

Indicações de Transplante de Medula Óssea (TMO) em Linfomas não de Hodgkin

Indications for Bone Marrow Transplantation (BMT) in Non-Hodgkin's Lymphoma

Jalise Wolski *
Kátia Fassina*
Mário Sérgio Fernandes**

Resumo

Os diversos tipos de tratamentos disponíveis para os linfomas não Hodgkin, um grupo de doenças distintas, faz com que se torne difícil à escolha da melhor opção. Com a possibilidade de transplante de medula óssea (TMO), é importante que o médico saiba se há necessidade e quando deve indicar esta modalidade terapêutica ao seu paciente.

Palavras-chave

Linfoma não de Hodgkin, Linfomas, Transplante de Medula Óssea (TMO).

Abstract

The many kinds of available treatments for non-Hodgkin's lymphoma, a group of distinct diseases, makes difficult to choice the better option. With the possibility to make bone marrow transplantation (BMT), its important to doctor to know about when is necessary to commend this therapeutic option.

Key words

Non-Hodgkin's Lymphoma, Lymphoma, Bone Marrow Transplantation (BMT).

INTRODUÇÃO

Os linfomas não de Hodgkin constituem um grupo heterogêneo de doenças malignas do sistema linfóide. Como são doenças com diferentes características, as opções de tratamento também diferem entre si, devendo ser considerados fatores como histologia e extensão da doença. Marcadores moleculares e genéticos também têm sido identificados como fatores prognóstico destes tumores e auxiliares na escolha terapêutica (1, 2). As opções de tratamento hoje se baseiam na quimioterapia, associada ou não a radioterapia, imunoterapia e quimioterapia em altas doses com resgate de células tronco, o TMO autólogo.

Torna-se difícil para o médico oncologista e/ou hematologista clínico decidir a melhor opção para o seu paciente, tendo em vista as diferentes apresentações destas doenças e os diversos tratamentos disponíveis.

O TMO autólogo é uma opção de tratamento relativamente recente, que oferece boas possibilidades de cura para algumas doenças, mas não está disponível em todos os centros oncológicos, portanto, é primordial que o médico saiba a real necessidade e o momento de encaminhar seu paciente aos locais que ofereçam esta modalidade terapêutica (3, 4).

Este artigo pretende auxiliar o médico oncologista e/ou hematologista clínico nesta decisão, apresentando uma revisão do tema com a visão atual do tratamento de escolha, baseado em evidências. Faremos uma breve revisão da patologia com a classificação e focaremos o tratamento e técnicas de TMO.

PATOLOGIA

Os linfomas originam-se de células do sistema imunológico. Sua etiologia é multifatorial, Translocações cromossômicas recorrentes, como t (14-18), ocorrem em cerca de 50% dos linfomas de células B (5, 6). Sabe-se que os linfomas não Hodgkin estão associados com doenças inflamatórias

* Hematologistas do Serviço de Hematologia do Hosp. São Lucas (PUCRS).

** Chefe do Serviço de Hematologia do Hospital São Lucas (PUCRS).

crônicas, como Síndrome de Sjögren, doença celíaca e artrite reumatóide (7).

Vários vírus estão associados a tumores linfóides. A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) está associado a um aumento no risco de desenvolver um linfoma não de Hodgkin (8, 9). A Organização Mundial da Saúde (OMS), classifica os linfomas não de Hodgkin, atualmente, em 35 entidades (Classificação REAL modificada), divididos entre neoplasias de células B ou T (10). Os tumores de células B correspondem a aproximadamente 90% de todos os linfomas e destes os dois tipos histológicos mais comuns são; o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma folicular (11, 12).

A combinação de aspectos morfológicos, imunofenotípicos, genotípicos e clínicos compõem a definição de cada entidade (13). Uma visão clínica dos linfomas não de Hodgkin, necessária para manejo terapêutico pode classificar estas doenças de acordo com a apresentação e o comportamento clínico em; indolentes, agressivos e altamente agressivos (14).

