

CONSENSO BRASILEIRO DE TRANSPLANTE DE CELULA TRONCO HEMATOPOIETICA (TCTH)

LINFOMA HODGKIN

Autores: Alessandra A. Paz, Décio Lerner, Rosane Bittencourt, Alexandre Melo, Leila Maria M. P. Melo, Mair Pedro de Souza, Philip Bachour, Samir Kanaan Nabhan.

Linfoma Hodgkin

Introdução

Neste manuscrito, reiteramos e atualizamos as orientações, discutimos os aspectos gerais e as indicações das modalidades de transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), em adultos portadores de Linfoma Hodgkin clássico (LH), não portadores de comorbidades graves, recaídos e refratários após tratamentos convencionais. Frisamos que nas últimas décadas, a sobrevida dos pacientes com LH clássico vem aumentando significativamente, com taxas de cura entre 80-85%. Portadores de fatores prognósticos desfavoráveis no diagnóstico e na recaída (presença de sintomas B, estádios III e IV, doença extranodal, exame de PET-CT, tomografia por emissão de pósitrons, positivo após término de terapias) são candidatos a diversas combinações quimioterápicas com posterior resgate de uma das modalidades de transplantes de células-tronco hematopoiéticas, estando em maior escala o transplante autólogo e em menor o TCTH alogênico. A tendência atual é reservar o transplante alogênico para os pacientes com recaídas quimiossensíveis após o transplante autólogo, e neste preferir condicionamentos de intensidade reduzida.

Abordagem inicial

O linfoma de Hodgkin é um linfoma de células B que corresponde a 10% de todos os linfomas. É dividido em dois grandes subgrupos, o LH clássico e o LH nodular, com predominância linfocitária, que correspondem à 95% e 5% respectivamente. A ocorrência é bimodal com a maioria dos casos entre 15 e 30 anos e um segundo pico em pacientes com 55 anos ou mais. O diagnóstico é comprovado pela biopsia adequada de tecido, com avaliação anátomo-patológica associada à imunoistoquímica (CD3, CD15, CD20, CD30, CD45, CD79a, e PAX5) estadiamento deve seguir a Classificação de Lugano.(1) (2) (3)

Ao diagnóstico classificamos os pacientes em 3 grupos segundo risco prognóstico: estágio inicial favorável (estádio I-II sem fatores desfavoráveis), estágio inicial desfavorável (estádio I-II com fatores desfavoráveis — mais que 3 sítios nodais acometidos, sintomas B, envolvimento extranodal, VHS maior ou igual à 50, grande adenopatia mediastinal — massa Bulk que corresponda a 33% do diâmetro torácico e/ou maior 10cm) e estágio avançado (estádio III-IV).(1)(2)

A doença, em geral, é classificada em 3 grupos: localizada favorável (estádios I e II, sem fator de risco), localizada desfavorável (estádios I e II com um ou mais fatores de risco) e doença avançada (estádios III e IV, e alguns casos específicos IIBX). [I,A] (3)(4)(5) Os fatores de risco, baseados em características de subgrupos de pacientes com pior prognósticos nos ensaios clínicos, são (A) massa mediastinal volumosa, (B) doença extranodal, (C) velocidade de sedimentação elevada e (D) ≥ 3 sítios nodais. [II–III, A].(4)

O Sistema Prognóstico Internacional define o risco na doença avançada pacientes com idade acima de 45 anos; sexo masculino; estágio IV, a taxa de hemoglobina inferior a 10,5 g/L; albumina inferior a 4 g/L; leucócitos superiores a $15 \times 10^9/L$ e linfócitos inferiores a $600 \times 10^9/L$. [I,A] (5) (6)

A avaliação inicial inclui exame clínico, exames laboratoriais e de imagem: hemograma e plaquetas, albumina sérica, LDH sérico, VSG, sorologia para HIV,

hepatites B e C, radiografia (RX) de tórax (não obrigatória), tomografia computadorizada contrastada (TC) cervical, tórax, abdômen e pelve, ecocardiografia bidimensional com Doppler (se uso de antraciclina), e o teste de gravidez nas mulheres em idade fértil.[I,A](5)

O PET-CT com FDG está recomendado na avaliação inicial e ao final do tratamento e seu resultado deve ser reportado utilizando o escore de Deauville. Se for realizado no estadiamento, o uso da TC contrastada pode melhorar a visualização de adenomegalias abdominais, por exemplo. [I, B].

O PET-CT ínterim está indicado nos pacientes com doença localizada pois identificam subgrupo de pacientes que possam receber quimioterapia isolada. Nos pacientes com doença localizada desfavorável o PET-CT ínterim com Deauville 1-2 podem seguir tratamento com 4 ciclos de ABVD com radioterapia 30Gy e os com Deauville 3-4-5 devem receber 6 ciclos de ABVD com radioterapia 30 Gy. Em caso de indisponibilidade do PET-CT ínterim considerar 6 ciclos de ABVD com radioterapia 30 Gy. (58-60)

A biópsia de medula óssea é útil nos pacientes sem PET, ou casos especiais (presença de citopenias, por exemplo). [III, B] (3) (7) Em adultos, a terapia preconizada para primeira linha é ABVD, adequando-se o número de ciclos ao estadiamento e a classificação prognóstica.[I,A] (3) (4), (5) (8) (9)

Recomendações para o tratamento de LH, estágio inicial

(A) LH em estágio inicial favorável (IA e IIA) = tanto a quimioterapia isolada quanto associada à radioterapia são recomendadas. Dois a quatro cursos de ABVD, seguidos ou não de radioterapia de sítio envolvido (20Gy). [I, A]. (5)(8) (9)

Pacientes em estágio inicial favorável em que a radioterapia é omitida devem realizar no mínimo 3 ciclos de ABVD. [I, B] (5) (6) (9)

(B) LH inicial desfavorável = 2 ciclos de ABVD seguido de ínterim PET:

- Deauville 1-2 - mais 02 ciclos de ABVD (total 4) com radioterapia ou 04 ciclos de AVD (omitir bleomicina) seguido ou não de radioterapia

- Deauville 3-4 - mais 2 ciclos de ABVD (total 4) e considerar PET após quimioterapia seguido de radioterapia de consolidação.

- Deauville 5 - considerar nova biópsia e em caso de positiva considerar doença refratária e em caso de negativa seguir com 4 ciclos de AVD (omitir bleomicina - total 6 ciclos) seguido de radioterapia. (5,8,9)

Recomendações para o tratamento de LH, estágio avançado

LH em estágio avançado (IIB *bulky*, III e IV) = 6 ciclos de ABVD. Radioterapia (30GY) complementar a ser realizada nos pacientes com lesão residual > 1,5 cm (TC), tratados com ABVD ou PET-CT + em lesão > 2,5 cm, se tratado com BEACOPPesc. [I, A].(5)(8)(9)

O regime BEACOPP escalonado evidencia superioridade na sobrevida livre de progressão, no entanto apresenta maior toxicidade, especialmente em pacientes acima de 60 anos. Embora uma metanálise demonstre superioridade na sobrevida global, esse resultado não é comprovado em estudo recente e portanto, o BEACOPP, neste momento, não deve ser o padrão. [II,A].(4) (9)

Avaliação de resposta: ao final do tratamento é recomendada realização de PET-CT. [I,A](3)(4)(5) Os escores 1 e 2 devem ser considerados negativos e

os escores 4 e 5, positivos. Embora os pacientes com escore 3 nos estudos tenham bom prognóstico, é recomendado que se houver plano de reduzir a intensidade do tratamento ele seja considerado como resposta inadequada por segurança (bibliografia) [I, B].(5) (8) (9) A tabela 1 descreve os critérios de resposta.

