

Transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico com regime de condicionamento de intensidade reduzida em linfoma folicular refratário ou recaído: uma alternativa promissora

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen in refractory or relapsed follicular lymphoma: a promising alternative

Renato Cerqueira de Souza¹ Larissa Yanca Ferreira dos Santos², Rubens Frederico Zaltron¹, Ricardo de Aguiar Lopes Chácara³, José Salvador Rodrigues de Oliveira⁴

Recebido do Hospital Militar de Área de São Paulo.

RESUMO

O linfoma folicular é um tipo de linfoma não Hodgkin de células B indolente. Apenas 30% dos pacientes apresentam doença em fase inicial ao diagnóstico. Os pacientes com estadiamento III-IV estão entre a maioria dos diagnósticos da doença e apresentam altas taxas de recaída ou refratariedade ao tratamento. O linfoma folicular recaído ou refratário permanece um desafio para a prática clínica. O transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo vem sendo utilizado há muito tempo nesse perfil de pacientes, com altos índices de complicações como segunda neoplasia e curto período de remissão. O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico com regime de condicionamento mieloablativo apresenta resultados pouco aceitáveis, devido ao aumento da mortalidade relacionada ao tratamento sem benefícios em sobrevida global, da sobrevida livre de doença ou da taxa de recaída que sustentem tal indicação. O transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico com regime de condicionamento com intensidade reduzida parece ser uma alternativa promissora, inclusive como primeiro transplante. Alguns estudos comparando os resultados dos três tipos de transplantes em pacientes com linfoma folicular recaído ou refratário, com enfoque principal no transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico de condicionamento com intensidade reduzida, são descritos neste artigo de revisão.

Descritores: Linfoma folicular/patologia; Linfoma folicular/terapia; Transplante de células-tronco hematopoéticas; Antibióticos antineoplásicos; Transplante autólogo

ABSTRACT

Follicular Lymphoma is a type of indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma. Only 30% of the patients present with an early phase of the disease at diagnosis. Patients with stage III-IV are among the majority of the diagnoses of the disease, and these have high rates of relapse or refractoriness to treatment. Relapsed or refractory follicular lymphoma remains a challenge for clinical practice. Autologous hematopoietic stem cell transplantation has been used for a long time in this profile of patients, with high rates of complications, such as second neoplasia and short remission period. The allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with myeloablative conditioning regimen presents poorly acceptable results due to increased treatment-related mortality with no overall survival benefits, disease-free survival, or relapse rate to warrant it. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimen seems to be a promising alternative, even as the first transplant. Some studies comparing the results of the three types of transplants in patients with relapsed or refractory follicular lymphoma, with a main focus on hematopoietic stem cell transplantation allogeneic with reduced-intensity conditioning regimen, will be described in this review article.

Keywords: Lymphoma, follicular/pathology; Lymphoma, follicular/therapy; Hematopoietic stem cell transplantation; Antibiotics, antineoplastic; Transplantation, autologous

1. Hospital Militar de Área de São Paulo (Exército Brasileiro), São Paulo, SP, Brasil.
2. Universidade da Cidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Universidade do Vale do Sapucaí, Pouso Alegre, MG, Brasil.
4. Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

Data de submissão: 28/11/2017 – Data de aceite: 29/11/2017

Conflito de interesses: não há.

Fontes de fomento: não há.

Endereço para correspondência:

Renato Cerqueira de Souza
Rua Ouvidor Portugal, 230 – Vila Monumento
CEP: 01551-010 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2915-1122 – E-mail: renatocs@gmail.com

© Sociedade Brasileira de Clínica Médica

INTRODUÇÃO

O linfoma folicular (LF) é um tipo de linfoma não Hodgkin (LNH) de células B indolente e corresponde a aproximadamente 20% de todos os linfomas.⁽¹⁾ A média de idade ao diagnóstico é 65 anos.⁽²⁾ Não há dados no Brasil sobre a prevalência dos subtipos de LNH.⁽³⁾