O estadiamento de Ann Arbor é usado rotineiramente para avaliar a extensão da doença e o Índice Internacional Prognóstico (IPI) é usado para definir prognóstico (15, 16).

Quadro 1 Classificação da OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS B
Neoplasias de células B precursoras Leucemia/Linfoma linfoblástica B precursora
Neoplasias de células B periféricas
- Leucemia linfóide crônica de células B / linfoma de pequenos linfócitos
- Leucemia prolinfocítica de células B
- Linfomas linfoplasmacítico
- Linfomas de células do Manto
- Linfoma folicular
- Linfoma de células B de zona marginal do tipo MALT
- Linfoma de célula B da zona marginal nodal
- Linfoma de célula B da zona marginal esplênico
- Tricoleucemia
- Linfoma de grandes células B difuso Subtipos: mediastinal (tímico), intravascular
- Plasmocitoma
- Mieloma Múltiplo
- Linfoma de Burkitt

Quadro 2 Classificação da OMS

NEOPLASIAS DE CÉLULAS T E NK
Neoplasias de células T precursoras Leucemia / Linfoma linfoblástica T precursora
Neoplasias de células T e NK periféricas
- Leucemia prolinfocítica de célula T
- Leucemia de linfócitos grandes granulosos de célula T
- Leucemia de célula NK
- Linfoma de célula T/NK, nasal e do tipo nasal
- Micoses fungóide
- Síndrome de Sézary
- Linfoma angioimunoblástico de célula T
- Linfoma de célula T periférica não especificado
- Leucemia/Linfoma de célula T do adulto (HTLV-I positivo)
- Linfoma de grandes células anaplásico (do tipo célula T e nula)
- Doenças linfoproliferativas cutâneas primárias de célula T CD30+
- Linfoma de célula T do tipo paniculite subcutânea
- Linfoma de célula T intestinal do tipo enteropatia
- Linfoma de célula T γ / δ hepatoesplênico

TRATAMENTO

Os linfomas linfoblásticos são neoplasias altamente agressivas, devendo ser tratadas como leucemias linfoblásticas agudas (17). Poli quimioterapia com doses intensas de ciclofosfamida, antracíclicos e doses usuais de vincristina e asparaginase, acompanhados de quimioterapia intratecal, são os tratamentos de escolha (18).

Paciente com resposta parcial ou sem resposta ao tratamento deve ser encaminhado para TMO alogênico ou mesmo TMO autólogo. \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação A** (17, 18).

A leucemia linfóide crônica tem curso clínico indolente, mas durante sua evolução podem ocorrer transformações para doença mais agressiva. Acomete geralmente pessoas a partir da sexta década de vida. O tratamento difere em relação ao estadiamento e fatores prognósticos associados (19, 20). Consiste basicamente de radioterapia associada ou não a quimioterapia com um agente ou poli quimioterapia. TMO autólogo ou alogênico são considerados tratamentos experimentais e elegíveis para poucos pacientes (21). Esta recomendação também se aplica às leucemias prolinfocíticas de células B e linfomas linfoplasmocíticos (22).

Os linfomas de células do manto fazem parte do grupo de linfomas indolentes, mas podem comumente ter comportamento agressivo (23). A maior parte dos pacientes apresenta doença avançada ao diagnóstico. O tratamento baseia-se em poli quimioterapia + imunoterapia como indução. A conduta primeira é Rituximab + CHOP (R-CHOP) \Rightarrow **Nível de evidência 1 grau de recomendação A**.

Alguns grupos sugerem Rituximab + HYPERCVAD \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação A** (24).

Se resposta parcial ou recaída, recomenda-se; consolidação com quimioterapia em altas doses seguida de resgate de células-tronco (25) \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação B**.

Linfomas foliculares costumam ter comportamento indolente e a terapia inicial deve considerar vários fatores, incluindo idade, comorbidades, estadiamento da doença, grau do linfoma (I, II ou III), sendo desta forma individualizado (26). Doenças diagnosticadas em estágios iniciais podem ser curadas com radioterapia local em 40% dos casos (27). \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação A**.