Tabela 1. Critérios de resposta atualizados

Tipo de resposta	Parâmetros
Resposta completa (RC)	TC: Desaparecimento de qualquer evidência de doença, incluindo linfonodos, fígado e baço. Desaparecimento de infiltração medular. FDG-PET escores 1,2 ou 3, com ou sem lesão residual
Resposta parcial (RP)	TC: redução igual ou superior a 50% das maiores massas. Sem aparecimento de novas lesões, ou aumento nos tamanhos do fígado ou baço. FDG-PET escores 4 ou 5 com redução da captação comparada com a do <i>baseline</i> e lesão residual de qualquer tamanho
Doença estável (DE)	Não atinge resposta completa ou parcial. Exames de FDG-PET com escores 4 ou 5 e sem redução na captação prévia ou Tomografia sem redução > 50% das lesões, mas sem novas áreas acometidas.
Progressão de doença (PD)	TC: Aumento maior de 50% em lesão prévia ou novos sítios envolvidos. FDG PET com escores 4 ou 5, aumento da captação prévia e/ou surgimento de novas áreas captantes

Seguimento: após término do tratamento de primeira linha, os pacientes devem manter seguimento ambulatorial por tempo indeterminado com consultas médicas regulares e exames laboratoriais (hemograma, plaquetas, VSG. Função tireoidiana, cuidados com doenças cardiovasculares e atenção especial às mamas, nas mulheres, se radioterapia mediastinal). [II, C] Não há nenhuma evidência de benefício em realizar tomografias ou PET-CT no seguimento dos pacientes em remissão completa. [II,B] Todos os pacientes devem ser aconselhados quanto ao risco de segundas neoplasias, doença cardiovascular e infertilidade. [I,A] (4)

Resgate de recaída/refratariedade e TCTH autólogo

Configurada a refratariedade ou a recaída, as duas medidas imediatas e simultâneas consistem na inscrição do paciente em centro de transplante e a aplicação de resgate com a finalidade de definir quimiossensibilidade.(11) Pacientes quimiossensíveis são aqueles que atingem taxa de resposta superior a 50%, usando esquemas baseados em drogas diferentes da primeira linha.

Existem dois importantes ensaios randomizados, um do British National Lymphoma Investigation (BNLI) e outro do EBTM, comparando quimioterapia convencional com TCTH autólogo. Em ambos, o transplante autólogo apresenta significativa superioridade na sobrevida livre de doença: 53% X 10% e 55% X 34% respectivamente.(10) (11)

Estudos não randomizados, como o Stanford e do Registro Francês de Transplantes, corroboram a significativa melhora na SLD em favor do TCTH autólogo.(13) Publicações recentes sobre transplante autólogo no LH recaído/refratário, enfatizam o poder destes dois estudos randomizados, corroborando seus resultados. (12) (13) (14) (15)

O TCTH autólogo tem finalidade curativa para 50% daqueles em segunda remissão quimiossensível, consistindo na terapia padrão para pacientes com menos de 70 anos e sem comorbidades. Representa uma possibilidade de SLD em três anos entre 45 - 80%, além da sobrevida global em cinco anos variar entre 50 a 80%.(8) (10) (11)(12) (13) (14) (15) (16)

Os pacientes quimioresistentes necessitam maior número de drogas para controlar doença, podendo atingir 25% SLD após um terceiro regime consolidado com TCTH autólogo. Quimiorresistência significa a não redução do tumor a menos de 50% mesmo após 4 ciclos de quimioterapia contendo antraciclinas, ou quando doença progride durante a indução.(14) (15) (16) (16)

Depois de 2010, novos preceitos sobre estratificação de risco têm alertado para reconhecer o risco do Linfoma Hodgkin individualmente desde o diagnóstico, afim de planejamento das abordagens que devem impactar nos desfechos. O IPS (Sistema Internacional Prognóstico) define critérios que marcam o tipo de comportamento de cada grupo, alertando para terapias distintas, sempre visando chegar ao autólogo TCTH com a maior taxa de resposta.(17)

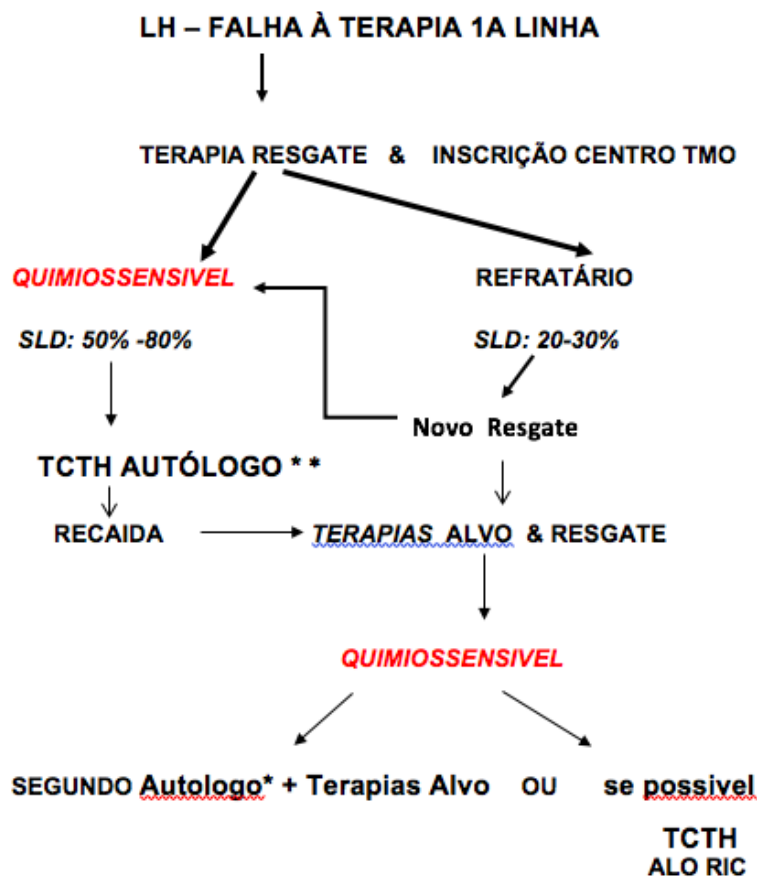
Indicação de TCTH autólogo

Não há controvérsia: a indicação formal é após a primeira refratariedade ou recaída, numa segunda remissão em pacientes até 70 anos com sensibilidade aos esquemas de salvamento.

O PET-CT se tornou um elemento prognóstico a ser considerado no momento de indicar o transplante. Embora, possa ainda ser inacessível fora de estudos clínicos, quando negativo no pré-TCHT está associado a maior taxa de progressão livre de eventos.(18) Obter a remissão completa pré-transplante autólogo seria o ideal, mas não deve ser um pré-requisito obrigatório para o transplante autólogo.

