



Stratégies préventives et thérapeutiques de la rechute après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC)

Nabil Yafour^{1,2}, Florence Beckerich³, Claude Eric Bulabois⁴, Patrice Chevallier⁵, Étienne Daguindau⁶, Cécile Dumesnil⁷, Thierry Guillaume⁵, Anne Huynh⁸, Stavroula Masouridi Levrat⁹, Anne-Lise Menard¹⁰, Mauricette Michallet¹¹, Cécile Pautas³, Xavier Poiré¹², Aurelie Ravinet^{13,14}, Ibrahim Yakoub-Agha¹⁵, Ali Bazarbachi¹⁶

Reçu le 20 avril 2017
Accepté le 1^{er} mai 2017
Disponible sur internet le :
26 novembre 2017

1. Établissement hospitalier et universitaire 1^{er} Novembre 1954, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, BP 4166, 31000 Ibn Rochd, Oran, Algérie
2. Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella, faculté de médecine, Oran, Algérie
3. Hôpital Henri-Mondor, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, boulevard Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94000 Créteil, France
4. Centre hospitalier universitaire, service d'hématologie clinique, 38043 Grenoble cedex 9, France
5. CHU de Nantes, service d'hématologie clinique, Hôtel-Dieu, place Alexis-Ricordeau, 44035 Nantes, France
6. CHRU de Besançon, service d'hématologie, 3, boulevard Fleming, 25000 Besançon, France
7. CHU de Rouen, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 1, rue de Gernont, 76031 Rouen cedex, France
8. IUCT-Oncopole, service d'hématologie et de greffe de cellules souches hématopoïétiques, 1, rue Irène-Joliot-Curie, 31059 Toulouse cedex, France
9. Division of hematology, department of medical specialties, Geneva university hospitals, 4, rue Gabrielle-Perret-Gentil, 1205 Geneva, Suisse
10. Centre Henri-Becquerel, service d'hématologie clinique, rue d'Amiens, CS 11516, 76038 Rouen cedex 1, France
11. Centre hospitalier Lyon Sud, service d'hématologie clinique, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex, France
12. Universitaires Saint-Luc, section of hematology cliniques, 1200 Brussels, Belgique
13. CHU Clermont-Ferrand, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, 63100 Clermont-Ferrand, France
14. Université Clermont-Auvergne, EA7453 et CIC-501, 63003 Clermont-Ferrand, France
15. CHRU de Lille, université de Lille 2, département de maladie du sang, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France
16. American university of Beirut, medical center, P.O. Box 113-6044 Beirut, Liban

Correspondance :

Ibrahim Yakoub-Agha, CHRU de Lille, université de Lille 2, département de maladie du sang, LIRIC Inserm U995, 59000 Lille, France.
ibrahim.yakoubagha@chru-lille.fr

Mots clés

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques
Traitement de la rechute
Stratégie de maintenance
Stratégie préemptive

■ Résumé

La rechute reste la première cause de mortalité des hémopathies malignes après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) (van den Brink et al., 2010). Le risque de récurrence de la maladie est élevé chez les patients présentant des marqueurs cytogénétiques ou moléculaires de mauvais pronostic, et/ou allogreffés en situation de maladie réfractaire ou en rémission hématologique sans réponse moléculaire ou radiologique (TEP-scan) complète. Dans le cadre des 7^e ateliers d'harmonisation des pratiques de greffe de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), le groupe de travail s'est basé sur les données de la littérature, afin d'élaborer des recommandations concernant la prévention et le traitement de la rechute post allo-CSH. Pour les LAM et les SMD à haut risque, une stratégie de maintenance post-greffe est possible par des agents hypométhylants ou des ITK anti-FLT3 si la cible est présente. En ce qui concerne les LAL Phi+, un traitement de maintenance par ITK est un consensus. Pour les lymphomes, il n'existe pas à l'heure actuelle des données formelles concernant l'utilisation d'un traitement de maintenance systématique et une stratégie préemptive basée sur l'immunomodulation, le suivi du chimérisme et l'injection des lymphocytes du donneur est recommandée. Pour le myélome multiple, même si l'indication de l'allogreffe reste discutée, notre recommandation serait l'utilisation d'un traitement de maintenance par bortézomib, vue la bonne tolérance de ce traitement, sans augmentation du risque de GVHD.

Keywords

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation
Treatment of relapse
Maintenance strategy
Preemptive strategy

■ Summary

Preventative and therapeutic relapse strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Guidelines from the Francophone society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)

Disease relapse remains the first cause of mortality of hematological malignancies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HCT). The risk of recurrence is elevated in patients with high-risk cytogenetic or molecular abnormalities, as well as when allo-HCT is performed in patients with refractory disease or with persistent molecular or radiological (PET-CT scan) residual disease. Within the frame of the 7th annual workshops of the francophone society for bone marrow transplantation and cellular therapy, the working group reviewed the literature in order to elaborate unified guidelines for the prevention and treatment of relapse after allo-HCT. For high risk AML and MDS, a post transplant maintenance strategy is possible, using hypomethylating agents or TKI anti-FLT3 when the target is present. For Philadelphia positive ALL, there was a consensus for the use of post-transplant TKI maintenance. For lymphomas, there are no strong data on the use of post-transplant maintenance, and hence a preemptive strategy is recommended based on modulation of immunosuppression, close follow-up of donor chimerism, and donor lymphocytes infusion. For multiple myeloma, even though the indication of allo-HCT is controversial, our recommendation is post transplant maintenance using bortezomib, due to its a good toxicity profile without increasing the risk of GVHD.

État actuel de la question

Bien que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) soit considérée comme une option curative pour les hémopathies malignes de haut risque, la rechute reste une des causes majeures de l'échec de cette thérapeutique [1]. L'introduction de conditionnements atténués ou non-myéloblastifs et l'amélioration des traitements de support ont permis un accroissement important du nombre de patients éligibles

à l'allo-CSH, y compris des patients âgés et/ou avec une (des) comorbidité(s). Cependant, le taux de rechute après ce type de conditionnement est élevé [2].