As doenças avançadas, que são a maioria dos casos ao diagnóstico, devem ser tratadas com combinação de agentes quimioterápicos e imunoterapia. Esquemas como CVP + rituximab são considerados de 1ª linha \Rightarrow **Nível de evidência 1 grau de recomendação A**.

Esquemas que contenham análogos da purina como FDN (fludara, mitoxantrona e dexametasona) + rituximabe também apresentam bons índices de remissão \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação A**.

Quando não há respostas ao tratamento inicial, recaídas ou mesmo histologia em transformação para linfoma agressivo, pode se considerar TMO autólogo (4), embora alguns trabalhos mostrem que não há impacto na sobrevida global \Rightarrow **Nível de evidência 2 grau de recomendação B**.

Outros linfomas indolentes de células B como MALT, linfoma de zona marginal esplênico, tricoleucemia costumam ter seus tratamentos individualizados, somente na doença avançada o manejo torna-se semelhante a outros linfomas indolentes, sendo o TMO pouco avaliado (28, 29).

Nos linfomas agressivos a intenção do tratamento deve ser curativa. No linfoma de grandes células B, pacientes com

doença localizada, sem "bulky", de bom prognóstico está indicado quimioterapia com 4 a 6 ciclos de CHOP + radioterapia. ⇒ **Nível de evidência 1 grau de recomendação A.**

Pacientes com doença avançada podem receber de 6 a 8 ciclos de quimioterapia com CHOP + Rituximab. ⇒ **Nível de evidência 2 grau de recomendação B.**

Pacientes com "bulky" e doença extranodal devem receber de 6 a 8 ciclos de CHOP com Rituximab + radioterapia (30). ⇒ **Nível de evidência 1 grau de recomendação A.**

Pacientes que recaem após resposta completa inicial, ou pacientes com doença refratária, devem ser tratados com regimes de quimioterapia sem resistência cruzada. Se houver resposta parcial ou completa a estes tratamentos, são candidatos a TMO autólogo (32). ⇒ **Nível de evidência 1 grau de recomendação A.**

Nos linfomas Burkitt, também com características agressivas, o tratamento difere se a doença for de baixo risco ou alto risco. Podendo ser indicado o TMO autólogo na primeira recaída (32). ⇒ **Nível de evidência 2 grau de recomendação A.**

Linfomas relacionados a Síndrome de Imunodeficiência (SIDA), são geralmente do tipo Burkitt, grandes células T e linfoma primário de SNC (8). O tratamento não está bem estabelecido, sendo necessário tratar o HIV e quimioterapia de acordo com o estado clínico do paciente.

As neoplasias de células T e NK representam apenas 9% a 10% de todos os linfomas (11), também como as neoplasias de células B são patologias com características diferentes entre si, o tratamento então depende de vários fatores. O tratamento baseia-se em quimioterapia associada ou não, à radioterapia, imunoterapia podendo ser indicado TMO em casos específicos (6).

TÉCNICAS DE TMO

Fontes para obtenção de células-tronco hematopoéticas

O TMO é realizado utilizando-se células que expressem o marcador de superfície específico denominado CD34, (identificado por citometria de fluxo), marcador esse que é característico das células-tronco hematopoéticas. Existem três maneiras principais utilizadas para a obtenção de células CD34. Cada uma delas tem propriedades e composições distintas apresentando, portanto, resultados e complicações também distintos.

Medula Óssea

O material é retirado por intermédio de múltiplas punções realizadas com agulhas inseridas nas cristas ilíacas anteriores e/ou posteriores. A quantidade retirada é de aproximadamente 10 ml/kg do receptor. Este material é então filtrado, para remoção de partículas ósseas e gordura, e acondicionado, primeiramente, em bolsas contendo anticoagulantes, estando pronto para ser diretamente infundido no receptor ou criopreservado para posterior utilização. As células CD34 contidas nesse material possuem o potencial para se multiplicar e diferenciar-se em células sanguíneas normais e que, ao serem infundidas no receptor, migram para os locais onde havia medula óssea antes do condicionamento.