A maioria dos pacientes apresenta doença difusa ao diagnóstico, com linfonodomegalia periférica, central (abdominal e

torácica) e esplenomegalia. Há infiltração da medula óssea em 40 a 70% dos casos. Apenas um terço dos pacientes apresenta doença estágio I ou II no momento do diagnóstico.⁽¹⁾

PATOLOGIA

O LF é caracterizado por crescimento de padrão folicular, ao menos parcialmente, mas áreas difusas podem estar presentes. À histologia, observa-se predomínio de linfócitos de pequeno a médio tamanho, com núcleo clivado, chamados centrócitos. Em menor proporção, evidenciam-se células maiores, chamadas centroblastos. A proporção de centroblastos e o tamanho dos centrócitos podem variar conforme o caso. A agressividade da doença aumenta proporcionalmente ao número de centroblastos.^(4,5)

A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica o LF em graus 1, 2 ou 3 (3A e 3B), com base no número de centroblastos visualizados em dez folículos, correspondente ao campo visualizado no aumento de 40x. Ao menos dez folículos devem ser avaliados. O LF é classificado em grau 1 quando há zero a cinco centroblastos; grau 2 quando há seis a 15 centroblastos; grau 3 quando há um número superior a 15 centroblastos por campo. A classificação grau 3 é subdividida em 3A, quando os centrócitos ainda são presentes, e 3B, na qual os folículos são compostos apenas por centroblastos.⁽¹⁾

IMUNOFENÓTIPO E CITOGENÉTICA

Usualmente, as células tumorais apresentam Ig(s)+ IgM +/-, imunoglobulina G (IgD), imunoglobulina M (IgM) ou, raramente, imunoglobulina A (IgA). Apresentam os antígenos associados a linfócitos B (CD19+, CD20+, CD22+, CD79a+). Também são BCL2+, BCL6+ e CD10+, sendo CD5- e CD43-. A expressão de CD21 e CD23 é variável. Em alguns casos, especialmente nos linfomas grau 3B, CD10 é negativo, mas mantém BCL6+.

A expressão do CD10 é mais forte nos folículos do que nas células neoplásicas interfoliculares, podendo estar ausente nos componentes interfoliculares, no sangue periférico e na medula óssea, assim como nas áreas de diferenciação da zona marginal.⁽¹⁾

Aproximadamente 85% dos casos têm t(11;14)(q32;q21), que resulta em superexpressão da proteína BCL2. A proteína BCL2 tem ação antiapoptótica.⁽⁵⁾

Além da t(11;14) – a mais frequente alteração citogenética presente no LF –, outras alterações também podem ser encontradas. As trissomias dos cromossomos 7 e do 18 podem estar presentes em 20% dos casos. As deleções do 6p e do 17p estão presentes em apenas 15% dos casos cada uma, mas a presença de qualquer uma delas está relacionada a um pior prognóstico.⁽¹⁾

FATORES PROGNÓSTICOS

Os dois fatores mais importantes quanto ao prognóstico e ao risco de transformação histológica em pacientes portadores de LF são o grau histológico do tumor e o *Follicular Lymphoma International Prognostic Index* (FLIPI).⁽⁶⁾

O FLIPI baseia-se em cinco parâmetros: idade >60 anos, estágio (Ann Arbor) III-IV, hemoglobina <12,0g/dL, desidroge-

nase láctica (DHL) acima do limite superior normal, e número de sítios nodais acometidos >4. É classificado como baixo risco o paciente que apresenta zero a um dos fatores citados. Nesse caso, a taxa de sobrevivência global (SG) é de 90,6% em 5 anos e 70,7% em 10 anos. O paciente que apresenta 2 dos fatores é classificado como risco intermediário. O risco intermediário está relacionado a SG de 77,6% e 50,9% em 5 e 10 anos respectivamente. Quando estão presentes 3 ou mais fatores, a classificação é alto risco e a SG é estimada em 52,3% em 5 anos e 35,5% em 10 anos.⁽⁷⁾