Apesar de inovações nos esquemas de resgate, um grande número de pacientes chega ao transplante autólogo após várias combinações quimioterápicas, mas nem sempre com quimiossensibilidade, fato que interfere nos resultados e desfechos, sendo algumas vezes uma justificativa para a exclusão ao procedimento

Algoritmo para encaminhamento precoce dos pacientes com LH ao centro de TMO



** Os pacientes com **risco alto**, incluindo o intermediário próximo ao alto com 3 fatores ou altíssimo risco com mais de 3 fatores, são de pobre prognóstico e a sobrevida tem sido comprovadamente inferior à daqueles com riscos baixo e intermediário moderado. A Tabela 2 indica os fatores e combinações para classificação do risco.

Tabela 2. ISS: Classificação do Prognóstico

Fatores prognósticos	Riscos		
	Alto	Intermediário	Baixo
Performance status	2,3 e 4	2,-3	0 e 1
Sensibilidade à quimio	Não	Sim	Sim
Bulky	Sim	Sim	Não
LDH	Maior 250	?	Menor 250

Para pacientes de alto risco pode ser considerado a consolidação da resposta atingida com TCTH Autólogo.(19) Estudo recente demonstrou benefício de irradiação pós-autólogo também como consolidação (61). Com o reconhecimento deste maior grau de risco para recaídas, uma alternativa seria acrescentar como consolidação com terapia alvo imediatamente ao término do primeiro Auto TCTH. O Estudo AETHERA, randomizado de fase III, avaliou a terapia de consolidação pós transplante autólogo comparando o brentuximabe vedotina versus placebo nos pacientes com alto risco de recaída ou refratários primários. Após terapia de resgate os pacientes com resposta completa, resposta parcial ou doença estável foram submetidos ao TCTH autólogo. Os pacientes com doença progressiva após resgate não foram elegíveis para o estudo. A randomização foi realizada na melhor resposta alcançada, após terapia de salvamento. Houve significativa melhora na sobrevida livre de doença no grupo do brentuximabe (42 versus 24 meses) (43).

Considerando que mesmo a consolidação pode não manter remissão prolongada, estes pacientes de Alto Risco são candidatos a busca de doadores para alta possibilidade de TCTH Alogênico, escolhendo linhas mais efetivas incluindo o RIC ALO na sequência.

Considerar em recaídas tardias após um primeiro TCTH autólogo a possibilidade de Segundo auto-TCTH, mas é uma opção que deve incluir condicionamento diferente do primeiro e manter o alerta, porque aumenta toxicidade, pode ter um benefício reduzido e existe a dificuldade de nova coleta de células-tronco.

Quimioterapia de segunda linha: citorredução

Esquemas de diferentes drogas e intensidades têm sido aplicados como resgate para melhorar resposta a fim de chegar ao Autólogo: DHAP (cisplatina, citarabina, dexametasona); ICE (ifosfamida, carboplatina, etoposide); IGEV (ifosfamida, gemcitabina, vinoralbina); ESHAP (etoposide, metilprednisolona, citarabina, cisplatina). (15)(16) GDP (gencitabina, cisplatina, dexametasona) é outra opção que tem apresentado boas respostas.(20) (21) (22)

O ICE alcança taxas de resposta de 88% com eficiente mobilização das células-tronco hematopoiéticas. (23) (24) (25) Ainda não há estudos randomizados comparando a eficácia ou demonstrando superioridade entre estes esquemas. E quando um deles não atinge a resposta necessária para as etapas do auto-TCTH, deve-se seguir para um dos outros considerados capazes

de reduzir ao máximo a carga tumoral e permitir uma mobilização eficaz para a coleta de CTP.(26)

Coleta de CTH: melhor momento

O melhor momento para coletar células progenitoras e conduzir o TCTH autólogo é após segunda remissão, atingindo preferencialmente RC.(25) Este efeito geralmente é obtido após 2 a 3 ciclos do resgate contendo: ifosfamida, cisplatina, altas doses de citarabina ou gemcitabina (sem resistência cruzada ao primeiro esquema).(21) (25) (27)

Mobilização

Após o paciente atingir resposta parcial ou completa se aproxima o momento do TCTH, iniciando uma primeira etapa que consiste na obtenção das células-tronco hematopoiéticas. Após mobilização bem-sucedida, com contagens celulares progressivas e principalmente com CD34 na quantidade requerida, o indivíduo é colocado na máquina de aférese para a coleta das suas células-tronco. As medidas convencionais de mobilização são o uso de fator de crescimento isoladamente, ou o fator de crescimento associado a dose alta de Ciclofosfamida. Ainda não se determinou vantagens significativas entre as formas aplicadas. (28) (29) (30) Akard e Gertz defendem a mobilização exclusivamente com fatores de crescimento, alegando um risco de toxicidade relacionado às drogas quimioterápicas, causadoras de danos no microambiente medular, retardando a enxertia. (29) (30) Koç e colaboradores acreditam que esquemas com ciclofosfamida associada aos fatores de crescimento favorecem um maior número de CD34 em menor número de aféreses. (28) (30) (31) Gertz e colaboradores compararam dois grupos: um mobilizado com Ciclofosfamida e outro apenas com fator de crescimento (G-CSF). O primeiro obteve maior número de CD34 em menos aféreses, entretanto o tempo para pega de neutrófilos e plaquetas foi maior e houve mais complicações infecciosas em comparação ao grupo que mobilizou apenas com fatores de crescimento. (28) Gertz MA randomizou dois grupos: braço A: mobilização com ciclofosfamida + G-CSF e braço B: mobilização apenas com G-CSF, e não encontrou diferenças entre os desfechos: pega e as sobrevidas livre de doença e global.(30)

Entretanto, a mobilização pode ser frustrada com uma ou ambas as maneiras convencionais, provavelmente pela agressão ao microambiente relacionada as quimioterapias iniciais muito intensas. Nesta circunstância, uma terceira droga competente para a mobilização, o plerixafor (mozobil), é inibidor das quimiocinas CXCR4 e SDF-1 α , liberando as células-tronco para o compartimento medular de onde serão coletadas. É usado em associação com o G-CSF.(30) Cerca de 17% dos pacientes são pobre mobilizadores (coletam menos de 2×10^6 CD34), firmando que exposição a muita quimioterapia reduz quantidade de CD34.(32) Esta situação é mandatória para a inclusão de plerixafor na mobilização.

O plerixafor é uma alternativa de resgate, porém não garante 100% de efetividade. Por esta razão, a mobilização das células-tronco para o sangue periférico, requer inovações com a finalidade de atingir coletas satisfatórias. Para esta função podem ser aplicados os seguintes esquemas: um ciclo propício do esquema terapêutico baseado nos quimioterápicos etoposide, cisplatina e

citarabina em doses intermediárias ou altas, seguidas do período de citopenias e na fase recuperação da hematopoiese iniciar fator de crescimento de granulócitos a fim de aumentar os leucócitos e basicamente o número de CD34.