Cordão umbilical

Esta fonte de células-tronco tem sido utilizada de maneira crescente desde a década de 80, principalmente em TMO alogênicos. As células CD34 obtidas por este método apresentam propriedades proliferativas diferentes, como por exemplo, uma clonogenicidade maior, um ciclo celular mais breve, uma menor incidência de certas complicações, como a doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH) (33).

Sangue periférico

As células-tronco são separadas no sangue periférico por meio de aférese, procedimento no qual uma quantidade significativa de células CD34 pode ser obtida. Vários estudos evidenciaram que o número de células CD34 era significativamente maior em pacientes previamente submetidos a tratamentos quimioterápicos mielossupressivos, bem como após o uso de fatores de crescimento (CSF e GM-CSF) (34, 35).

Também foi observado que a "pega" destas células mostrou-se mais precoce e mais rápida quando comparado aos procedimentos convencionais (36). Abordaremos os aspectos técnicos referentes ao tipo de procedimento mais utilizado no tratamento dos linfomas não Hodgkin.

A aplicabilidade clínica do TMO autólogo a partir do uso de células-tronco periféricas é simples e prático, com baixa toxicidade e melhor custo benefício que o TMO alogênico (34, 35). A tolerabilidade é muito maior utilizando-se um número grande de células-tronco periféricas, permitindo esquemas de condicionamento mais intensivos (27, 34).

O processo envolvendo o uso de células-tronco periféricas no tratamento dos linfomas não de Hodgkin varia conforme os subtipos e prognóstico da doença, mas prevê, genericamente, as seguintes fases; mobilização das células-tronco para a periferia, coleta e criopreservação das células, condicionamento e infusão das células CD34.

Mobilização e coleta

Após o tratamento quimioterápico inicial, e havendo menos de 15% de envolvimento da medula óssea, havendo indicação para TMO autólogo, procede-se a mobilização das células-tronco para coleta. Os motivos pelos quais a intensidade da quimioterapia prévia diminui a concentração de células-tronco mobilizadas para o sangue periférico ainda não estão bem esclarecidos, mas há a recomendação de que se deve evitar ao máximo esquemas quimioterápicos envolvendo especialmente análogos da purina e agentes alquilantes (38). Os esquemas mais utilizados para mobilização das células-tronco estão listadas no quadro 3 (39). Após mobilizadas, as células CD34 são então coletadas através de aférese.

Quadro 3
Esquemas para mobilização de células-tronco

Status do paciente	Mobilização	Iniciar aférese
LNH em remissão	Filgrastima	No 5º dia
Recebendo quimioterapia em dose Standard para atingir remissão	QT (geralmente ciclofosfamida) Seguida de filgrastima 10mcg/kg/dia	Quando houver recuperação medular
Pobre mobilização após estratégias anteriores	QT (geralmente ciclofosfamida) Seguido de filgrastima em doses maiores que 10mcg/kg/dia	Quando houver recuperação medular

Criopreservação

Na criopreservação, as células são submetidas a baixíssimas temperaturas. Um agente crioprotetor é adicionado para proteger as células durante o congelamento. Após o congelamento, as bolsas contendo as células são guardadas em um freezer, com temperatura de no mínimo -80°C, até o momento de sua utilização.

Condicionamento e infusão das células CD34

O condicionamento é o preparo do paciente através de quimioterapia e/ou radioterapia com o objetivo de citorredução ou mieloablação (destruição das células neoplásicas). O regime de condicionamento é escolhido baseando-se principalmente no tipo de linfoma do paciente e de suas condições clínicas. Para linfomas não de Hodgkin, geralmente utiliza-se um dos dois esquemas quimioterápicos seguintes;

BEAM (carmustina 300 mg/m² no dia -7 citarabina 200 mg/m² nos dias -6 a -3, etoposide 200 mg/m² nos dias -6 a -3 e melfalam 140 mg/m² no dia -2) (40) ou,

CBV (ciclofosfamida 1, 8 g/m² no dia -2, carmustina 450 a 500mg/m² no dia -2 e etoposide 2, 4 g/m² no dia -7) (41).