L'incidence de rechutes pour les patients porteurs d'une leucémie aiguë myéloblastique (LAM) en première rémission complète (RC1) est d'environ 30-40 %, avec un pronostic particulièrement péjoratif car la plupart des rechutes ont lieu dans la première année après la greffe [3]. Les chances de survie à long

terme sont très faibles dans cette situation, avec une médiane de survie globale de 3 à 4 mois et une survie globale inférieure à 20 % à 2 ans [4,5]. De même, environ 30 % des patients greffés pour une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) avec chromosome Philadelphie (Phi) rechutent. Le taux de rechute est encore supérieur pour les patients greffés au-delà de la RC1 ou en situation de maladie réfractaire [6]. Malheureusement, les options thérapeutiques pour les patients qui rechutent après allo-CSH sont limitées et dépendantes de l'état général du patient lors de la rechute. Les traitements souvent utilisés chez les patients éligibles à un traitement intensif comprennent la chimiothérapie, souvent associée à la transfusion des lymphocytes du donneur (DLI), ou même une deuxième greffe allogénique à partir du même donneur ou d'un donneur différent. En revanche, chez les patients non éligibles à un traitement intensif, on propose souvent une chimiothérapie à faible dose, des agents hypométhylants pour les LAM et les syndromes myélodysplasiques (SMD), la participation à des essais cliniques, l'arrêt de l'immunosuppression (la première stratégie à utiliser en cas de perte du chimérisme donneur et/ou de positivité de la MRD par immunophénotype ou biologie moléculaire NGS), les DLI ou un traitement palliatif, dans le but de contrôler la maladie et non d'obtenir une rémission.

Des traitements de maintenances (pour tous les patients avec affection de haut risque) ou préemptifs (pour les patients disposant d'un marqueur biologique indiquant un risque de récurrence imminente) sont de plus en plus inclus dans les stratégies thérapeutiques pour prévenir la rechute post-greffe. Le traitement de maintenance idéal doit être peu toxique, faisable en termes de risque de GVHD, proposé seulement aux patients qui, sans cela, pourraient rechuter, et capable de modifier le cours de la maladie pour garantir une rémission persistante.

Méthodologie

Le but de ces ateliers d'harmonisation est de standardiser la prévention et la prise en charge de la rechute post allo-CSH pour les hémopathies malignes. Les questions posées étaient :

- quelle stratégie à envisager après allo-CSH : maintenance systématique ou traitement préemptif ?
- est-ce que le traitement de maintenance post-allogreffe doit être individualisé à la carte pour chaque patient : si oui, par quelles molécules ? Quelle posologie ? Quelle durée de traitement ?
- quel est le traitement de la rechute moléculaire ?
- quel est le traitement de la rechute médullaire ?

L'atelier s'est basé sur une revue de la bibliographie récente (2010-2016) (indexation PubMed), une enquête auprès des différents centres SFGM-TC (questionnaire) et enfin sur l'expérience des membres participants des centres SFGM-TC (5 pays : France, Belgique, Suisse, Liban, Algérie).

Résultats de l'enquête réalisée auprès des centres de la SFGM-TC

Vingt-et-un centres sur 38 ont répondu au questionnaire. Pour les LAM, près de la moitié des centres adoptent une stratégie préemptive contre 18 % pour une stratégie de maintenance. Concernant les LAL et, en particulier, les LAL Phi+, 48 % des centres proposent une stratégie préemptive et 48 % une stratégie de maintenance par ITK. Pour les autres hémopathies (SMD, lymphome hodgkinien [LH], lymphome non hodgkinien [LNH] et myélome multiple [MM]), la majorité des centres traitent leurs patients au moment de la rechute (*tableau 1*). Enfin, plus de 70 % des centres utilisent les DLI seules pour le traitement des rechutes moléculaires et l'association chimiothérapie systémique et intrathécale dans le traitement des rechutes neuroméningées.

Leucémies aiguës myéloblastiques et myélodysplasies

Identifier le risque de rechute

La rechute d'une LAM ou d'un SMD est une des causes principales d'échec de l'allogreffe. Des facteurs de risque de rechute ont été identifiés pour ces affections. Ces facteurs sont liés,

TABLEAU 1

Résultats de l'enquête auprès des centres de la SFGM-TC

Traitement post-allogreffe	Maintenance (%)	Préemptif (%)	Rechute hématologique (%)
LAM	18	53	38
LAL (Phi+)	48	48	-
SMD	20	20	52
LNH	0	10	76
LH	5	10	81
MM	20	24	52

d'une part, aux caractéristiques de la maladie et, d'autre part, aux traitements précédant la transplantation.

En ce qui concerne les LAM, les facteurs pronostiques intrinsèques à la maladie sont la cytogénétique définie notamment par l'European Leukemia Net (ELN) [7,8] (avec une actualisation de la classification en 2017) [9], le statut à la greffe (plus d'une chimiothérapie d'induction pour obtenir une RC1, RC2, ou maladie réfractaire) et la présence d'une maladie résiduelle positive au moment de la greffe ou en post-greffe quand celle-ci est identifiable [10-12]. Pour les SMD, un score « *Index pronostic system scoring* (IPSS) » ou « *Revised index pronostic system R-IPSS* » ≥ 2 [13,14], l'absence de RC1, et un pourcentage de blastes circulants $> 3\%$ [15] sont classiquement des facteurs de risque de rechute. Des informations sur le profil mutationnel entreront en ligne de compte dans le futur pour prédire le pronostic de la maladie après allogreffe. La présence en effet de mutations de haut risques des gènes *TP53*, *EZH2*, *ETV6*, *RUNX1* et *ASXL1* est associée à une survie défavorable des SMD, indépendante d'autres facteurs de risque tel que l'IPSS [16]. Parmi les facteurs de risque liés à la greffe, un conditionnement atténué [17], l'absence de maladie de greffon contre

l'hôte chronique (cGVHD) [18] et la perte du chimérisme sont associés à un risque de rechute plus important [19,20] (tableau II). La prévention de la rechute repose sur l'obtention de la meilleure rémission possible avant la greffe, sur l'utilisation d'un conditionnement le plus intensif possible compte tenu de l'âge et des comorbidités du patient, et sur l'utilisation d'une stratégie de maintenance pour les formes de haut risque.