Todavia, alguns indivíduos falham a coleta apesar da disposição da recuperação hematopoiética após ciclos de quimioterapia. Nesta situação, a associação de doses intermediárias de citarabina ($400\text{mg}/\text{m}^2/\text{dia}$ em 3 dias) mais as doses de 10 a 12μ /Kg/d de fator de crescimento de granulócitos (G-CSF) estão intermediando uma mobilização satisfatória (62). O regime de mobilização baseado na associação de doses intermediárias de citarabina com o G-CSF foi bem tolerado e embora a série de pacientes tenha sido pequena, os resultados da coleta de células-tronco hematopoiéticas foram bem promissores, resgatando a coleta de indivíduos que falharam a mobilização prévia. Inclusive existe a sugestão de aplicação de doses intermediárias de citarabina para a mobilização de pobres mobilizadores mesmo com plerixafor (63).

Na prática operacional, as formas de mobilização empregadas em primeira instância são:

a) **Associação de ciclofosfamida + fator de crescimento.** A ciclofosfamida em dose única, de 2 a $7\text{g}/\text{m}^2$, 7 dias antes de iniciar a aplicação do G-CSF na dose de 10 g/Kg/dia por 5 dias. (26) (32) (33)

b) **Aplicação isolada G-CSF** na dose convencional de 10 g/Kg/dia durante 5 dias consecutivos antecedentes ao dia marcado para coleta; ou o fator de crescimento de colônia de monócitos e granulócitos (GM-CSF) 250 g/ m^2 /dia - também durante 5 dias previamente à coleta de CTHP.(33) Pacientes com baixas doses de $\text{cd}34(<10/\text{m}^3)$ no d4 de GM-CSF poderiam receber plerixafor otimizando desta forma a coleta.(34)

c) **Plerixafor** nos pobres mobilizadores. Aplicado o fator de crescimento = **G-CSF + plerixafor** na posologia: G-CSF 10 g/Kg/dia durante 4d consecutivos seguidos de mais 2 a 4d consecutivos de Plerixafor $0,24\text{mg}/\text{Kg}/\text{dia}$. A contagem diária de CD34 pode agilizar a coleta quando o número de CD 34 estiver satisfatório para contemplar a coleta. Atenção para função renal, pois em insuficiência renal moderada e grave ($\text{ClCr} \leq 50 \text{ mL}/\text{min}$) a dose de plerixafor deve ser reduzida em um terço, para $0,16 \text{ mg}/\text{kg}$.(28). A dose de plerixafor não deve exceder $40 \text{ mg}/\text{dia}$.(32)

O mínimo necessário de células-tronco hematopoiéticas para garantir a pega é a partir de 2×10^6 CD34. Há correlação entre a dose celular e a recomposição hematopoiética. Quantidades de CD 34 entre $2,5$ e 5×10^6 mostraram rápida recuperação de neutrófilos, com menos pancitopenias e toxicidades e transfusões de plaquetas limitadas, além de menos antibióticos e menos dias de hospitalização. Quantidades de $\text{CD}34 \times 10^6$ mais de 5×10^6 chegando a 10 ou mais $\text{CD}34 \times 10^6$ não demonstrou nenhuma vantagem e consiste em maior volume. (26)

Regimes de condicionamento TCTH autólogo

Há raros trabalhos randomizados avaliando esquemas de condicionamento. Na década de 90, o grupo de Seattle comparou regimes que incluem irradiação corporal total (ICT) mais ciclofosfamida/etoposide versus quimioterapia busulfano/melfalano/thiotepa. Não houve diferença em termos de sobrevividas livre de doença e global entre estes dois grupos, porém o grupo da

ICT desenvolveu mais complicações e apresentou risco aumentado para segundas neoplasias, razão que excluiu a ICT dos esquemas.(35)

Os principais regimes incluindo somente quimioterapia e considerados convencionais seguidos por todas escolas até 2010 eram: **BEAM** (BCNU, etoposide, citarabina, melfalano), **CBV** (ciclofosfamida, BCNU, etoposide) **BEAC** (BCNU, etoposide, citarabina, ciclofosfamida), LACE (lomustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida). (15) Desde então teve início em alguns locais do mundo, incluindo o Brasil, a extinção de alguns dos quimioterápicos utilizados nestes regimes ocasionando desta maneira necessidade de adaptações.

Há descrição de frequentes pneumonites intersticiais associadas ao CBV. Wang e colaboradores compararam série histórica entre CBV (ciclofosfamida, etoposide, carmustina) e BEAM. A taxa de resposta foi equivalente, com tendências favoráveis para o BEAM, mostrando sobrevida global maior 84 *versus* 60% obtida com CBV.(36)

O esquema BEAM foi o mais usado e os grupos europeus enfatizam sua alta resposta antitumoral com toxicidade aceitável.(35) Baseados nesta premissa o mundo aderiu ao esquema BEAM.O BuEAM com o bussulfano em substituição a carmustina tem sido utilizado com taxas de resposta equivalentes ao BEAM e com toxicidade aceitável. (64)

Outro esquema, também afetado pela escassez da carmustina, seria a troca da carmustina do BEAM pela mitoxantrona, no esquema MITOMEL, onde mitoxantrone (60 mg/m²) substitui a carmustina em associação com melfalano (180 mg/m²), seguindo a infusão CTP no D0. Foi considerado um regime com toxicidade e cardiotoxicidade reversíveis. (38)

A falta de melfalano e a irregularidade da carmustina determina adequação dos esquemas com eficácia e segurança para o condicionamento de doença de Hodgkin. O regime LACE (lomustina, etoposide, citarabina, ciclofosfamida) corresponde a exigência do momento. (39) Vide Tabela 4.

Tabela 4. Regimes e doses de drogas

Regime	Drogas	Doses	Dias					
	BCNU (carmustina)	300-400 mg/m ²	D-6					
	Etoposide	200 mg/m ²		D-5	D-4	D-3	D-2	
	Citarabina	200-400 mg/m ²		D-5	D-4	D-3	D-2	
	Melfalano	140 mg/m ²						D-1
CBV	Ciclofosfamida	1,2 g-1,8 g/m ²	D-6	D-5	D-4	D-3		
	Etoposide	200-400 mg/m ² 12/12 h	D-6	D-5	D-4			
	BCNU (carmustina)	300-600 mg/m ²						D-1
BEAC	BCNU (carmustina)	300-400 mg/m ²	D-6					
	Etoposide	150-200 mg/m ²		D-5	D-4	D-3	D-2	
	Citarabina	200-400 mg/m ² 12 H/12 H		D2	D3	D4	D5	
	Ciclofosfamida	1,5 g-2,5 g/m ²	D1	D2	D3			
TEAM	Thiotepa	10 mg/kg	D-6					
	Etoposide	150-200 mg/m ²		D-5	D-4	D-3		
	Citarabina	200-400 mg/m ² 12 H/12 H		D2	D3	D4		
	Melfalano	140 mg/m ²					D-2	
LACE	Lomustina	200 mg/m ²	D-7					
	Etoposide	1000 mg/m ²	D-7					
	Citarabina	2000 mg/m ²		D-6	D-5			
	Ciclofosfamida	1,8 g/m ²				D-4	D-3	D-2
BUEM	Bussulfano	9,6/kg	D-6	D-5	D-4			
	Etoposide	800 mg/m ²				D-3	D-2	
	Melfalano	140 mg/m ²						D-1