Outro índice prognóstico foi desenvolvido mais recentemente, chamado FLIPI2. Também é composto por cinco parâmetros, sendo eles idade >60 anos, hemoglobina <12,0g/dL, acometimento da medula óssea, maior diâmetro do maior linfonodo envolvido >6cm e beta-2 microglobulina acima do limite superior da normalidade. Utilizando-se do FLIPI2, os pacientes considerados de baixo risco não devem ter nenhum dos fatores citados. Nesses casos, a SG em 3 anos é estimada em 90,9% e, em 5 anos, em 79,5%. Os pacientes são considerados de risco intermediário se apresentarem um a dois fatores. No risco intermediário, a SG é de 69,3% e 51,2% em 3 e 5 anos, respectivamente. Caso o paciente apresente três ou mais fatores, é classificado como alto risco, sendo estimada SG de 51,3%, em 3 anos, e 18,8%, em 5 anos.⁽⁸⁾

Os pacientes com LF apresentam risco de transformação histológica para LNH difuso de grandes células B,⁽¹⁾ cuja taxa é de 3% ao ano.⁽⁹⁾ O risco de transformação histológica é de 28% em 10 anos, sendo maior em pacientes com estadiamento avançado e FLIPI de alto risco.⁽¹⁰⁾

TRATAMENTO

Estágios iniciais

Apenas cerca de 30% dos pacientes apresentam doença estágio I-II ao diagnóstico, de acordo com estatística dos Estados Unidos.⁽¹¹⁾

A radioterapia é o tratamento de escolha para os pacientes com doença limitada, levando à SG em 10 anos de 60 a 80% e à sobrevivência média de aproximadamente 19 anos.⁽⁵⁾

Em um grande estudo do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)*, foram analisados 6.568 pacientes com estágio I ou II e grau 1 ou 2 à patologia, diagnosticados entre os anos de 1973 e 2004, tendo sido comparados os indivíduos tratados com radioterapia com aqueles que não receberam radioterapia. Destes pacientes, 34% receberam radioterapia, enquanto o restante recebeu tratamento com outras linhas ou foi observado (*watch and wait*). A taxa de sobrevivência relacionada à doença foi superior nos que receberam radioterapia (90% vs. 81% em 5 anos; 79% vs. 66% em 10 anos; 68% vs. 57% em 15 anos; e 63% vs. 51% em 20 anos).⁽¹¹⁾ Nesse estudo, no entanto, não foram avaliados fatores de risco/prognóstico e nem dados sobre quimioterapia sistêmica.

Estudo posterior observou que a sobrevivência livre de progressão (SLP) foi superior nos pacientes que receberam radioterapia + quimioterapia em comparação com os que receberam apenas radioterapia, porém não houve diferença na SG.⁽¹²⁾

Após o desenvolvimento do anticorpo monoclonal anti-CD20, houve grande mudança em relação ao tratamento da doença

em todos os estágios. Quando comparado o tratamento com rituximabe em monoterapia ou associado à quimioterapia, não houve diferença na SLP e na SG.⁽¹²⁾ Dessa forma, o tratamento com rituximabe em monoterapia é uma opção de tratamento nos pacientes com doença inicial.

A observação clínica (*watch and wait*) também permanece como opção aceitável, mesmo na “era rituximabe”.⁽¹³⁾

Doença avançada

Os pacientes com doença em estágio III-IV estão entre a maioria dos diagnósticos de LF.

Mesmo em pacientes com doença avançada, assintomáticos, a opção *watch and wait* continua válida.^(13,14) Não houve impacto em SG quando comparados clorambucil e *watch and wait*, tratamento com rituximabe em monoterapia ou rituximabe seguido por manutenção ou observação clínica. Também não houve diferenças na taxa de transformação histológica.⁽⁵⁾

A indicação de tratamento, mesmo em doença avançada, permanece para os pacientes que apresentam doença nodal ou extranodal sintomática, sintomas B, comprometimento de órgãos ou citopenias.⁽⁵⁾

