

Diretrizes para Transplante de Células Tronco Hematopoiéticas 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

Daniela Ferreira Dias: Instituto Hemomed-Oncologia e Hematologia

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

Linfoma Difuso de Grandes células B (LDGC):

Terapia de alta dose e transplante autólogo como consolidação

A adição de rituximabe ao protocolo quimioterápico CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) significativamente melhorou os resultados para pacientes com LDGC-B, o mais frequente subtipo dos Linfomas não-Hodgkin (LNH)¹. Apesar do 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), que permanece como o principal preditor de resposta na era rituximabe. Neste subgrupo de pacientes de alto-risco, as taxas de sobrevivência permanecem em torno de 50%.

Na era pré-rituximabe, em pacientes jovens com linfomas B agressivos, uma série de estudos randomizados comparou quimioterapia convencional (QT) com terapia de alta dose (TAD) e resgate com transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo. A tabela 1 mostra esses 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				
Haioum (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 desses 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.

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 terapêuticos ⁸⁻¹⁰. 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.

Em 2013 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%), a sobrevida foi significativamente encurtada no grupo controle (QT). Estes achados poderiam indicar que em pacientes de alto risco ao IPI, a intensificação precoce poderia 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 positivo previamente ao transplante¹⁴. Estudo de fase III recente abordando a estratégia de intensificação do regime de indução com transplante autólogo como parte da primeira linha em pacientes de alto risco, não demonstrou diferença nas taxas de SG¹⁵.

Transplante 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 sobrevida, em dois anos, inferiores a 25%. Com base no estudo randomizado *PARMA TRIAL*¹⁶, TCTH autólogo é o tratamento de escolha para pacientes com recidiva quimiossensível. Neste estudo, transplante autólogo foi significativamente superior à terapia de resgate com DHAP apenas. 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}.

Mesmo na era rituximabe, alguns pacientes com recidiva de doença poderão ter sobrevida de longo prazo com terapia de segunda linha apropriada e autotransplante¹⁹. Entretanto, piores resultados são esperados naqueles pacientes que não obtêm RC com terapia de primeira linha, ou que tem RC de curta duração ou recidiva com IPI alto. No *CORAL trial* menos que 25% dos pacientes que recidivaram dentro de 1 ano do diagnóstico alcançaram sobrevida livre de doença de longo prazo com transplante autólogo²⁰. Análise final deste estudo²¹, 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.

Transplante alogênico

Pacientes com LDGC-B que falham a múltiplas quimioterapias ou ao transplante autólogo tem mediana de SG de aproximadamente 10 meses na era rituximabe²². 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 mieloblático 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 mieloabláticos, de intensidade reduzida, seria possível promover o controle imunológico do tumor, com aumento nas taxas de sobrevida e redução da MRT²⁵.

Em linfomas agressivos, regimes verdadeiramente não mieloabláticos 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 EVL²⁶.

Análise feita por Fenske e cols²⁷ revisaram os estudos recentes envolvendo transplante alogênico em LDGC. As taxas de SG de longo prazo variaram de 25-50%, porém as taxas de mortalidade relacionada ao procedimento de 25-30% permanecem uma desvantagem.

Uma grande análise retrospectiva do CIBMTR²⁸ comparou os resultados de transplante autólogo (n=5837) ou transplante alogênico 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%), sem demonstrar menor progressão ou recidiva comparado ao transplante autólogo. As taxas de SLP e SG com alogênico comparado com autólogo foram 22% *versus* 43% e 22% *versus* 49%, respectivamente.

Recente estudo do EBMT Lymphoma Working Party²⁹ 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), com 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. Recentemente CIBMTR desenvolveu um modelo prognóstico onde indicações de transplante alogênico incluiriam casos de falha em obter RC onde o transplante autólogo não seria factível; LDGCB transformado de um linfoma indolente, e LDGCB double-hit¹⁸.

RECOMENDAÇÕES LDGC-B

- 1. Transplante autólogo não pode ser recomendado como consolidação de remissão para os pacientes com linfoma difuso de grandes células-B, independentemente do subgrupo ao IPI (1A).**
 - a. Resultados de estudos de fase III, incorporando rituximabe, ainda não demonstraram benefício do transplante autólogo como parte da 1ª linha, mesmo em IPI de alto risco e com regimes de indução intensificados
 - b. Pacientes selecionados, incorporando na análise de risco outras características biológicas adversas, além do IPI, 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); independentemente do momento da recidiva

- a. Regime de resgate 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)