O material obtido por meio das coletas das diferentes fontes é infundido no receptor por meio de um cateter intravenoso, geralmente um cateter de Hickmann. As células migram através da corrente sanguínea para os espaços medulares onde, após intervalo de 10 a 40 dias, inicia seu processo de crescimento e diferenciação. Neste período, a nova medula óssea ainda é insuficiente para a produção de células maduras e funcionantes, período no qual o paciente corre o risco de adquirir infecções graves e geralmente necessita transfusões de hemocomponentes.

"Timing" para o TMO autólogo

Desde a década de 70, os pacientes com linfoma não de Hodgkin vem sendo tratados com o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona) com algumas variações, dependendo do tipo de doença. Ao longo dos anos, tratamentos intensivos, com adição de novas drogas, aumento nas doses das drogas já utilizadas, alterando o regime e intensidade dos tratamentos, foram explorados, entretanto nenhum esquema foi superior ao CHOP, levando se em conta a sobrevida global e a sobrevida livre de doença. Atualmente, uma maior intensificação, com o resgate com células-tronco hematopoéticas autólogas tem se mostrado promissor, prolongando a sobrevida e até mesmo curando uma proporção de pacientes com recidivas de linfomas quimiossensíveis (42, 43, 44, 45).

Uma das evidências mais importantes, sugerindo que a citorredução intensiva é um valor primordial para melhorar a sobrevida dos pacientes com linfoma não de Hodgkin, aparece a partir de estudos que monitoram a doença residual mínima (DRM) (46, 47, 48). Não se sabe ainda se o sucesso obtido em pacientes com recidivas de linfomas não de Hodgkin agressivos pode ser extrapolado para pacientes em primeira remissão, mas que possuem um alto índice de recorrência, de acordo com o Índice Prognóstico Internacional (IPI) (16).

O uso de TMO autólogo como primeira linha de tratamento está sendo intensamente estudado e parece lógico que o grupo de pacientes "quase" curados com as terapêuticas convencionais poderiam ser "empurrados" para a cura com um esquema quimioterápico mais intensivo, conforme publicado recentemente (42). Não é bem assim, pois, obviamente, pelo menos 2/3 dos pacientes que foram curados desta forma teriam sido também curados com esquema quimioterápico, significando que foram supertratados com um regime associado a maior morbidade e mortalidade. Vale lembrar o papel da imunoterapia, com anticorpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) que, combinado a CHOP, é o único esquema de tratamento que mostrou ser superior ao CHOP, em alguns casos, com pouquíssimo acréscimo na toxicidade. O papel do Rituximab no TMO autólogo e a manutenção posterior ainda estão sendo estabelecidos, provavelmente sendo uma ótima perspectiva de tratamento para os pacientes com linfoma não de Hodgkin que não responderam ao esquema quimioterápico inicial, ou, que

apresentaram recidivas. Portanto, ao fim dessa revisão, continuamos concordando com o consenso vigente de indicar TMO autólogo em linfoma não de Hodgkin nas situações listadas no quadro 4.

Quadro 4 Indicações para TMO Autólogo em Linfoma Não de Hodgkin

Folicular	- Resposta pobre ao tratamento inicial - Remissão inicial com duração menor que 12 meses - Segunda recidiva - Transformação em linfoma mais agressivo
Difuso de grandes células B	- Em primeira ou subseqüentes recidivas - Primeira remissão completa, em pacientes com IPI intermediário-alto ou alto - Resposta parcial após o primeiro tratamento
Manto	- Após primeiro tratamento