Recaída após autólogo

O TCTH autólogo representa potencial curativo em 50% dos LH recaídos/refratários. Porém, a possibilidade de recaída após o TACTH acontece em mais de 30% dos pacientes. Um parâmetro que vem despontando é uma medida para evitar que os pacientes mais propícios a terem recidiva, neste caso aqueles classificados como Alto Risco, apresentando mais de três dos fatores prognósticos definidos pelo IPS: *performace status*, quimiossensibilidade, presença de massa *bulky* e LDH, recebam terapia de consolidação após o transplante autólogo, onde a medicação mais utilizada, é o primeiro anti-CD30 (brentuximabe), revelando uma possibilidade de resistência ao retorno do linfoma. (18) Vale salientar que os critérios de inclusão do estudo AETHERA foram: pacientes refratários ao tratamento de primeira linha, recidiva precoce (inferior a 12 meses após tratamento de primeira linha) ou recidiva extranodal. Ainda, os pacientes que apresentaram progressão pós terapia de resgate, foram excluídos do estudo. (43)

Em caso de recaída existem alternativas para tentar alcançar novo controle da doença, onde estão incluídos:

- A) Aplicabilidade de um segundo autólogo,
- B) Transplante alogênico de condicionamento reduzido (RIC),

- C) Novas terapias, como os inibidores de checkpoint, como por exemplo o nivolumabe, aprovado recentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) para pacientes com Linfoma de Hodgkin recidivados/ refratários, após TCTH autólogo e uso prévio do brentuximab vedotina.

Grupos alemães e americanos defendem um novo TCTH autólogo com condicionamento diferente do feito no primeiro TCTH, principalmente para aqueles que não encontram um doador para o alogênico e que tiveram recaídas tardias. (13) Esta alternativa nem sempre é possível porque após um primeiro transplante autólogo decorrem toxicidades que intensificam dificuldade para obtenção de células-tronco hematopoiéticas (HSC) em quantidade e qualidade para novo transplante, com o risco de a eficácia ser reduzida com impacto insignificante na doença.

Autores norte-americanos e outros grupos europeus defendem a realização do transplante alogênico aparentado de intensidade reduzida (RIC) como possibilidade terapêutica curativa. (40) (41) (42) Na impossibilidade do RIC aparentado ou não aparentado, temos a opção do transplante haploidêmico.

Novas terapias alvo

Atualmente vêm surgindo novas alternativas para pacientes refratários aos esquemas de resgate tradicionais através de medicamentos com terapias alvo como as seguintes.

Anticorpos monoclonais como o anti-CD30 (brentuximabe) e mais recente o inibidor de PDL e PDL1 (nivolumabe)

O brentuximabe está aprovado para pacientes adultos com Hodgkin recaído/ refratário após TCTH autólogo ou após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TCTH ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento. Como o status da doença pré-transplante alogênico é altamente preditiva de desfecho, a incorporação do brentuximabe tem se mostrado segura e efetiva. Com 2 a 4 doses usadas isoladamente tem-se alcançado taxas de remissão completa em torno de 30 a 40%.(43)

Nivolumabe é uma terapia alvo anti-PD1 com resultados promissores nos pacientes portadores de doença de Hodgkin crônica submetidos a terapias intensivas anteriores. Em um estudo fase 2, com 80 pacientes recidivados pós transplante autólogo e recidivados ou refratários ao brentuximabe, a resposta global foi de 66.3% após mediana de 8,9 meses de tratamento, com baixa toxicidade e nenhuma morte relacionada ao tratamento. Estes dados necessitam de um seguimento a longo prazo, porém sugerem alta eficácia deste medicamento na DH recidivada ou refratária.(44)

Com relação à segurança e eficácia do nivolumab pré-TCTH alogênico observou-se maior taxa de complicações pós-TCTH alogênico, tais como DECH hiperaguda, DECH grave, síndrome febril não infecciosa, SOS e outras reações adversas imune mediadas. Estudo retrospectivo com 39 pacientes que utilizaram os inibidores de PD-1, com mediana de tempo de 62 dias pré-TCTH alogênico, observou-se num seguimento de 12 meses uma taxa de DECH aguda Grau II-IV, Grau III-IV e DECH crônica de 44%, 23% e 41% respectivamente. Houve 4

mortes relacionadas ao tratamento (1 SOS e 3 de GVHD hiperagudo). Sete pacientes apresentaram síndrome febril não infecciosa necessitando de corticoterapia prolongada. A incidência de recaída e de mortalidade não relacionada a recaída em 1 ano foi de 14% e 11%, respectivamente. A SG e SLP em 1 ano foi de 89 e 76%, respectivamente. O TCTH alogênico pós uso dos inibidores de PD-1 parece factível, porém deve-se atentar para um maior risco de toxicidade e DECH. (65)

Também podemos citar os inibidores da histona desacetilase: panabinostat ou vorinostat, imunomoduladores (lenalidomida), os inibidores de mTor (everolimus) e o inibidor de proteasoma (bortezomibe) ou ainda uma combinação de agentes de ações diferentes, porém sinérgicas, que poderão beneficiar grupos de pacientes intensamente tratados ou refratários. (40) (45)

Embora a terapia com agentes alvos esteja avançando, alguns ainda estão em testes clínicos e não ocupam o espaço de terapia convencional. Outros conforme citados acima, tem tido resultados satisfatórios como ponte para o transplante alogênico ou terapia isolada alcançando boas taxas de sobrevida livre de doença.

O transplante alogênico

A indicação do TCTH alogênico tem sido restrita aos pacientes que recaem após múltiplas linhas de tratamento, incluindo o TCTH autólogo, ou àqueles que possuem doença refratária. Isso se dá pela alta taxa de mortalidade relacionada ao procedimento e pela controvérsia sobre o efeito imunológico do enxerto contra o linfoma quando se utiliza um condicionamento mieloablativo. (21)(40)(46)(47)

Dados do CIBMTR contemplaram 100 pacientes com LH avançado, submetidos a TCTH mieloablativo, e constataram uma mortalidade relacionada de 61% e probabilidade de sobrevida em 3 anos de apenas 21%.(46)

O grupo francês fez um estudo retrospectivo que comparou dados mais recentes entre TCTH mieloablativo e RIC em doença de Hodgkin. Consideraram que com a melhoria das técnicas de tipagem e do aperfeiçoamento do TCTH poderiam ter reduzido as taxas de mortalidade do TCTH mieloablativo. Os dados demonstraram uma redução das taxas de mortalidade, com menor taxa de recaída no grupo do condicionamento mieloablativo, sem, no entanto, comprovar significância estatística. Desta maneira, o TCTH mieloablativo poderia ser considerado para pacientes extremamente jovens, com maior tolerância a toxicidade.(48)

Transplante alogênico com condicionamento de intensidade reduzida (RIC)

A despeito da ausência de ensaios clínicos randomizados, o TCTH RIC com doador aparentado ou não aparentado ou haploidêntico tem sido uma opção terapêutica para tratamento de LH recaídos após autólogo ou sem resposta sendo até as terapias de resgate. (41) TCTH RIC é considerado como escolha de tratamento pela sociedade Americana para estes pacientes. (45) O uso deste condicionamento permite uma redução drástica na mortalidade relacionada ao procedimento, no entanto as taxas de recaída permanecem elevadas.(46)