Para pacientes com indicação de tratamento, vários esquemas podem ser utilizados. Alguns estudos demonstraram o benefício na SG quando o rituximab (R) é associado à ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona (CHOP); mitoxantrona, clorambucil e prednisona (MCP); e ciclofosfamida, vincristina e prednisona (CVP).^(15,16) O estudo BRIGHT validou rituximabe e bendamustina (BR) também como um esquema terapêutico de primeira linha para tratamento do LF, quando foi comparado aos esquemas R-CHOP e R-CVP.⁽¹⁷⁾

LINFOMA FOLICULAR RECAÍDO OU REFRAATÁRIO

Os pacientes com doença refratária ou recaída ainda são um desafio para o clínico. Vários estudos têm sido realizados recentemente sobre transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH) autólogo e alogênico. Dentre os alogênicos, os tipos de condicionamento mieloablativo ou de intensidade reduzida (RIC) têm sido foco de estudos recentes.

Transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas

Historicamente, o primeiro tipo de transplante a ser realizado nos pacientes com doença refratária, após várias linhas de quimioterapia, foi o transplante autólogo de células-tronco hematopoéticas.

Em estudo conduzido por Freedman et al., 153 pacientes com LF indolente refratário foram submetidos ao transplante autólogo utilizando condicionamento com ciclofosfamida 60mg/kg e radioterapia de corpo inteiro (TBI) 1.200 a 1.400cGy dividida em 3 dias. As células-tronco obtidas receberam tratamento *in vitro* (*purged*) com anticorpos monoclonais (anti-CD20, anti-CD19 e anti-CD10). Esses pacientes apresentaram sobrevida livre de doença (SLD) e SG estimadas em 8 anos de 66% e 42%, respectivamente.⁽¹⁸⁾

Posteriormente, em estudo publicado em 2003, foram selecionados 89 pacientes randomizados e divididos em três grupos. O primeiro grupo, composto por 24 pacientes, recebeu três ciclos de quimioterapia com protocolo CHOP (ciclofosfamida 750mg/m² intravenosa – IV –, doxorubicina 50mg/m² IV, vincristina 1,4mg/m² IV, todos no D1; e prednisona 100mg oral de D1 a D5), com intervalo de 21 dias entre os ciclos. O segundo grupo, com 33 pacientes, foi submetido à quimioterapia em altas doses (QAD), seguido de resgate com células-tronco hematopoéticas, sem tratamento *in vivo* ou *in vitro* (*unpurged*); nesse grupo, foi preparado *buffy coat* a partir da medula óssea coletada, que foi criopreservada e armazenada antes da infusão. Os 32 pacientes restantes foram alocados no terceiro grupo, submetidos à QAD e tratados com imunomagnético *in vitro* (*purged*). O regime de condicionamento dos pacientes submetidos ao transplante se deu com ciclofosfamida 60mg/kg por 2 dias, associada à TBI, fracionada ou não, com dose entre 9Gy e 18Gy. Um número mínimo de 2x10⁸ células nucleadas de medula óssea por quilo de peso do paciente foi infundido. A SLP foi de 26% no primeiro grupo, comparada a 58 e 55% do segundo e terceiro grupos, respectivamente, em 2 anos. A SG foi de 46%, 71% e 77% em 4 anos, no primeiro, segundo e terceiro grupos respectivamente.⁽¹⁹⁾

Comparação entre transplante de células-tronco hematopoéticas autólogo e alogênico com regime de condicionamento mieloablativo