Quelle stratégie thérapeutique après allogreffe : maintenance ou traitement préemptif ?

Le risque de rechute après allogreffe dans les LAM reste élevé, de l'ordre de 30 à 40 % à 3 ans, soulignant l'importance de développer des stratégies afin de prévenir cette rechute. La stratégie prophylactique ou préemptive comprend l'immunomodulation par réduction rapide des traitements immunosuppresseurs, l'injection de lymphocytes du donneur (DLI), les inhibiteurs de FLT3 et les agents hypométhylants.

Stratégie préemptive

Un traitement préemptif de la rechute est justifié quand une maladie résiduelle est détectable après greffe, quels que soit les outils permettant de la détecter (cytométrie en flux,

TABLEAU II
Facteurs de risques prédictifs de la rechute post-allogreffe

Paramètres	Variables pronostiques	Incidence de la rechute
Facteurs de risque liés à la maladie		
Groupe cytogénétique	Favorable	Faible
	Intermédiaire	Intermédiaire
	Défavorable	Élevée
Autres anomalies cytogénétiques	Caryotype monosomaux	Élevée
Marqueurs moléculaires	NPM1-mut, FLT3-wt	Faible
	Bi allelic CEBPA-mutation	Faible
	FLT3-ITD	Élevée
	NMP1-wt, FLT3-wt, CEBPA-wt	Intermédiaire
	RUNX1, TP53 mut, ASXL1, TET2 pour SMD	Intermédiaire
Statut de la maladie avant la greffe	RC1	Faible
	$> RC1$	Élevée
	MRD positive au moment de la greffe	Élevée
Facteurs liés à la greffe		
Conditionnement	Conditionnement à intensité réduite	Élevée
Prophylaxie de la GVH	Conditionnement contenant de forte dose de sérum antilymphocytaire	Controversée
GVH	Absence de GVHD chronique	Élevée
Chimérisme	Perte du chimérisme	Élevée

mut : mutée ; wt : wild type.

cytogénétique, biologie moléculaire) et alors que le patient est toujours considéré en rémission cytologique. Cette stratégie peut s'appliquer aussi aux patients qui présentent une perte du chimérisme donneur avec MRD négative. Quelle que soit l'intensité du conditionnement utilisé (myéloablatif ou à intensité réduite), il est recommandé d'associer une ou plusieurs méthodes de surveillance si possible, pour assurer la sensibilité dans la détection du clone leucémique résiduel, ou détecter l'apparition d'un éventuel nouveau clone [21]. Il semble évident de proposer un traitement complémentaire pour éviter une rechute que l'on sait souvent inéluctable dans ces deux situations. Les traitements proposés pour cette stratégie sont l'immunomodulation [22,23] et les agents hypométhylants [24,25]. En ce qui concerne les inhibiteurs de FLT3, il n'y a pas d'étude à l'heure actuelle ayant rapporté l'utilisation de ce traitement en préemptif. Ceci s'explique principalement par le fait que l'évaluation de la MRD FLT3 post-greffe est techniquement difficilement réalisable et que le mutant peut se modifier à la rechute [21]. Mais ceci n'est pas un problème dans la mesure où l'on considère qu'un traitement de maintenance pour tous les patients documentés FLT3 avant greffe peut être proposé, puisque ces patients sont considérés à haut risque de rechute post-greffe sur ce simple critère.

Stratégie de maintenance

Inhibiteur de tyrosine kinase (FLT3)

La mutation FLT3-ITD est observée chez environ 20 à 30 % des patients porteurs de LAM et est associée à un pronostic défavorable. L'allogreffe est recommandée chez ces patients. Le risque de rechute, souvent précoce, reste néanmoins élevé après

allogreffe. Différents inhibiteurs de tyrosine kinase (sorafénib, midastaurine, quizartinib, crénolanib, giltertinib) sont en cours d'évaluation dans ce contexte. Le sorafénib est le seul disponible actuellement hors protocole. Plusieurs études rétrospectives ou prospectives, portant sur un faible nombre de patients, ont montré la faisabilité et l'efficacité du sorafénib donné à titre prophylactique, chez les patients porteurs de LAM avec FLT3-ITD [27-30]. La survie sans maladie à 1 an est de l'ordre de 85 %. La toxicité est essentiellement limitée à la peau et au tube digestif. Cependant, une évaluation plus large et randomisée est nécessaire (plusieurs études en cours avec différents inhibiteurs).

Agents hypométhylants

L'administration précoce d'azacitidine, un inhibiteur de l'ADN méthyltransférase, peut se discuter après allogreffe pour des LAM ou SMD à caryotype défavorable, ou en rechute, ou avec une MRD positive au moment de la greffe [31-33]. Le mécanisme d'action de l'azacitidine reste mal compris. Ces agents hypométhylants permettraient la réexpression des antigènes associés aux tumeurs, induisant ainsi une réponse spécifique des lymphocytes T CD8+ après la greffe, et permettant d'envisager un effet GVL « *graft versus leukemia* » [34]. Des études ont montré la faisabilité et la bonne tolérance au niveau hématologique de l'azacitidine post-greffe à dose réduite généralement de l'ordre de 32 mg/m²/j pendant 5 jours [32]. Un essai randomisé est en cours dont les résultats ne sont attendus qu'en 2018.