REFERÊNCIAS

1. Stephen M Ansell, James Armitage-Mayo Clin Proc. August 2005;80 (8):1087-1097, 2005.
2. Van Besien K, Há CS, Murphy S et al. Risk Factors, treatment, and outcome of central nervous system recurrence in adults with intermediate-grade and immunoblastic lymphoma. Blood 1998;91:1178-1184.
3. Bierman PJ, Vose JM, Anderson JR et al. High-dose therapy with autologous hematopoietic rescue for follicular low-grade non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 1997; 15:445-450
4. Van Besien K, Loberiza FR, Jr. , Bajorunaite R et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. Blood 2003;102:3521-3529.
5. Yunis JJ, Frizzera G, Oken MM, Mckenna J, Theologides A, Arnesen M. Multiple recurrent genomic defects in follicular lymphoma a possible model for cancer. N Engl J Med. 1987;316:79-84.
6. Fifth International Workshop on chromosomes in Leukemia Lymphoma: correlation of chromosome abnormalities with histologic and immunologic characteristics in non-Hodgkin's lymphoma and adult T cell leukemia- lymphoma. Blood. 1987;70:1554-1564
7. Stolt M, Bayerdorffer E, Morgner P et al. Helicobacter and gastric Malt lymphoma Gut 2002;50 (suppl 3). III 19- III 24.
8. Goedert JJ, Cotl TR, Virgo P et al. Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. Lancet 351:1833-1835, 1998.
9. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome malignancies. Semin Oncol 27:390-401, 2000.
10. Jaffe ES, Harris NZ, Stein H, Vardeman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues. Genera, Switzerland: World Health Organization;2001.