Em estudo retrospectivo realizado por van Biesen et al., 904 pacientes provenientes de vários centros com LF recaído/refratário foram analisados e comparados entre três modalidades de transplante: autólogo *purged* (AP), autólogo *unpurged* (AU) e alogênico com regime de condicionamento mieloablativo (Alo).⁽²⁰⁾ O grupo AU foi composto por 131 pacientes. Foram realizados tratamentos da fonte de célula *in vivo* e *in vitro*, porém o mais utilizado foi *in vitro* com ciclofosfamida em aproximadamente 50% dos casos. O grupo Alo utilizou doador HLA-idêntico em todos os casos. A fonte das células foi tanto periférica quanto a medula óssea. A profilaxia para doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) foi realizada com depleção de linfócitos T em alguns pacientes, metotrexato (MTX) com ou sem outro imunossupressor associado, ou ciclosporina com ou sem outro imunossupressor associado. Não ficaram evidentes quais regimes de condicionamento utilizados para mieloablação foram utilizados nos três grupos. Dos pacientes submetidos ao transplante alogênico, 37% apresentaram DECH aguda moderada ou grave. Em relação à DECH crônica, 24% apresentaram DECH de leve a grave, enquanto 74% dos pacientes não apresentaram a doença. Quanto aos resultados comparativos, a mortalidade relacionada ao tratamento (MRT) em 5 anos foi de 30% no grupo Alo, 14% no AP e 8% no AU.

A recaída da doença, entretanto, apresentou proporção inversa entre os grupos. O grupo Alo apresentou recaída em 21% em 5 anos, enquanto os grupos AP e AU apresentaram taxas de 43% e 53%, respectivamente. A sobrevida livre de doença (DFS) no mesmo período foi de 45%, 39% e 31% nos grupos Alo, AP e AU respectivamente. Em relação à SG em 5 anos, o

grupo Alo apresentou taxa de 51%, AP de 62% e AU de 55%. Com a utilização do transplante alogênico, ocorreram incremento da DFS, porém com aumento da MRT.⁽²⁰⁾

Transplante alogênico com regime de condicionamento de intensidade reduzida

Apesar de o transplante alogênico com regime de condicionamento mieloablativo ter apresentado melhores resultados em relação à recaída e DFS, a MRT foi elevada em relação ao autólogo com SG mais baixa em relação aos outros tipos, tornando aquela modalidade de transplante uma opção pouco atrativa.

Foco maior passou a ser dado ao transplante alogênico com regime RIC. Em publicação de Yano et al., em estudo multicêntrico que utilizou dados de 25 centros do Japão, foram elegíveis 46 pacientes que receberam TCTH alogênico RIC entre junho de 2001 a junho de 2009. Os pacientes receberam uma média de três linhas de quimioterapia prévia e três deles (7%) já tinham sido submetidos à TCTH autólogo. Para o condicionamento, foram definidos como RIC os seguintes: TBI em dose fracionada, com total de até 8cGy; bussulfano até 9mg/kg; e melfalano até 140mg/m². Foram utilizados, como fonte de células, a coleta periférica, a medula óssea e o cordão umbilical. A maioria dos pacientes (96%) foi condicionada com FluMel. A profilaxia foi realizada com ciclofosfamida ou tacrolimus associados a MTX. Dos 46 pacientes, 41 puderam ser analisados quanto à DECH aguda ou crônica. A incidência de DECH aguda grau II-III foi de 34,8%. Nenhum paciente apresentou DECH aguda grau IV. A incidência de DECH crônica foi de 41,6%. Dos 41 pacientes, 34% desenvolveram DECH crônica extensa. A SG nesses pacientes submetidos a TCTH nesse estudo foi de 71,6% em 5 anos. A SLP e a mortalidade não relacionada (NRM), no mesmo período, foram de 62,5% e 22,87%, respectivamente, e a incidência de recaída/progressão da doença foi de 14,8%.⁽²¹⁾ Esses resultados mostram-se mais satisfatórios em relação ao TCTH alogênico com regime de condicionamento mieloablativo, tornando tal modalidade de transplante uma alternativa viável.

Em estudo conduzido por Klyuchnikov et al., foram comparados os resultados de 197 pacientes com LF grau 3 submetidos à TCTH alogênico RIC e TCTH autólogo, ambos como primeiro transplante.⁽²²⁾ Do total de 197 pacientes, 61 receberam TCTH alogênico RIC e 136 TCTH autólogo. Em relação aos regimes de condicionamento, os pacientes submetidos à TCTH autólogo receberam protocolo baseado em TBI, carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano (BEAM); ciclofosfamida, carmustina e etoposídeo (CBV); bussulfano e melfalano (BuMel); ou bussulfano e ciclofosfamida (BuCy). Não há informações a respeito de tratamento da fonte de células *in vivo* ou *in vitro*.