3. Transplante alogênico em LDGC-B:

- a. Transplante alogênico é uma opção viável em pacientes jovens com LDGC recidivados, incluindo aqueles que falharam ao transplante autólogo. (C3)
- b. Os melhores resultados estão entre os pacientes jovens, com doença QS, recidiva > 1 ano pós-autólogo.
- c. Pacientes devem receber, preferencialmente, condicionamento de intensidade reduzida, com doença mínima pré-transplante (2C)

-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 sobrevida de 47% para 60% nas últimas décadas ³⁰. Quando o tratamento é indicado, o novo “*gold standard*” consiste de imunoquimioterapia seguida por manutenção com rituximabe, demonstrado no *PRIMA trial* por Salles e cols ³¹. 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, confirmou a superioridade de manutenção com rituximabe, mesmo em pacientes previamente tratados ³².

- 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 foram comparados ao 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 disso, pacientes (28/40) tratados com CHOP e rituximabe que receberam salvamento com terapia intensificada, foram 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. O uso de transplante autólogo para LF em primeira RC não é indicado.

-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*)³⁹ 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 resultados. Rituximabe deve ser incluído na estratégia de salvamento, principalmente como manutenção pós-transplante⁴¹, mesmo quando utilizado previamente⁴⁰. 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 à abordagem com transplante autólogo. Dados de estudos retrospectivos ³⁹, indicam significativo 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 CIBMTR⁴², 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 cols ⁴³ 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 consequentemente, TRM.

O único estudo prospectivo randomizado comparando transplante autólogo e alogênico em recidiva de LF foi precocemente encerrado devido ao baixo recrutamento⁴⁴. 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 SW ⁴⁵, 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 ^{REF 45}

Estudo	N	Condiçã a Mento	% DA	Rec %	Sequime nto (meses)	DC T	TRM %	Sobrevida %
Khouri 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 Linfoma Folicular 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 imunoquimioterapia 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)**, e como manutenção pós-transplante
- d. Quando indicado, o papel do transplante autólogo permanece, independentemente 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 irradiação corporal total 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 linfoma de células do manto (LCM), onde a mediana de duração de resposta era de 12 a 18 meses apenas. Atualmente, a incorporação de outros agentes como bendamustina, bortezomib e lenalidomide na terapia da primeira linha tem melhorado estes resultados, com taxas de SLP variando de 27 a 35 meses ⁴⁶. Em doença agressiva a combinação rituximabe e o regime quimioterápico hyper-CVAD, sem subsequente consolidação, pode promover altas taxas de RC em pacientes jovens ⁴⁷, mas com altas taxas de toxicidade. O esquema R-CHOP/R-DHAP alternados na indução mostrou melhores taxas de RC e SLF além de menor toxicidade que R-hyperCVAD ⁴⁸.

-TCTH autólogo em primeira remissão-

A consolidação com TCTH autólogo como parte do tratamento de primeira linha para pacientes portadores de LCM, foi baseada em estudos não controlados e um estudo prospectivo e randomizado comparou consolidação com TCTH autólogo ou manutenção com interferon (IFN) em pacientes pós primeira remissão. Este estudo demonstrou que o TCTH autólogo proporcionou um benefício significativo para a SLP sobre IFN ⁴⁹. Não houve diferença nas taxas de sobrevida global.

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 ainda pode oferecer benefício clínico significativo ⁵⁰.

Estudo do MD Anderson Cancer Center ⁵¹ 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* ⁵². Os resultados demonstraram que SLD prolongada em LCM é possível após TCTH autólogo associado a rituximabe, em primeira remissão. Atualização de 15 anos deste estudo ⁵³, mostrou que apesar de longa duração de resposta nos grupos de risco intermediário, observou-se um contínuo padrão de recidiva e as curvas de sobrevida não alcançaram platô. A manutenção pós-transplante autólogo com rituximabe, por 2 a 3 anos, promovem melhores taxas de SLE, SLP e SG ⁵⁹.

-TCTH autólogo na recidiva/refratariedade-

Estudos retrospectivos tem sugerido que transplante autólogo tem valor limitado na doença recidivada e/ou refrataria. Estudos mais recentes, revisados por Cohen e cols ⁵⁴, indicam que remissões duráveis, variando de 2 a 4 anos, podem ser observadas em pacientes selecionados e ainda quimiosensíveis. O transplante autólogo neste contexto poderia ser oferecido, nos pacientes com contandicações ao transplante alogênico, com o entendimento que esta terapia não é curativa.

- 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, proporcionou uma tendência de menor recaída/progressão quando comparado à TCTH autólogo. Há um platô 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 e elevado risco de recaída com o TCTH autólogo (exemplo aqueles que não atingiram RC) ⁵⁵.