Traitement de la rechute hématologique

Les options thérapeutiques sont limitées et dépendent de l'état général du patient, des caractéristiques cytogénétiques et moléculaires de l'hémopathie, et de l'éventuelle possibilité de réaliser une seconde allogreffe [35] (figure 1). Les patients non éligibles à un traitement intensif reçoivent un traitement symptomatique ou de l'aracytine à faible dose ou de nouvelles drogues dans le cadre d'essai thérapeutique avec un objectif de contrôle de l'hémopathie. Les patients éligibles pour un traitement intensifs peuvent recevoir de la chimiothérapie ± associée à des DLI, voire une seconde allogreffe.

DLI

La DLI est la première et la plus commune des interventions pour rechute après allogreffe dans l'espoir de déclencher un effet GVL. L'efficacité des DLI varie selon le type de l'hémopathie sous jacente (très efficace dans la LMC, elles le sont moins dans la LAM et les SMD) [36], la dose injectée, le degré de la lymphodéplétion et l'obtention d'une 2^e rémission [37]. Plusieurs études rétrospectives rapportent des taux de survie de 31 % à 1 an, 20 à 25 % à 2 ans et 7 % à 5 ans chez des patients LAM ayant reçu des DLI pour le traitement de rechute après allogreffe [38,39]. Dans ces deux études rétrospectives, la majorité des

Recommandations de l'atelier

- Haut risque : une stratégie de maintenance peut être proposée :
 - LAM :
 - ELN 2010 défavorable ou intermédiaire 2,
 - RC2 ou plus, ou chimiorésistance, ou > 1 chimiothérapie pour obtenir une RC,
 - maladie résiduelle (MRD) + avant greffe par cytométrie en flux (CMF) ou par PCR,
 - FLT3-ITD positif ;
 - SMD :
 - IPSS haut risque ou intermédiaire 2 ou R-IPSS ≥ 2 ;
- risque standard : une stratégie préemptive est recommandée :
 - LAM :
 - ELN 2010 intermédiaire 1 en RC1 avec MRD– ;
 - SMD :
 - IPSS faible risque ou intermédiaire 1.

patients avait reçu un traitement par chimiothérapie avant la DLI. L'incidence de la GVHD aiguë post-DLI est de 40 % et 40 % également pour la GVHD chronique. Les principaux facteurs pronostiques favorables pour la survie sont un délai de rechute > 6 mois après allogreffe et l'obtention d'une rémission au moment de la DLI. Schmid et al. ont rapporté une étude rétrospective de l'EBMT portant sur 263 LAM en rechute après allogreffe à conditionnement réduit. Le rôle de la DLI ou d'une 2^e allogreffe a été évalué chez 127 patients ayant reçu un traitement cytoréducteur de rattrapage après la rechute. La réalisation d'une DLI ($n = 12$) ou d'une seconde allogreffe ($n = 12$) chez les patients ayant obtenu une RC augmente significativement la survie à 2 ans à 55 % vs 10 %. Les facteurs prédictifs de la réponse favorable sont le délai de rechute > 5 mois, une blastose médullaire < 27 % et l'absence de GVHD à la rechute. Un score calculé sur la base de 1 point par facteur favorable montre une amélioration de la survie à 2 ans : survie globale de 4 % pour un score de 1, 19 % pour un score 2 et 32 % pour un score 3 [4].

Recommandations de l'atelier pour la stratégie pré-emptive dans les LAM/SMD

Un traitement préemptif est donc recommandé pour tous les patients LAM/SMD allogreffés pour lesquels la MRD redevient détectable après greffe (négative avant la greffe, situation de « rechute moléculaire ») ou dans le cas d'une perte du chimérisme (quelle que soit la MRD).

Une ou plusieurs options sont possibles :

- immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant J100),
 - DLI prophylactique après J100 ou préemptive (risque standard MRD +, perte de chimérisme) [21,26]. Considérer l'escalade des doses des DLI chez patients à haut risque de rechute (augmentation du chimérisme, prolifération de la maladie malgré l'administration de la 1^{re} DLI) ;
- agents hypométhylants :
 - doses standard azacytidine 75 mg/m²/j × 7 jours une fois par mois, ou decitabine 20 mg/m²/j × 5 à 10 jours une fois par mois mais la toxicité hématologique est non négligeable. Il faut diminuer les doses en cas de traitement précoce après allogreffe (< J100), ou en cas de leucopénie et/ou thrombopénie grade 3 à 4. Il faut arrêter le traitement si insuffisance rénale, toxicité hépatique grade IV ou apparition ou exacerbation de GVHD sévère [24,25],
 - à commencer si possible dès l'apparition de MRD+ ou de perte de chimérisme, durée de 12 à 24 mois si tolérable et en fonction de la réponse.

Chimiothérapie

La chimiothérapie intensive reste la meilleure option pour l'obtention d'une 2^e rémission permettant 20 à 48 % de RC [4,40]. Les facteurs influençant le choix et l'intensité de la chimiothérapie de rattrapage sont l'état général du patient, la présence ou non de comorbidités, le délai de rechute par rapport à la greffe, le statut cytogénétique et moléculaire, l'aspect prolifératif ou non de la maladie, la disponibilité ou non d'un donneur ou d'un greffon congelé, la disponibilité ou non d'un protocole d'essai clinique et du souhait de chaque patient. L'aracytine seule à dose standard, intermédiaire ou élevée associée aux anthracyclines ou anthracène-diones (mitoxantrone) suivie ou non par une transfusion d'un boost de cellules souches du même donneur en phase d'aplasie ou de DLI, voire une 2^e allogreffe après l'obtention d'une rémission sont les schémas thérapeutiques les plus utilisés.