11. Jemal A, Tuwari RC, Murray T et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29
12. Armitage JO, Weisenburger DD. New approach to classifying no-Hodgkin's lymphoma: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1998;16:2780-2795.
13. Meda BA, Buss DH ~, Woodruff RD et al. Diagnosis and subclassification of primary and recurrent lymphoma. The usefulness and limitations of combined fine-needle aspiration cytomorphology and flow cytometry. *Am J Clin Pathol.* 2000;113(5):688-99
14. Lymphoma classification- from controversy to consensus. The REAL and WHO classification of lymphoid neoplasm. *Ann Oncol* 11 (supl 1):53-S10, 2000.
15. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J of Clin Onc* 7(1):1630-1636, 1989.
16. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med.* 1993;329:987-994.
17. Lee EJ, Petroni GR, Schiffer CA et al. Brief-duration high-intensity chemotherapy for patients with small noncleaved-cell lymphoma or FAB L3 acute lymphocytic leukemia: results of cancer and leukemia group B study 9251. *J Clin Oncol* 2001;19:4014-4022.
18. Cataland SR, Daugherty CK, Weseman EC, et al. Preliminary experience with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001, 41(3-4):297-307.
19. Hamblin TJ, Dacis Z, Gardener A et al. Unmutated Ig V (H) genes are associated with a more aggressive form of chronic lymphocytic leukemia. *Blood* 1999;94:1848-1854.
20. Rai KR, Petersen BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia *N Eng J Med* 2000; 343:1750-7
21. Esteve J, Villamor N, Colomer D, et al. Stem cell transplantations for chronic lymphocytic leukemia: different outcome after autologous and allogeneic transplantation and correlation with minimal residual disease status. *Leukemia* 15:445-451, 2001.
22. Czuczman MS, Fallan A, Mohr A et al. Rituximab em combination with c~CHOP or Fludarabine in low-grade lymphoma. *Semin Oncol* 2002;29:36-40.
23. Fisher RI, Dabllerg S, Natha~wani BN et al. A clinical analysis of two indolent lymphoma entities: mantle cell lymphoma and marginal zone lymphoma (including the mucosa-associated lymphoid tissue and monocytoid B-cell subcategories): a Southwest Oncology group study. *Blood* 1995;85:1075-1082.
24. Lenz G, Dreyling m, Hoster E, et al. Immunochemotherapy with rituximab and cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone significantly improves response and time to treatment failure, but not long-term outcome in patients with previously untreated mantle cell lymphoma: results of a prospective randomized trial of the German Low Grade lymphoma Stud Group (GLSG). *J Clin Oncol* 2005; 23(9):1984-92.
25. Dreyling m, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by meloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation 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 (7):2677-84.
26. Solal-Celigny P, Pascal R, Colombat P et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004;104:1258-1265.
27. MacManus MP, Seymour JF. Management of localized low-grade follicular lymphomas. *Australas radiol* 2001;45:326-334.
28. Schechter NR, Portlock CS, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-1921.
29. Weng WK, Levy S. Hepatitis C virus (HCV) and lymphomagenesis. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1113-1120.
30. Habermann TM, Weller EA, Morrison VA et al. Phase II trial of rituximab-CHOP vs. CHOP with a second randomization to maintenance rituximab(MP) or observation in Patients 60 years of age and older with Diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003;102:6^a
31. Velasquez WS, McLaughlin P, Tucker S et al. ESHAP- na effective chemotherapy regimen in refractory and relapsing lymphoma a 4 year follow-up study. *J Clin Oncol* 1994;12:1169-1176.
32. Lacasce A, Howard O, Lib S, et al. Modified magrath regimens for adults with Burkitt and Burkitt-like lymphoma: preserved efficacy with decreased toxicity. *Leuk Lymphoma* 2004;45(4):761-7.
33. Apperley JF. Umbilical cord blood progenitor cell transplantation. *BMT* 1994;14:187-194.
34. Gianni AM, Siena S, Bregni m et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to harvest circulating haematopoietic stem cells for autotransplantation. *Lancet* 1989;2:580-585.
35. Schmitz N, Linch DC, Dreger P et al. Randomised trial of filgrastim-mobilised peripheral blood progenitor cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996;347:353-357.
36. Atkinson K. Reconstruction of the hematopoietic and immune systems after marrow transplantation. *BMT* 1990;5:209-216.
37. Shipp MA, Abeloff MD, Antman KH et al. International consensus conference on high-dose therapy with hematopoietic stem cell transplantation in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: report of the jury. *J Clin Oncol* 1999;17:423-429.
38. Ford CD, Green W, Warenski S et al. Effect of prior chemotherapy on hematopoietic stem cell mobilization. *BMT* 2004;33:901-905.
39. Kessinger A and Sharp JG. The whys and hows of hematopoietic progenitor and stem cell mobilization. *BMT* 2003;31:319-329.
40. Gribben JG, Goldstone AH, Linch DC et al. Effectiveness of high-dose combination chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with no-Hodgkin's lymphomas who are still responsive to conventional-dose therapy. *J Clin Oncol* 1989;7:1621-1629.

41. Wheeler C, Antin JH, Churchill WH et al. Cyclophosphamide, carmustine and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding study. *J Clin Oncol* 1990;8:648-656.
42. Milpied N, Decowinck E, Gaillard F et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *N Engl J Méd* 2004;350:1287-1295.
43. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG et al. Rituximabe as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoetic cell transplantation for aggressiv non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 2004;103:777-783.
44. Tarella C and Gianni AM. Bone marrow transplantation for lymphoma CR1. *Curr Opin Oncol* 2005;17:99-105.
45. Mangel J, Leitch HÁ, Connors JM et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell transplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004;15:283-290.
46. Hardingham JE, Kotasek D, Sage Re et al. Significance of molecular marker-positive cells after autologous peripheral-blood stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1995;13:1073-1079.
47. Moss M, schulz R, Martin S et al. The remission status before and the PCR status after high-dose therapy with peripheral blood stem cell support are prognostic factors for relapse-free survival in patients with follicular non-Hodgkin's lymphoma. *Leukemia* 1998;12:1971-1978.
48. Apostolodis J, Gupta RK, Grenzelian D et al. High-dose therapy with autologous bone marrow support as consolidation of remission in follicular lymphoma: long-term clinical and molecular follow-up. *J Clin Oncol* 2000;18:527-536.