Estudo do *EBMT* com 279 pacientes de LCM recidivados, analisou o impacto do transplante alogênico com RIC ⁵⁶. 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 outra 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 ⁵⁷. Dados de registro do CIBMTR analisando os dados de alo-TCTH com auto-TCTH em primeira RC ou RP não mostrou benefícios em termos de SLP E SG ⁵⁸. Além disso, quando alo-TCTH é utilizado precocemente foi associado com significante maior mortalidade.

A Tabela 3 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	(cond)	SEG Meses	TRM 2a	SLD 2a	SG 2a
Khouri 1999	Retrosp	16	31%	94%	0%	CY/TBI (11) Flu/araC/cisp		37%	55% 3ª	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%
<u>Condicionamento de Intensidade reduzida</u>										
Maris 2004	Retrosp	33	0%	48%	0%	Flu/TBI2	25	24%	60%	65%
Khoury 2003	Retrosp	18	0%	72%	0%	FCR (13) Flu/araC/cisp	26	11%	82%*	86% 3a
Morris 2004	Retrosp	10	Na	Na	100%	Flu/Mel/CD5 2	36	20%	50% 3a	60% 3a
Le Gouill 2008	Retrosp	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	Retrosp	121	46%	63%	14%	FCR (30) Flu/araC/	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 cororal total; FCR(fludarabina, ciclofosfamida, rituximabe); *SLP*

Estudos mais recentes, revisados por Fenske e cols⁴⁶ de transplante alogênico e RIC tem demonstrando taxas de SG, em 5 anos de até 73%. 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 menor com autólogo .

RECOMENDAÇÕES EM LINFOMA DE CÉLULAS DO MANTO

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

- a. Manutenção pós-transplante com rituximabe por 2-3 anos, prolonga as taxas de SLP, SLE e SG

2. Transplante autólogo pode promover remissões duráveis em LCM com recidiva de doença (2B)

3. Transplante alogênico, com condicionamento intensidade reduzida, deve ser oferecido a pacientes com recidiva pós-autólogo e com doador HLA-compatível (3C).

- a. Pacientes com múltiplas recidivas, podem se beneficiar de RIC alo **(4C)**. Quando indicado, deve ser realizado o mais precocemente possível.

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, quando comparados a LDGC⁶⁰. 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 subtipos⁶¹, e taxas inferiores a 10% em doença recidivada⁶².

Estudos em doença recidivada o TCTH autólogo tem promovido taxas de SG e SLP, em 3 anos, de 35%-58% e 28%-50%, respectivamente⁶³.

-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 pela diferença no desenho dos estudos⁶⁴⁻⁶⁷.

Análise final de estudo prospectivo multicêntrico (NGL-T-01) publicado 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, 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%, respectivamente⁶⁸. Esses resultados são encorajadores, uma vez que as taxas de sobrevida de tratamento convencional em doença recidivada são inferiores a 10%⁶². 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 aqueles transplantados com doença recidivada ou refratária ⁶⁹.

-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 cols ⁷⁰ 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 cols⁷¹, 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 2014, tem demonstrado a aplicabilidade do TCTH alogênico para doença refratária/recidivada em praticamente todos os subtipos de LCTP ⁷². Fatores independentes afetando as taxas de sobrevida são idade, performance status >2, subtipo angioimunoblástico ⁷³. 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.

TABELA 4. Resumo Indicações de Transplante em Linfomas 2017

Tipo de Linfoma	Autólogo	Recomendação	Alogênico	Recomendação
<u>LDGC B</u>	- recidiva	A 1a	Recidiva pós-autólogo	
	- falência de Indução	C 3	Falência de indução	C 3
	-alto-risco (1RC/1RP)*	?		
<u>Folicular</u>	recidiva	A 1a	2ª remissão (ou múltiplas recidvas) Falência de indução	C 3
	Falência de indução		Falha pós-auto	
<u>Manto</u>	1ª Recidiva	B 2b	Múltiplas recidvas	C 3
	1ª RC/RP	A 1a	Falência de indução primária	C 3
<u>LCTP</u>	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. Petrich AM, Ghandi M , Jovanovic B, et al. Impact of induction regimen and stem cell transplantation on outcomes in double-hit lymphoma: a multicenter retrospective analysis. *Blood* 2014; 124:2354-2361.