Agents hypométhylants

Les agents hypométhylants (azacytidine et decitabine) ont montré une activité antitumorale significative dans les LAM et les syndromes myélodysplasiques de haut risque [41,42]. Une étude rétrospective récente de l'EBMT portant sur les rechutes de LAM ($n = 116$) ou de SMD de haut risque ($n = 65$) post-allogreffe rapporte 29 % de réponse dont 15 % de RC et 14 % de réponse partielle (RP), après un traitement par azacytidine 75 mg/m²/j 5 à 7 jours par mois, après un délai moyen de 108 jours (3 cycles) [43]. Trente-neuf patients ont reçu une DLI dans les 2 mois du traitement par azacytidine, 35 patients une seconde greffe dans les 3 mois et 24 patients une greffe avant évaluation du traitement par azacytidine. La survie globale à 2 ans est de 48 % pour les patients obtenant une RC, 28 % pour les patients obtenant une RP vs 12 % pour la population globale. L'adjonction de DLI n'a pas d'impact sur la RC, ni la survie. Les facteurs prédictifs de la survie à 2 ans sont le délai rechute < 6 mois vs 6-12 mois et > 12 mois et une blastose médullaire < 20 %, permettant l'élaboration d'un score pronostic. Une étude prospective [44] rapporte des résultats encourageants avec une association azacytidine-DLI. Trente patients en rechute post-allogreffe, LAM ($n = 28$), SMD ($n = 2$) ont reçu un traitement par azacytidine 100 mg/m²/j pendant 5 jours tous les 28 jours, une DLI à J6 du 2^e cycle, puis tous les 2 cycles avec escalade des doses. Vingt-deux patients (73 %) ont reçu au moins une DLI (12 patients 1 DLI, 3 patients 2 DLI, 5 patients 3 DLI et 2 patients 4 DLI). Le taux de réponse globale est de 30 %, dont 23 % de RC, 7 % de RP. Onze (37 %) patients ont développé une GVHD aiguë (8 patients grade I/II, 9 patients grade III) et 17 % une GVHD chronique. La survie médiane est de 117 jours. Cinq patients (17 %) sont en vie et en RC persistante avec un suivi médian de 800 jours. L'association des agents hypométhylants et de DLI semble être une option efficace. Des études randomisées sont indispensables.

Inhibiteur de tyrosine kinase (FLT3)

Metzelder et al. ont rapporté 3 patients traités par sorafenib après rechute post-allo-CSH. Deux sur 3 patients ont survécu jusqu'à 216 et 221 jours après la rechute, et le 3^e est resté en rémission moléculaire à la date de la publication [45]. Dans une autre étude multicentrique (23 centres) menée par Metzelder et al. ont évalué l'efficacité de sorafenib en monothérapie chez 65 patients présentant une LAM FLT3-ITD positive. Tous les patients, sauf deux, avaient rechuté ou étaient réfractaires à la chimiothérapie après une médiane de trois cycles de chimiothérapie antérieurs. Vingt-neuf patients (45 %) avaient déjà subi une allo-CSH. Les meilleures réponses documentées étaient : la RC (avec et sans normalisation de la numération sanguine périphérique) chez 15 patients (23 %) et moléculaire chez 10 patients (15 %), respectivement. Dix-sept

patients sans allo-HCT antérieur (47 %) ont développé une résistance au sorafénib après une durée médiane de traitement de 136 jours (56 à 270) versus 38 % après une durée médiane plus tardive 197 jours (38 à 225) ($p = 0,03$). Les auteurs ont conclu que le sorafenib en monothérapie a une activité significative dans LAM FLT3+ et suggèrent l'existence d'un effet synergique avec les effets immunologiques allogéniques induisant des remissions durables [46]. Cependant dans l'étude Sharma et al. portant sur 16 LAM FLT3+ en rechute post-allogreffe traités par sorafenib en association avec une chimiothérapie systémique, aucun patient n'a obtenu une rémission complète [47]. Dans une étude récente, De Freitas et al. ont analysé en rétrospectif 13 LAM FLT3-ITD en rechute post-allo-CSH traitées par sorafenib seul ou en association avec des agents hypométhylants et une immunothérapie adoptive. Une réponse hématologique a été obtenue chez 93 % de patients dont 38 % de RC. Aucun patient n'a développé de GVHD sous sorafenib seul. Les effets secondaires majeurs sont le syndrome main-pied classique avec le sorafenib et les cytopénies sévères ayant nécessité un boost de cellules souches du donneur [48]. En conclusion, l'utilisation des anti-FLT3 dans les rechutes après allo-CSH semble être faisable, néanmoins d'autres études sont nécessaires, afin de confirmer leur efficacité.

Recommandations de l'atelier pour la stratégie de maintenance des LAM/SMD

Une stratégie de maintenance est possible chez tous les LAM/SMD à haut risque de rechute (voir définition ci-dessus). Une ou plusieurs options possibles :

- immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100) : diminution du mycophénolate mofétil à partir de j30 et réduction de la ciclosporine à partir de (j60-j90) en l'absence de tout signe de GVHD,
 - les DLI peuvent être proposées au-delà de j100 et un mois après l'arrêt des immunosuppresseurs et si le patient ne présente pas de GVHD ou une rechute évidente. Ces DLI peuvent être répétées à dose croissante ;
- agents hypométhylants :
 - doses réduites (azacitidine 32 mg/m²/j × 5 une fois par mois ou decitabine 5 à 10 mg/m²/j × 5 une fois par mois),
 - à commencer à j60 si possible, durée de 12 à 24 mois si tolérable,
 - effet immunomodulateur ;
- inhibiteurs de FLT3 :
 - sorafenib 200 à 400 mg × 2/j (à adapter en fonction de la tolérance),
 - à commencer à j60 si possible, durée de 12 à 24 mois si tolérable,
 - activité transitoire en traitement de la rechute,
 - effet immunomodulateur ?
 - études randomisées en cours avec d'autres ITK (midostaurin, gilteritinib).