Os pacientes submetidos à TCTH alogênico RIC foram condicionados com fludarabina associada à bussulfano e TBI (FluBu+TBI) ou melfalano e TBI (FluMel+TBI), BEAM, fludarabina e TBI, fludarabina e ciclofosfamida (FluCy) ou CBV. Em 16 pacientes (10% do total), foram utilizados globulina antitímico (ATG) ou alemtuzumabe.

A profilaxia para DECH foi baseada em tacrolimus ou ciclosporina. Esse grupo de pacientes (TCTH alogênico RIC) apresentou DECH agudo graus II-IV até o D100 em 25% dos casos e DECH crônico até D+5 anos em 55% dos pacientes.

Não houve diferença estatisticamente significativa em relação à incidência de segunda neoplasia entre os dois grupos em seguimento de 5 anos.

Em comparação entre os dois grupos, NRM foi de 27% no grupo TCTH alogênico e de 4% dos casos no grupo submetido ao TCTH autólogo. A taxa de recaída/progressão foi de 20% vs. 61% nos grupos submetidos aos transplantes alogênico e autólogo, respectivamente, e a taxa de SLP foi de 51% no grupo alogênico e 36% nos autólogos, em um seguimento de 5 anos.

Digno de nota, a taxa de recaída/progressão se manteve estável em 20% nos pacientes submetidos ao transplante alogênico nas avaliações em 1 ano, 3 anos e 5 anos, enquanto houve evidente aumento da incidência no grupo dos transplantes autólogos (36%, 56% e 61%). Tal fato sugere que o primeiro ano representa o período de maior risco de recaída quando o paciente é submetido à TCTH alogênico RIC em LF grau 3 recaído ou refratário como primeiro transplante. Não houve diferença importante em relação à SG nos dois grupos.⁽²²⁾

Recente estudo conduzido pelos mesmos autores⁽²³⁾ comparou transplantes autólogo e alogênico RIC em pacientes com LF graus 1 e 2 como primeiro transplante. Foram incluídos 518 pacientes previamente tratados com rituximabe. Do total de pacientes, 268 foram submetidos ao TCTH alogênico RIC e 250 ao TCTH autólogo. Cabe ressaltar que os pacientes submetidos ao alogênico eram mais jovens, previamente tratados mais intensamente, apresentavam estágios mais avançados da doença e um número maior de pacientes apresentava doença quimiorresistente.

Entre os pacientes que receberam TCTH alogênico, foram utilizados doadores HLA-idêntico, não aparentados 8/8 e 7/8. O regime de condicionamento foi baseado em TBI com baixas doses (dose menor do que 500cGy, quando não fracionada, e menor do que 800cGy, quando fracionada), melfalano até 150mg/m², bussulfano até 9mg/kg (alguns pacientes receberam TBI associada), CBV ou fludarabina associada à TBI, à ciclofosfamida ou à citarabina. Alguns pacientes utilizaram timoglobulina ou alentuzumabe no condicionamento. A profilaxia para DECH foi baseada em ciclosporina ou tacrolimus. Os pacientes submetidos à TCTH autólogo foram condicionados com TBI, BEAM, CBV, BuMel ou BuCy. Não há informações a respeito de tratamento da fonte de células. A incidência de segunda neoplasia em 5 anos nos dois grupos não apresentou diferença estatisticamente significativa. Em relação à segunda neoplasia hematológica, em seguimento de 10 anos, nenhum paciente do grupo dos alogênicos recebeu o diagnóstico, enquanto 7% dos pacientes do grupo dos autólogos apresentaram tal alteração. A NRM foi maior no grupo dos alogênicos em relação aos autólogos, com incidência de 26% e 5%, respectivamente. A taxa de progressão/recaída da doença foi menor nos pacientes que receberam alogênico (20%) do que nos que receberam autólogo (54%). O fato evidenciado no trabalho anteriormente citado em pacientes com LF grau 3,⁽²²⁾ em relação à estabilidade das taxas ao longo de 5 anos também foi semelhante entre pacientes com linfoma graus 1 e 2 (13%, em 1 ano; 19%, em 3 anos; e 20%, em 5 anos). O outro grupo manteve aumento da progressão em análises de 1, 3 e 5 anos (22%, 44% e 54%). O grupo submetido à TCTH alogênico também apresentou resultado superior em relação à SLP

