoma. *Nat Rev Neurol* 2013; 9:317–27.

68. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome. *J Clin Oncol* 2013; 31(31):3971-3979.
69. Rubenstein JL, Hsi ED, Johnson JL, et al. Intensive chemotherapy and immunotherapy in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: CALGB 50202 (Alliance 50202). *J Clin Oncol* 2013; 31(25):3061-3068.
70. Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4151-4156.
71. Cote GM, Hochberg EP, Muzikansky A, et al. Autologous stem cell transplantation with thiotepa, busulfan, and cyclophosphamide (TBC) conditioning in patients with CNS involvement by non-Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(1):76-83.
72. Schorb E, Kasenda B, Atta J, et al. Prognosis of patients with primary central nervous system lymphoma after high-dose chemotherapy followed by autologous stem cell transplantation. *Haematologica* 2013; 98(5):765-770.
73. Illerhaus G, Muller F, Feuerhake F, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation without consolidating radiotherapy as first-line treatment for primary lymphoma of the central nervous system. *Haematologica* 2008; 93(1):147-148.
74. Illerhaus G, Fritsch K, Egerer G, et al. Sequential high dose immuno-chemotherapy followed by autologous peripheral blood stem cell transplantation for patients with untreated primary central nervous system lymphoma - a multicenter study by the Collaborative PCNSL Study Group Freiburg. *Blood* 2012; 120(21) Abstract 302.
75. Colombat P, Lemevel A, Bertrand P, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy for primary CNS lymphoma in patients younger than 60 years: a multicenter phase II study of the GOELAMS group. *Bone Marrow Transplant* 2006; 38(6):417-420.
76. Yoon DH, Lee DH, Choi DR, et al. Feasibility of BU, CY and etoposide (BUCYE), and auto-SCT in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: a single-center experience. *Bone Marrow Transplant* 2011; 46(1):105-109.
77. Brevet M, Garidi R, Gruson B, et al. First-line autologous stem cell transplantation in primary CNS lymphoma. *Eur J Haematol*. 2005; 75(4):288-292.
78. Soussain C, Choquet S, Fourme E, et al. Intensive chemotherapy with thiotepa, busulfan and cyclophosphamide and hematopoietic stem cell rescue in relapsed or refractory primary central nervous system lymphoma and intraocular lymphoma: a retrospective study of 79 cases. *Haematologica* 2012; 97:1751-6.
79. Omuro A, Correa D, DeAngelis L, Moskowitz C, et al. R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma. *Blood* 2015; 125:1403-1410
80. Varadi G, Or R, Kapelushnik J, et al. Graft-versus-lymphoma effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation for primary central nervous system lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34(1-2):185-90.
81. Wynn R, Arkwright P, Hague T, et al. Treatment of Epstein-Barr virus associated primary CNS B cell lymphoma with allogeneic T-cell immunotherapy and stem-cell transplantation. *Lancet Oncol*. 2005; 6(5):344-6.
82. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood* 2004; 104: 3009-3020.

83. Leonici LRM, Stein H, Harris N, et al. Burkitt Lymphoma. In: Swerdelow SCE, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J (eds) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th edn. IARC: Lyon, 2008; pp262–264.
84. Klumb CE, Hassan R, De Oliveira DE. Geographic variation in Epstein-Barr virus-associated Burkitt's lymphoma in children from Brazil. *Int J Cancer* 2004;108: 66-70.
85. 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 LNH87-2 protocol—a grouped 'Etude des lymphomas de l'Adulte' study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3025–3030.
86. 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: 2472–2479.
87. Ahmed SO, Sureda A, Aljurf M. The role of hematopoietic SCT in adult Burkitt Lymphoma. *Bone Marrow Transplantation* (2013) 48, 617–629
88. 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; CD004024.
89. Jost LM, Jacky E, Dommann-Scherrer C, et al. Short-term weekly chemotherapy followed by high-dose therapy with autologous bone marrow transplantation for lymphoblastic and Burkitt's lymphomas in adult patients. *Ann Oncol* 1995; 6: 445–451.
90. Song KW, Barnett MJ, Gascoyne RD, Horsman DE, et al. Haematopoietic stem cell transplantation as primary therapy of sporadic adult Burkitt lymphoma. *Br J Haematol* 2006; 133: 634–637.
91. Van Imhoff GW, van der Holt B, MacKenzie MA, et al. Short intensive sequential therapy followed by autologous stem cell transplantation in adult Burkitt, and lymphoblastic lymphoma. *Leukemia* 2005; 19: 945–952.
92. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, et al. Adult Burkitt's and Burkitt-like non-Hodgkin's lymphoma—outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem-cell transplantation in first remission or at relapse: results from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996; 14: 2465–2472.
93. Hamadani M, Benson Jr DM, Hofmeister CC, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with relapsed chemorefractory aggressive non-hodgkin lymphomas. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:547–553.
94. Peniket AJ, Ruiz MC, Taghipour G, et al. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplants for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure-related mortality rate than autologous transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 667–678.
95. Van Besien K, Carreras J, Bierman PJ, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation for non-hodgkin lymphoma: long-term outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15: 554–563.

96. Chen YB, Andrew AL, Logan BR, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015; 21: 1046-1053.
97. Chao NJ, Kastrissios H, Long GD, et al. A New Preparatory Regimen for Autologous Bone Marrow Transplantation for Patients with Lymphoma. *Cancer* 1995; 75: 1354-59.
98. Santos KB, Costa LJ, Atalla A, et al. The lomustine use in combination with etoposide, cytarabine and melphalan in a brief conditioning for auto-HSCT in patients with lymphoma: the optimal dose. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49:1239-40.
99. Hallack Neto AE, Santos KB, Atalla A, et al. Four drugs and 4 days in autologous stem cell transplantation for lymphoma patients. *Hematol Oncol* 2015; 33:260 (abstract).
100. Vose JM, Carter S, Burns LJ, et al. Phase III Randomized Study of Rituximab/Carmustine, Etoposide, Cytarabine, and Melphalan (BEAM) compared with Iodine-131 Tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-Cell Lymphoma: Results from the BMT CTN0401 Trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:1662-1668.