Seconde allogreffe

Une autre option thérapeutique est la réalisation d'une seconde allogreffe. Une étude rétrospective allemande [49], qui a étudié le devenir de 179 patients ayant reçu une seconde allogreffe pour rechute post-allogreffe dont une majorité atteint de LAM, retrouve une survie à 1 an de 31 % et de 25 % à 2 ans.

Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**LAL avec chromosome de Philadelphie (LAL Phi+)**

La LAL Phi+ est traitée avant greffe par l'association chimiothérapie et inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK). Actuellement, malgré ce traitement, le risque de rechute est important, l'allogreffe est recommandée en particulier pour les mauvais répondeurs moléculaires. L'utilisation d'un inhibiteur de tyrosine kinase en post-allogreffe est recommandée soit en traitement systématique de maintenance, soit en cas de persistance ou de réapparition d'un taux de transcrite bcr-abl significatif après greffe (stratégie préemptive) [50]. Le choix de la médication (imatinib 300-400 mg/j, dasatinib 50-100 mg/j [51], nilotinib 200 mg × 2/j [52]) est déterminé par la tolérance, le profil mutationnel éventuel et la notion d'un envahissement prégreffe du SNC. En cas de rechute moléculaire ou cytologique, il existe un rationnel pour rechercher une mutation résistante aux ITK et utiliser un ITK de 2^e génération. Pour les autres thérapeutiques, se référer au paragraphe sur « LAL Philadelphie négative ».

Recommandations de l'atelier pour la prévention de la rechute des LAL Phi+

- Maintenance : consensus sur l'utilisation des ITK :
 - quel que soit la MRD, un traitement ITK post-allogreffe doit être prescrit. On recommande l'imatinib à débiter entre j60 et j100, à 300 ou 400 mg/j, pendant au moins 2 ans de rémission moléculaire. Un autre ITK peut être proposé si résistance avant allogreffe ou intolérance post-allogreffe ou atteinte du SNC (dasatinib),
 - si MRD– et maintenance non réalisée, suivi rapproché impératif du transcrite bcr-abl et arrêt de l'immunosuppression si apparition du signal et début de l'ITK ;
- rechute cytologique ou moléculaire :
 - arrêt de l'immunosuppression si possible en absence de GVHD,
 - ITK en fonction des traitements antérieurs et du profil mutationnel,
 - traitements cytotoxiques envisageables (chimiothérapie de rattrapage ; blinatumomab si CD19+ ; inotuzumab si CD22+),
 - immunothérapie : DLI ; deuxième allogreffe si rechute tardive.

LAL Phi–

L'évaluation de la MRD par cytométrie de flux ou par biologie moléculaire combinée au chimérisme peut être utile pour prédire la rechute. La réduction de l'immunosuppression et des DLI éventuelles peuvent être proposées en case de MRD+. Il n'y a pas de traitement de maintenance standardisé. Il est probable que l'utilisation de nouveaux anticorps (blinatumomab, inotuzumab ozogamycine) sera étudiée en préemptif dans des essais cliniques.

Recommandations de l'atelier pour la prévention de la rechute des LAL Phi–

- Consensus : pas de maintenance ;
- rechute cytologique ou moléculaire :
 - arrêt de l'immunosuppression si possible en absence de GVHD,
 - traitements cytotoxiques envisageables (chimiothérapie de rattrapage ; blinatumomab si CD19+ ; inotuzumab si CD22+),
 - immunothérapie : DLI ; deuxième allogreffe si rechute tardive,
 - essai de phase I/II.

Prophylaxie de la rechute neuroméningée post-allogreffe (LAM/LAL)

L'incidence de la rechute au niveau du système nerveux central (SNC) post-allogreffe des leucémies aiguës est variable selon les séries : 5 à 11 % (13 %–27 % si atteinte neurologique préalable) pour les LAL [53–59] et entre 1 et 6 % pour les LAM [60,61]. Le délai médian de rechute est entre 6 et 10 mois post-greffe. Les rechutes isolées semblent les plus tardives (28 mois dans la série pédiatrique) [56]. La survie globale varie entre 18 % et 30 % à 3–4 ans. L'atteinte du SNC avant la greffe, un conditionnement sans TBI, un conditionnement d'intensité réduite et T déplété, le statut de la maladie à la greffe ont été associés à un risque plus élevé de rechute [58,62], probablement en rapport avec un effet GVL moindre dans ces sites extramédullaires [63].

L'influence de la prophylaxie par injection de chimiothérapie intrathécale en post-allo sur le taux de rechute neuroméningée est controversée, la plupart des séries sont anciennes et les conclusions sont contradictoires. Deux publications récentes ont comparé en rétrospectif l'incidence de la rechute neuroméningée chez deux groupes de patients avec ou sans prophylaxie post-greffe. La première est celle de Amir Hamdi et al. [57], qui a comparé 238 patients allogreffés ayant reçu une prophylaxie intrathécale par méthotrexate seul ou associé à l'aracytine et 219 patients allogreffés n'ayant pas reçu de prophylaxie. Tous les patients présentaient des LAL en RC1 ou RC2, allogreffés entre 2000–2011 dans trois centres (MDACC, FHCRC, RMC). Cette étude n'a pas montré de différence significative entre les deux groupes en termes de rechute au niveau du SNC post-greffe (1,5 % vs 6 %, $p = 0,08$) même s'il y a une tendance en faveur de la prophylaxie. Une incidence élevée de rechute neuroméningée a été observée dans les deux groupes chez les patients ayant des ATCD d'atteinte du SNC avant la greffe. La deuxième étude est celle de Rubin et al. [56] qui a comparé dans une série de greffe pédiatrique, essentiellement des LAL, 136 patients ayant reçu de la prophylaxie à 261 patients ne l'ayant pas reçue. L'incidence de la rechute était similaire dans les deux groupes (4,5 % vs 3 %).