em 5 anos (58% vs. 51%). A SG foi de 66% e 74% no primeiro e no segundo grupos, respectivamente.⁽²³⁾

DISCUSSÃO

O LF ainda é um grande desafio na prática clínica, desde seu diagnóstico até as formas refratária ou recaídas. Ainda sem tratamento eficaz curativo, são utilizadas, por vezes, várias linhas de quimioterapia que, sem resultado satisfatório com o decorrer dos anos, culmina na necessidade de transplante de medula óssea.

Embora grandes avanços tenham surgido após a era dos anticorpos monoclonais, ainda há necessidade de novas drogas para o tratamento/controle da doença. O transplante autólogo foi utilizado durante muito tempo nos pacientes sem possibilidades de receber novas linhas de quimioterapia, por falta de resposta sustentada adequada. No entanto, tal tratamento não apresenta a efetividade desejada e está associada a complicações, como segunda neoplasia e curto período em remissão.

O transplante alogênico de medula óssea com regime de condicionamento mieloablativo não é uma possibilidade viável devido ao aumento da MRT sem benefícios em SG, SLD ou taxa de recaída que sustentem tal indicação. O transplante alogênico com RIC reduzida aparenta ser uma alternativa promissora e, algumas vezes, curativa, em casos refratários ou recaídos,⁽²⁴⁾ inclusive como primeiro transplante, mesmo nos pacientes com LF graus 1 e 2,⁽²³⁾ apesar de ainda apresentar altas taxas de NRM. É necessário que mais estudos sejam realizados com as novas drogas, cada vez mais disponíveis para uso.

Alguns estudos têm sido realizados utilizando RIC reduzida associada à altas doses de rituximabe com resultados promissores em relação à DECH, SG, SLP e NRM.⁽²⁵⁾ Mais estudos devem ser realizados com as novas drogas, cada vez mais disponíveis para uso.