Estudos prospectivos publicados pelo GEL/TAMO e LWP, divulgam uma sobrevida livre de progressão de 47% em 1 ano e de 18% em 4 anos, naqueles

recaídos após autólogo, submetidos ao RIC, tanto com doadores relacionados quanto não relacionados.(41) A taxa de mortalidade não relacionada foi 8% em 100 dias e 15 % em 1 ano, sendo a recaída a maior causa de falha. A doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) crônica foi associada com menores taxas de recaída. Pacientes resgatados com quimioterapia convencional, sem a possibilidade de TCTH aparentado RIC alcançaram sobrevidas livre de doença e global significativamente inferiores, enquanto aqueles que receberam resgate seguido de TCTH aparentado RIC, obtiveram tempos de sobrevidas estatisticamente superiores. A resposta completa pré-TCTH foi um diferencial para aumento nas sobrevidas livre de linfoma e global, enfatizadas na publicação de Sarina e colaboradores. (49)

Atualmente o uso de brentuximabe (anticorpo monoclonal anti-cd30) tem alcançado taxas de remissão em torno de 75% nos pacientes, incluído aqueles considerados refratários a outros esquemas de salvamento. (50) Desta forma o uso do brentuximabe como resgate permite uma taxa de resposta completa maior, podendo ser utilizado como ponte para realização do RIC. (18), Até o momento não existe consenso no número de ciclos pré-TCTH, podendo variar de 4 a 8 ciclos.(50) (51)

Os melhores resultados são obtidos nos pacientes quimiossensíveis ao resgate. Porém, em pacientes jovens, idade < 45 anos, que não atingem resposta completa com regimes de salvamento, o TCTH alogênico aparentado RIC ainda pode representar uma possibilidade de 25% na sobrevida global.

Regimes condicionamento em TCTH alogênico RIC

Não há consenso em relação aos regimes de condicionamento para TCTH RIC. Esquemas associando fludarabina com alquilantes são preconizados. Foram divulgados melhores resultados com esquema fludarabina + melfalano (FLUMEL): baixas taxas de TRM (7%) e sobrevidas global e livre de doença de 64% e 32%, respectivamente.(52) No entanto devido à redução da disponibilidade do melfalano pode-se optar por outros regimes. A tabela 3 contém as possibilidades de condicionamento em RIC.

Tabela 3: Regimes condicionamento para o TCTH RIC (66)

Regime	Dose total	Dose diária	Dias
Fludara	90 mg/m ²	30 mg/m ²	D -4,-3,-2
TBI	2 GY	2GY	D-1
Ciclofosfamida	120 mg/kg	60 mg/kg	D-7,D-6
Fludarabina	125 mg/m ²	25 mg/m ²	D-5,-4,-3,-2
Fludarabina	125 mg/m ²	25 mg/m ²	D-6,-5,-4,-3,-2
Melfalano	140 mg/m ²	70 mg/m ²	D -3,D-2
Fludarabina	100-125 mg/m ²	25 mg/m ²	D-6,-5,-4,-3,-2
Thiotepa	5-10 mg/kg	5 mg/kg	D-3,D-2
Fludarabina	150 mg/m ²	30 mg/m ²	D-7,-6,-5,-4,-3
Busulfano	6,4 mg/kg	3,2 mg/kg	D-4, D-3

Transplante haploidêntico

Devido à falta de doadores aparentados compatíveis, o transplante haploidêntico tem ganhado força, principalmente após introdução da ciclofosfamida 50mg/kg/dia (D+3 e D+4) pós-transplante, visando depleção de células T alorreativas *in vivo*. A vantagem do haploidêntico consiste na busca mais próxima e rápida do doador; porém há desvantagens ponderáveis como falha do enxerto, reconstituição imune demorada, DECH grave e taxa de mortalidade não desprezível. (53)

Durante a última década, estudos uni e multicêntricos têm demonstrado que a administração de doses elevadas de ciclofosfamida pós-transplante permite a enxertia adequada com baixos índices de rejeição e aceitáveis taxas de mortalidade não relacionada a recaída e DECH, porém a recidiva da doença pós transplante manteve-se como a principal causa de falha do tratamento. Em relação à fonte de células-tronco, os resultados dos transplantes utilizando células-tronco periféricas (CTP) e medula óssea são comparáveis, porém parece haver menor taxa de falência do enxerto quando se utilizou CTP, sem aumento da DECH. (53) (54)

O grupo italiano de transplante realizou estudo multicêntrico, retrospectivo, visando avaliar a eficácia do transplante alogênico de intensidade reduzida nos pacientes com linfoma de Hodgkin com recaída após transplante autólogo. Foram excluídos os pacientes primariamente refratários. De um total de 185 pacientes, 122 (55%) apresentavam HLA compatível familiar, 32% não aparentados, 13% haploidênticos e 63 pacientes não encontraram qualquer doador. Numa mediana de seguimento de 48 meses, a sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) foram superiores no grupo que apresentava doador, (39.3% versus 14.2%, e 66% versus 42%, respectivamente, $P < 0,001$). Na análise multivariada, a presença de um doador esteve associada tanto à SLP quanto à SG ($P < 0,001$). Os pacientes em remissão completa apresentaram melhor SLP e SG.(55)

Outro estudo multicêntrico avaliou 90 pacientes submetidos ao transplante alogênico não mieloablativo em linfoma de Hodgkin. Todos eram extensamente tratados, 92% recidivados após TCTH autólogo. Dentre estes, 38 tinham doadores HLA compatíveis aparentados, 24 não aparentados e 28 haploidênticos aparentados.(54) Numa mediana de 25 meses, a SG, a SLP e a recidiva foram, respectivamente, 53%, 23% e 56% com HLA compatível aparentado; 58%, 29% e 63% com não aparentado; e 58%, 51% e 40% com o haploidêntico aparentado. Foi verificado menor risco de recidiva no TCTH haploidêntico quando comparado ao TCTH aparentado ($p = 0.01$) e não aparentado ($P = 0.03$). A mortalidade não relacionada com recaída foi significativamente menor no transplante haploidêntico ($P = 0.02$). A incidência de DECH aguda grau III/IV e crônica extensa foi 16% e 50% (HLA-*matched* aparentado), 8% e 63% (não aparentado), e 11% e 35% (haploidêntico), respectivamente. (54)

Em estudo nacional recente, multicêntrico, utilizando como regime de condicionamento fludarabina, ciclofosfamida, TBI e ciclofosfamida pós, Pitombeira de Lacerda et al. demonstraram taxas de sobrevida livre de doença e sobrevida global em 2 anos de 54% e 66% respectivamente com taxas de mortalidade não relacionadas a recaída de 26%.(56) Estes dados publicados mencionam resultados animadores em prol do transplante haploidêntico.

Entretanto, ainda é preciso vencer barreiras da falha de pega, reduzir a doença do enxerto e a recaída e, conseqüentemente, a mortalidade relacionada.