Recommandations de l'atelier pour la prévention de la rechute neuroméningée

- Pas de prophylaxie systématique par chimiothérapie intrathécale en post-greffe.
- Traitement de la rechute neuroméningée : chimiothérapie systémique et injections intrathécales.
- Combinaison au dasatinib si LAL Phi+.

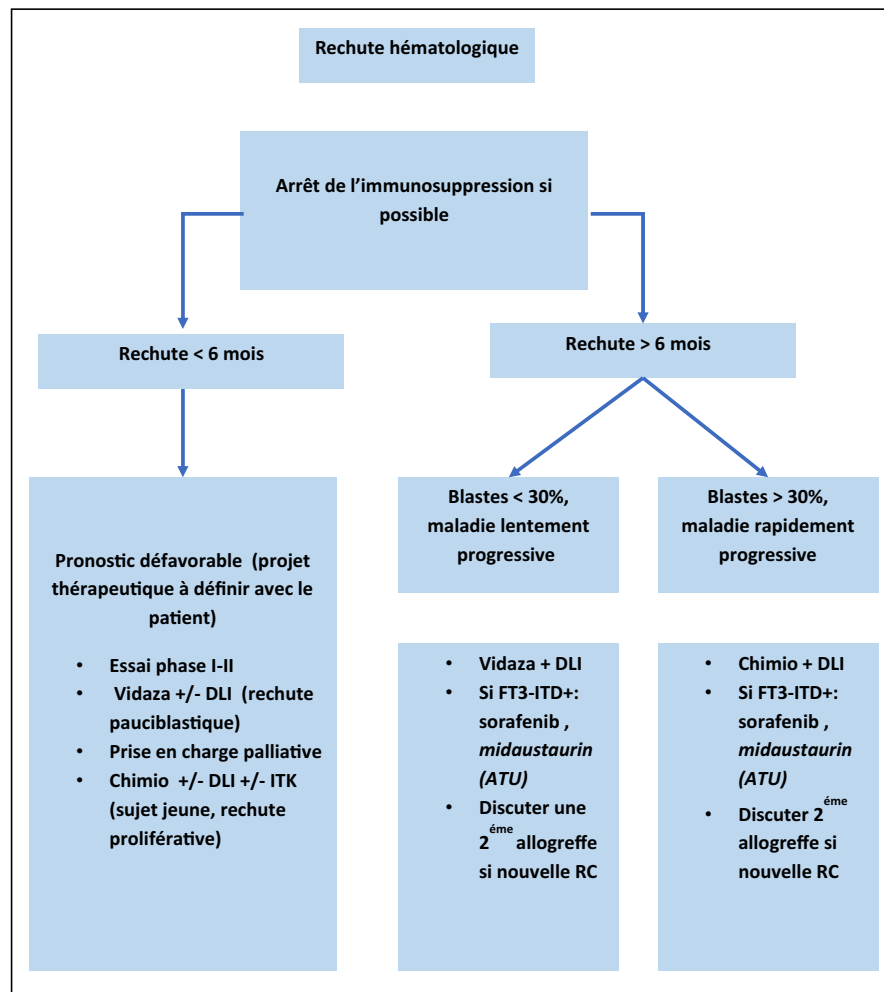


FIGURE 1
Recommandations de l'atelier pour le traitement de la rechute hématologique

Lymphome de Hodgkin

L'allogreffe dans les lymphomes de Hodgkin (LH) est réservée aux patients porteurs d'une maladie réfractaire et ayant déjà reçu au moins 2 lignes de chimiothérapie incluant au moins une autogreffe [64]. En raison d'une TRM importante chez les patients allogreffés après conditionnement myéloablatif [65], la procédure d'allogreffe actuelle pour les LH réfractaires repose le plus souvent sur un conditionnement atténué. En 2016, la mortalité après allogreffe pour LH est majoritairement liée à la rechute (44 à 81 % selon les études) [66,67]. Les choix thérapeutiques en rechute sont souvent rendus complexes par le fait que la maladie a déjà montré sa résistance aux schémas de chimiothérapie cytotoxiques classiques avant l'allogreffe. Par ailleurs, les approches d'immunothérapie post-allogreffe dont

le recours aux inhibiteurs de *checkpoint* immunitaires favorisent la survenue d'une GVHD parfois aussi délétère sur la survie que l'hémopathie.

L'évaluation de la réponse post-allogreffe pour les lymphomes (y compris LH) repose sur l'imagerie (scanner, tomographie par émissions à positrons [TEP scan]) pour guider la modulation de l'immunosuppression. Le chimérisme CD3+ est également un outil prédictif de rechute dans les lymphomes de Hodgkin et sera pris en compte dans les adaptations de l'immunosuppression post-allogreffe. En ce qui concerne le LH, le brentuximab vedotin seul ou associé à des DLI commence à être envisagé après allogreffe à titre de consolidation pour prévenir la rechute dans les formes graves. Cette dernière attitude n'est cependant absolument pas standardisée.

La radiochimiothérapie

La radiothérapie peut être proposée dans les formes localisées. Il existe peu de références bibliographiques sur la radiothérapie en rechute mais son recours est légitime chez ces patients multitraités. Concernant les chimiothérapies de rattrapage classiques, elles sont difficiles à mettre en œuvre chez ces patients déjà lourdement traités et largement chimioréfractaires. Nous n'avons pas de schéma spécifique de rattrapage par chimiothérapie à recommander, l'indication est à évaluer à l'état du patient.

Les approches d'immunothérapie

DLI

Plusieurs études rétrospectives ont montré son intérêt thérapeutique avec des réponses durables chez près de 25 % des cas [68-72]. Il n'y a aucune publication prospective. La plupart des publications associent chimiothérapie, puis DLI. Le rapport de l'EBMT, sur les 18 patients traités par DLI seule montre un taux de réponse de 44 %. Les études de l'équipe du MD Anderson associent le taux de réponse et l'incidence de GVHD à la quantité de CD3+ injectés [71,73,74].