REFERÊNCIAS

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
2. Junlén HR, Peterson S, Kimby E, Lockmer S, Lindén O, Nilsson-Ehle H, et al. Follicular lymphoma in Sweden: nationwide improved survival in the rituximab era, particularly in elderly women: a Swedish Lymphoma Registry study. *Leukemia*. 2015;29(3):668-76.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do linfoma folicular [Internet]. Brasília, DF: MS; 2013. [citado 2016 Out 24]. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2014/outubro/13/MINUTA-de-Portaria-SAS-Linfoma-Folicular-03-10-2014.pdf>
4. Vitolo U, Ferreri AJ, Montoto S. Follicular lymphomas. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;66(3):248-61.
5. Freedman A. Follicular lymphoma: 2015 update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. 2015;90(12):1171-8.
6. Giné E, Montoto S, Bosch F, Arenillas L, Mercadal S, Villamor N, Martínez A, Colomo L, Campo E, Montserrat E, López-Guillermo A. The Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI) and the histological subtype are the most important factors to predict histological transformation in follicular lymphoma. *Ann Oncol*. 2006;17(10):1539-45.
7. Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004;104(5):1258-65.
8. Federico M, Bellei M, Marcheselli L, Luminari S, Lopez-Guillermo A, Vitolo U, et al. Follicular lymphoma international prognostic index 2: a new prognostic index for follicular lymphoma developed by the international follicular lymphoma prognostic factor project. *J Clin Oncol*. 2009;27(27):4555-62.
9. Al-Tourah A, Chhanabhai M, Gill K. Incidence, predictive factors and outcome of transformed lymphoma: A population-based study from British Columbia [Abstract, 94] . *An Oncol*. 2005; 16:64.
10. Montoto S, Davies AJ, Matthews J, Calaminici M, Norton AJ, Amess J, et al. Risk and clinical implications of transformation of follicular lymphoma to diffuse large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25(17):2426-33.
11. Pugh TJ, Ballonoff A, Newman F, Rabinovitch R. Improved survival in patients with early stage low-grade follicular lymphoma treated with radiation: a Surveillance, Epidemiology, and End Results database analysis. *Cancer*. 2010;116(16):3843-51.
12. Friedberg JW, Byrtek M, Link BK, Flowers C, Taylor M, Hainsworth J, et al. Effectiveness of first-line management strategies for stage I follicular lymphoma: analysis of the National LymphoCare Study. *J Clin Oncol*. 2012;30(27):3368-75.
13. Yuda S, Maruyama D, Maeshima AM, Makita S, Kitahara H, Miyamoto KI, et al. Influence of the watch and wait strategy on clinical outcomes of patients with follicular lymphoma in the rituximab era. *Ann Hematol*. 2016;95(12):2017-22.
14. Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haioun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes Foliculaires. *Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. J Clin Oncol*. 1997;15(3):1110-7.
15. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schmits R, et al. Frontline therapy with rituximab added to the combination of cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2005;106(12):3725-32.
16. Herold M, Haas A, Srock S, Naser S, Al-Ali KH, Neubauer A, Dölken G, Naumann R, Knauf W, Freund M, Rohrberg R, Höffken K, Franke A, Ittel T, Kettner E, Haak U, Mey U, Klinkenstein C, Assmann M, von Grünhagen U; East German Study Group Hematology and Oncology Study. Rituximab added to first-line mitoxantrone, chlorambucil, and prednisolone chemotherapy followed by interferon maintenance prolongs survival in patients with advanced follicular lymphoma: an East German Study Group Hematology and Oncology Study. *J Clin Oncol*. 2007;25(15):1986-92.
17. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014;123(19):2944-52.
18. Freedman AS, Neuberger D, Mauch P, Soiffer RJ, Anderson KC, Fisher DC, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood*. 1999;94(10):3325-33.
19. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnsen HE, et al. High-dose therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's

- lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3918-27.
20. van Besien K, Loberiza FR Jr, Bajorunaite R, Armitage JO, Bashey A, Burns LJ, et al. Comparison of autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for follicular lymphoma. *Blood*. 2003;102(10):3521-9.
 21. Yano S, Mori T, Kanda Y, Kato J, Nakaseko C, Fujisawa S, Tomita N, Sakai R, Shono K, Saitoh T, Aotsuka N, Kobayashi N, Saito T, Takahashi S, Kanamori H, Okamoto S; Kanto Study Group for Cell Therapy (KSGCT). Favorable survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens for relapsed/refractory follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(10):1299-305.
 22. Klyuchnikov E, Bacher U, Woo Ahn K, Carreras J, Kröger NM, Hari PN, et al. Long-term survival outcomes of reduced-intensity allogeneic or autologous transplantation in relapsed grade 3 follicular lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(1):58-66.
 23. Klyuchnikov E, Bacher U, Kröger NM, Hari PN, Ahn KW, Carreras J, et al. Reduced-Intensity Allografting as first transplantation approach in relapsed/refractory grades one and two follicular lymphoma provides improved outcomes in long-term survivors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(12):2091-9.
 24. Heinzelmann F, Bethge W, Beelen DW, Engelhard M, Kröger N, Dreger P, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation as curative therapy for non-transformed follicular lymphomas. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(5):654-62.
 25. Laport GG, Wu J, Logan B, Bachanova V, Hosing C, Fenske T, Longo W, Devine SM, Nademanee A, Gersten I, Horowitz M, Lazarus HM, Riches ML; Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. Reduced-Intensity Conditioning with Fludarabine, Cyclophosphamide, and High-Dose Rituximab for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Follicular Lymphoma: A Phase Two Multicenter Trial from the Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(8):1440-8.