Estudo recente do grupo francês comparando transplante haploidêmico com cordão ou doadores alternativos com *mismatch*, demonstraram tendência a uma superioridade para o TCTH haploidêmico. No entanto, ainda não existem dados suficientes para optar por um haploidêmico na disponibilidade de um doador não aparentado 10 x 10. (57) Os resultados do transplante haploidêmico para linfoma de Hodgkin são animadores e esta pode ser uma opção para pacientes sem doador HLA compatível disponível.

Indicações e níveis de evidência

Indicação	Grau de recomendação	Nível de evidência
Terapia inicial- ABVD	A	IA
TCTH autólogo	A	1B
TCTH mieloablativo	C	4C
TCTH RIC aparentado	B	2C
TCTH RIC não aparentado	B	2C
TCTH haploidêntico	B	2C

Referências bibliográficas

1. Connors JM. State-of-the-art therapeutics: Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Sep 10;23(26):6400–8.
2. Jaffe ES, Banks PM, Nathwani B, Said J, Swerdlow SH, Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of lymphoid neoplasms: a report from the Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. The Ad Hoc Committee on reporting of lymphoid neoplasms. *Hum Pathol*. 2002 Nov;33(11):1064–8.
3. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3059–68.
4. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. Hodgkin's lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii70-75.
5. Follows GA, Ardeshtna KM, Barrington SF, Culligan DJ, Hoskin PJ, Linch D, et al. Guidelines for the first line management of classical Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2014 Jul;166(1):34–49.
6. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009 Apr;94(4):550–65.
7. El-Galaly TC, d'Amore F, Mylam KJ, de Nully Brown P, Bøgsted M, Bukh A, et al. Routine bone marrow biopsy has little or no therapeutic consequence for positron emission tomography/computed tomography-staged treatment-naive patients with Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2012 Dec 20;30(36):4508–14.
8. Brusamolino E, Bacigalupo A, Barosi G, Biti G, Gobbi PG, Levis A, et al. Classical Hodgkin's lymphoma in adults: guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management, and follow-up. *Haematologica*. 2009 Apr;94(4):550–65.
9. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017 May;15(5):608–38.
10. Moskowitz AJ, Perales M-A, Kewalramani T, Yahalom J, Castro-Malaspina H, Zhang Z, et al. Outcomes for patients who fail high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell rescue for relapsed and primary refractory Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol*. 2009 Jul;146(2):158–63.
11. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Jun 15;359(9323):2065–71.
12. Sibon D, Brice P. Optimal treatment for relapsing patients with Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Hematol*. 2009 Jun;2(3):285–95.

13. Smith SD, Moskowitz CH, Dean R, Pohlman B, Sobecks R, Copelan E, et al. Autologous stem cell transplant for early relapsed/refractory Hodgkin lymphoma: results from two transplant centres. *Br J Haematol*. 2011 May;153(3):358–63.
14. Abdel-Rahman F, Hussein A, Alfamily M, Al-Zaben A, Hussein N, Addasi A 'a. High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic Progenitor Cells Transplantation for Recurrent or Refractory Hodgkin's Lymphoma: Analysis of King Hussein Cancer Center Results and Prognostic Variables. *ISRN Oncol*. 2012;2012:249124.
15. Colpo A, Hochberg E, Chen Y-B. Current status of autologous stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *The Oncologist*. 2012;17(1):80–90.
16. Reece DE, Connors JM, Spinelli JJ, Barnett MJ, Fairey RN, Klingemann HG, 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 Mar 1;83(5):1193–9.
17. Bierman PJ, Lynch JC, Bociek RG, Whalen VL, Kessinger A, Vose JM, et al. The International Prognostic Factors Project score for advanced Hodgkin's disease is useful for predicting outcome of autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2002 Sep;13(9):1370–7.
18. Moskowitz CH, Matasar MJ, Zelenetz AD, Nimer SD, Gerecitano J, Hamlin P, et al. Normalization of pre-ASCT, FDG-PET imaging with second-line, non-cross-resistant, chemotherapy programs improves event-free survival in patients with Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2012 Feb 16;119(7):1665–70.
19. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):434–42.
20. Ramzi M, Rezvani A, Dehghani M. GDP versus ESHAP Regimen in Relapsed and/or Refractory Hodgkin lymphoma: A Comparison Study. *Int J Hematol-Oncol Stem Cell Res*. 2015 Jan 1;9(1):10–4.
21. Kuruvilla J, Keating A, Crump M. How I treat relapsed and refractory Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2011 Apr 21;117(16):4208–17.
22. Aparicio J, Segura A, Garcerá S, Oltra A, Santaballa A, Yuste A, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 1999 May;10(5):593–5.
23. Josting A, Rudolph C, Reiser M, Mapara M, Sieber M, Kirchner HH, et al. Time-intensified dexamethasone/cisplatin/cytarabine: an effective salvage therapy with low toxicity in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2002 Oct;13(10):1628–35.
24. Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2007 Jan;92(1):35–41.
25. Desch CE, Lasala MR, Smith TJ, Hillner BE. The optimal timing of autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease patients after a chemotherapy relapse. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1992 Feb;10(2):200–9.

26. Alegre A. Optimal mobilization method and CD34+ dose calculation for autologous PBSC transplant in myeloma patients: two important unresolved questions. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(8):593–5.
27. Kessinger A, Armitage JO, Landmark JD, Weisenburger DD. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*. 1986 Mar;14(3):192–6.
28. Narayanasami U, Kanteti R, Morelli J, Klekar A, Al-Olama A, Keating C, et al. Randomized trial of filgrastim versus chemotherapy and filgrastim mobilization of hematopoietic progenitor cells for rescue in autologous transplantation. *Blood*. 2001 Oct 1;98(7):2059–64.
29. Akard L. Optimum methods to mobilize stem cells. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 Aug;18(16):3063.
30. Gertz MA, Kumar SK, Lacy MQ, Dispenzieri A, Hayman SR, Buadi FK, et al. Comparison of high-dose CY and growth factor with growth factor alone for mobilization of stem cells for transplantation in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Apr;43(8):619–25.
31. Koç ON, Gerson SL, Cooper BW, Laughlin M, Meyerson H, Kutteh L, et al. Randomized cross-over trial of progenitor-cell mobilization: high-dose cyclophosphamide plus granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor plus G-CSF. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2000 May;18(9):1824–30.
32. Mohty M, Duarte RF, Croockewit S, Hübel K, Kvalheim G, Russell N. The role of plerixafor in optimizing peripheral blood stem cell mobilization for autologous stem cell transplantation. *Leukemia*. 2011 Jan;25(1):1–6.
33. Shpall EJ, Champlin R, Glaspy JA. Effect of CD34+ peripheral blood progenitor cell dose on hematopoietic recovery. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 1998;4(2):84–92.
34. Duarte FB, Prado B de PA, Vieira GMM, Costa LJ. Mobilization of hematopoietic progenitor cells for autologous transportation: consensus recommendations. *Rev Assoc Medica Bras* 1992. 2016 Oct;62 Suppl 1:10–5.
35. Gaspard MH, Maraninchi D, Stoppa AM, Gastaut JA, Michel G, Tubiana N, et al. Intensive chemotherapy with high doses of BCNU, etoposide, cytosine arabinoside, and melphalan (BEAM) followed by autologous bone marrow transplantation: toxicity and antitumor activity in 26 patients with poor-risk malignancies. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1988;22(3):256–62.
36. Wang EH, Chen YA, Corringham S, Bashey A, Holman P, Ball ED, et al. High-dose CEB vs BEAM with autologous stem cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2004 Oct;34(7):581–7.
37. Kebriaei P, Madden T, Kazerooni R, Wang X, Thall PF, Ledesma C, et al. Intravenous busulfan plus melphalan is a highly effective, well-tolerated preparative regimen for autologous stem cell transplantation in patients with advanced lymphoid malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2011 Mar;17(3):412–20.
38. Tarella C, Zallio F, Caracciolo D, Cuttica A, Corradini P, Gavarotti P, et al. High-dose mitoxantrone + melphalan (MITO/L-PAM) as conditioning regimen supported by peripheral blood progenitor cell (PBPC) autograft in 113 lymphoma patients: high tolerability with reversible cardiotoxicity. *Leukemia*. 2001 Feb;15(2):256–63.
39. Perz JB, Giles C, Szydlo R, O'Shea D, Sanz J, Chaidos A, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory

- Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2007 Jan;39(1):41–7.
40. Crump M. Management of Hodgkin lymphoma in relapse after autologous stem cell transplant. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program*. 2008;326–33.
 41. Sureda A, Canals C, Arranz R, Caballero D, Ribera JM, Brune M, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning in patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. Results of the HDR-ALLO study - a prospective clinical trial by the Grupo Español de Linfomas/Trasplante de Médula Osea (GEL/TAMO) and the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Haematologica*. 2012 Feb;97(2):310–7.
 42. Todisco E, Castagna L, Sarina B, Mazza R, Anastasia A, Balzarotti M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation in patients with refractory or progressive Hodgkin's disease after high-dose chemotherapy and autologous stem cell infusion. *Eur J Haematol*. 2007 Apr;78(4):322–9.
 43. Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. 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 Lond Engl*. 2015 May 9;385(9980):1853–62.
 44. Younes A, Santoro A, Shipp M, Zinzani PL, Timmerman JM, Ansell S, 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. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1283–94.
 45. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2016 Jun;91(4):434–42.
 46. Sureda A, Domenech E, Schmitz N, Dreger P, Lymphoma Working Party of the European Group for Stem Cell Transplantation. The role of allogeneic stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2014 Jun;15(2):238–47.
 47. Hoppe RT, Advani RH, Ai WZ, Ambinder RF, Aoun P, Bello CM, et al. Hodgkin Lymphoma Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. 2017 May;15(5):608–38.
 48. Genadieva-Stavrik S, Boumendil A, Dreger P, Peggs K, Briones J, Corradini P, et al. Myeloablative versus reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for relapsed/refractory Hodgkin's lymphoma in recent years: a retrospective analysis of the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Dec;27(12):2251–7.
 49. Sarina B, Castagna L, Farina L, Patriarca F, Benedetti F, Carella AM, et al. Allogeneic transplantation improves the overall and progression-free survival of Hodgkin lymphoma patients relapsing after autologous transplantation: a retrospective study based on the time of HLA typing and donor availability. *Blood*. 2010 May 6;115(18):3671–7.
 50. Chen R, Wang F, Zhang H, Chen B. Brentuximab vedotin for treatment of relapsed or refractory malignant lymphoma: results of a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:2277–83.

51. Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2012 Jul 19;120(3):560–8.
52. Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica*. 2008 Feb;93(2):257–64.
53. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008 Jun;14(6):641–50.
54. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, Noriega V, Potter V, Streetly M, et al. Peripheral blood hematopoietic stem cells for transplantation of hematological diseases from related, haploidentical donors after reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2014 Jun;20(6):890–5.
55. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2008 Nov;14(11):1279–87.
56. Pitombeira de Lacerda M, Arrais Rodrigues C, Pereira AD, Novis Y, Fonseca M, Silva RL, et al. Human Leukocyte Antigen-Haploidentical Transplantation for Relapsed/Refractory Hodgkin Lymphoma: A Multicenter Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2017 Apr;23(4):705–7.
57. Gauthier J, Castagna L, Garnier F, Guillaume T, Socié G, Maury S, et al. Reduced-intensity and non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation from alternative HLA-mismatched donors for Hodgkin lymphoma: a study by the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy. *Bone Marrow Transplant*. 2017 May;52(5):689–96.
58. Gallamini A, Barrington SF, Biggi A, et al. The predictive role of interim positron emission tomography for Hodgkin lymphoma treatment outcome is confirmed using the interpretation criteria of the Deauville five-point scale. *Haematologica*. 2014 Jun;99(6):1107-13. doi: 10.3324/haematol.2013.103218.
59. Gallamini A, Kostakoglu L. Interim FDG-PET in Hodgkin lymphoma: a compass for a safe navigation in clinical trials? *Blood*. 2012 Dec 13;120(25):4913-20. doi: 10.1182/blood-2012-03-403790.
60. Radford J, Illidge T, Counsell N, et al. Results of a trial of PET-directed therapy for early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2015 Apr 23;372(17):1598-607. doi: 10.1056/NEJMoa1408648.
61. Wilke C, Cao Q, Dusenbery KE, Bachanova V, Lazaryan A, Lee CK, Yuan J. Role of Consolidative Radiation Therapy After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017 Sep 1;99(1):94-102. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.05.007.

62. Calderón-Cabrera C, Carmona González M, Martín J, Ríos Herranz E, Noguerol P, De la Cruz F, Carrillo E, Falantes JF, Parody R, Espigado I, Pérez-Simón JA. Intermediate doses of cytarabine plus granulocyte-colony-stimulating factor as an effective and safe regimen for hematopoietic stem cell collection in lymphoma patients with prior mobilization failure. *Transfusion*. 2015 Apr;55(4):875-9. doi: 10.1111/trf.12906.
63. Giebel S, Kruzel T, Czerw T. Intermediate-dose Ara-C plus G-CSF for stem cell mobilization in patients with lymphoid malignancies, including predicted poor mobilizers. *Bone Marrow Transplant*. 2013 Jul;48(7):915-21. doi: 10.1038/bmt.2012.269.
64. Sakellari I, Mallouri D, Batsis I, et al. Carmustine, etoposide, cytarabine and melphalan versus a newly designed intravenous busulfan-based Busulfex, etoposide and melphalan conditioning regimen for autologous hematopoietic cell transplant: a retrospective matched-pair analysis in advanced Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(11):3071-81. doi: 10.3109/10428194.2015.1028054.
65. Merryman RW, KIM HT, Zinzani PL, et al. Safety and efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplant after PD-1 blockade in relapsed/refractory lymphoma. *Blood*. 2017;129(10):1380-1388.
66. Devine SM, Owzar K, Blum W, et al. Phase II Study of Allogeneic Transplantation for Older Patients With Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Using a Reduced-Intensity Conditioning Regimen: Results From Cancer and Leukemia Group B 100103 (Alliance for Clinical Trials in Oncology)/Blood and Marrow Transplant Clinical Trial Network 0502. *J Clin Oncol*. 2015 Dec 10;33(35):4167-75.