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. Chiappella A, Martelli M, Angelucci E, et al. Rituximab-dose-dense chemotherapy with or without high-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation in high-risk diffuse large B-cell lymphoma (DLCL04): final results of a multicenter, open-label, randomized, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1076-1088.
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.
18. Fenske TS, Ahn KW, Graff TM, et al. Allogeneic transplantation provides durable remission in a subset of DLBCL patients relapsing after autologous transplantation. *Br J Haematol* 2016;174: 235-248.
19. Hamadami M, Hari PN, Zang Y, et al. Early failure of frontline rituximab-containing chemo-immunotherapy in diffuse large B cell lymphoma does not predict futility of autologous hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014; 20: 1729-1736.
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* 2012;30: 4462-4469.
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. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation as curative therapy for patients with non-hodgkin lymphoma: Increasingly successful application to older patients. *Biol Blood Marrow Transpl* 2016; 22:1543-1551.
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; 15:4004-13.
38. Schaaf M, Reiser M, Borchmann P, et al. High-dose therapy with autologous stem cell transplantation versus chemotherapy or immunochemotherapy for follicular lymphoma in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jan 18;1: CD007678.
39. Foster M, Gabriel DA, Shea T. Role of hematopoietic stem cell transplant in the management of follicular lymphoma. *Oncologist* 2009; 14:726-738.
40. 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.
41. Autologous stem cell transplantation with in vivo purged progenitor cells shows long-term efficacy in relapses-refractory follicular lymphoma. Arcaini L, Morello L, Tucci A, et al. *Am J Hematol* 2015; 90(3):230-234.
42. 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.
43. 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.
44. Laport GG, 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. *J Clin Oncol* 2016.
45. Kim S-W. Hematopoietic stem cell transplantation for Follicular lymphoma: Optimal timing and indication. *J Clin Exp Hematop* 2014; 54(1): 39-47.
46. Fenske TS, Hamadani M, Cohen JB, et al. Allogeneic hematopoietic transplantation as curative therapy for patients with non-hodgkin lymphoma:

Increasingly successful application to older patients. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22:1543-1551.

47. Romaguera JE, Fayad L, Feng L, *et al.* Ten year follow-up after intense chemoimmunotherapy with rituximab alternating with rituximab-high-dose metotrexate-cytarabine and without stem cell transplantation in patients with untreated aggressive mantle lymphoma. *Br J Hematol* 2010; 150:200-208.

48. Hermine O, Hoster E, Walwski J, *et al.* European Mantle Cell Lymphoma Network. Addition of high-dose cytarabine to immunochemotherapy before autologous stem cell transplantation in patients aged 65 years or younger with mantle cell lymphoma (MCL Younger): a randomized, open-label, phase 3 trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *Lancet* 2016; 388:565-575.

49. Dreyling M, Lenz G, Hoster E, *et al.* Early consolidation by myeloablative in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle-cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the European MCL Network. *Blood* 2005; 105:2677-2684.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. Eskelunde CW, Kolstad A, Jerkeman M, *et al.* 15-year follow-up of Second Nordic Mantle Cell Lymphoma trial (MCL2): prolonged remissions without survival plateau. *Br J Haematol* 2016; 175(3):410-418.

54. Cohen JB, Zain JM, Kahl BS. Current approaches to mantle cell lymphoma: Diagnosis, Prognosis, and Therapies. *Am Soc Clin Oncol Book* 2017;37:512-525.

55. 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.

56. 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.

57- 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.

58. Fenske TS, Zhang MJ, Carreras J, *et al.* Autologous or reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation for chemotherapy-sensitive mantle-cell lymphoma: analysis of transplantation timing and modality. *J Clin Oncol* 2014; 32:273-281.

59. Le Gouill S, Thieblemont C, Oberic L, et al. Rituximab after autologous stem-cell transplantation in mantle-cell lymphoma. *New Engl J Med* 2017; 28: 377:1250-1260.
60. Al-Zahrani M & Savage KJ. Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified- A review of current disease understanding and therapeutics approaches. *Hemtol Ocol Clin N Am* 2017; 31:189-207.
61. 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.
62. 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
63. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I Treat Peripheral T-cell Lymphomas. *Blood* 2014; 123:2636-2644.
64. 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.
65. 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
66. 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.
67. 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.
68. 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.
69. 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; 17:1481-89.
70. 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.
71. 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.

72. Gkatzamanidou M & Papadimitriou CA. Peripheral T-cell lymphoma: the role of hematopoietic stem cell transplantation. Crit Rev Oncol Hematol 2014; 89:248-61.

73. Dhawale TM & Shustov AR. Autologous and Allogeneic hematopoietic cell transplantation in peripheral T lymphomas. Hematol Oncol Clin N Am 2017; 31:335-537.