Brentuximab vedotin

Une analyse rétrospective rassemblant 25 patients en rechute post-allogreffe et traités avec brentuximab vedotin dans le cadre d'un essai non-randomisé [75] montre un taux de réponse globale de 50 % et 38 % de RC et une PFS de 7,8 mois avec une toxicité acceptable.

Association brentuximab et DLI

Cette association fut administrée en programme compassionnel chez 4 patients en Allemagne (3 patients et le 4^e n'a reçu que le brentuximab car il présentait un tableau de GVHD avant la DLI programmée) [76]. Tous les patients ont répondu pendant plus d'un an et tous ont eu de la GVHD (modérée à sévère). Ce schéma est rapporté aussi dans une étude rétrospective multicentrique avec 13 patients porteurs d'un LH en rechute post-allogreffe : 7 patients ont développé une GVH, toutes corticostéroïdes. Une réponse complète a été constatée chez 7 patients (suivi de 13 mois) [77].

Association bendamustine et DLI

Une étude italienne rétrospective a collecté les données de 18 patients atteints de LH en rechute post allo-CSH traités par cette association. La toxicité hématologique fut celle du schéma attendue, sans perte de greffon à déplorer. Le taux de réponse globale a atteint 55 % et la survie médiane est de 11 mois. Les patients répondeurs ont une survie à 1 an de 70 % [78].

Nivolumab (anti-PD1)

Deux « case report » publiés en 2016 : 3 patients atteints de LH en rechute post-allogreffe ont montré une réponse clinique majeure et a priori durable, néanmoins, le suivi est assez court

(inférieur à 1 an). Pas de GVHD sévère constatée dans ces deux publications [79,80].

Recommandations de l'atelier

- Prévention de la rechute : immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100),
 - maintenance par brentuximab en cours d'évaluation,
 - DLI prophylactique après j100 ou préemptive (en cas de TEP + ou perte de chimérisme) ;
- diagnostic de rechute reste basé sur la positivité du TEP-scanner et sur la documentation histologique ;
- traitement de la rechute ou maladie résiduelle (plusieurs options possibles) :
 - arrêt de l'immunosuppression puis DLI,
 - radiothérapie dans les formes localisées,
 - brentuximab, bendamustine, autres chimiothérapies,
 - inhibiteurs de PD1 : prudence, peu de cas rapportés, risque de GVHD.

Lymphomes non hodgkiniens

Les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) ne représentent que 8 % des indications d'allogreffe en Europe en 2014 [81]. Ils représentent un groupe hétérogène de maladies généralement en rechute après une première autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (auto-CSH) ou réfractaire aux thérapies standard. La plupart de ces patients sont âgés et ont subi 2 à plusieurs lignes thérapeutiques, imposant l'application d'un conditionnement à intensité réduite afin de réduire la mortalité toxique liée à la procédure [82]. Il est impossible à ce stade de recommander un conditionnement idéal pour prévenir la rechute post-allo-CSH mais on peut généralement admettre qu'une certaine dose-intensité devra être incorporée dans le conditionnement en présence d'une histologie agressive, ce qui sera moins nécessaire face à une maladie indolente [83].

Face à ce groupe de pathologies à haut risque de rechute, la première approche à considérer est un arrêt précoce de l'immunosuppression afin de libérer le maximum d'effet greffon contre lymphome, en commençant au jour +60 ou +70 en l'absence de signe de GVHD avec un arrêt complet de l'immunosuppression vers le jour +100 [84]. Les données concernant l'utilisation d'une maintenance après allogreffe dans le cadre du LNH restent très limitées et aucun centre n'utilise actuellement cette stratégie en routine. L'utilisation du rituximab après allo-CSH semble être

faisable, sans addition de toxicité mais ne montre pas de bénéfice net en termes de survie [85,86]. D'autres molécules pourront être dans le futur candidates à une stratégie de maintenance telles que l'ibrutinib et l'idélalisib, mais nous ne possédons actuellement pas suffisamment de données pour faire une quelconque recommandation [87]. Le brentuximab vendotin est actuellement en cours d'évaluation en maintenance post-allo-CSH pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. Pour prévenir la rechute, les DLI prophylactiques peuvent être considérées avec précaution vu le risque significatif de GVHD. Cette pratique est plus répandue face à une perte du chimérisme ou la démonstration d'une maladie résiduelle par imagerie [88].

Le suivi de la maladie après allo-CSH repose essentiellement sur l'imagerie réalisée à 3 mois post-greffe. La valeur prédictive positive de la TEP-scan est bien documentée pour les lymphomes agressifs et permet de pouvoir proposer une attitude préemptive précoce comme l'administration de DLI [89]. Néanmoins, nous recommandons que toute positivité au TEP scan soit dans la mesure du possible confirmée par une documentation histologique. Le suivi par imagerie au-delà de 3 mois n'est pas clairement établi mais plusieurs centres l'appliquent à 6 mois et 1 an post-greffe. Les autres outils de suivi sont la mesure du chimérisme effectuée tous les 3 mois ainsi que la cytométrie de flux ou la biologie moléculaire en cas d'atteinte médullaire et/ou sanguine.

Face à une rechute confirmée, si le patient est toujours sous immunosuppresseur, il est bien admis qu'une réduction rapide de l'immunosuppression représente la première étape de la prise en charge. Ensuite, en l'absence de GVHD, les DLI permettent une réponse chez un certain nombre de patients, dépendante du type histologique et de l'agressivité de la rechute [90]. Néanmoins, le pronostic d'une rechute de lymphome après allo-CSH, en particulier si elle est précoce, reste sombre. Il nous faut donc promouvoir si possible l'inclusion de ces patients dans des protocoles de phase I/II afin d'obtenir dans le futur plus d'informations sur la prise en charge de ces patients. En dehors de protocole, une rechute localisée peut éventuellement être contrôlée par radiothérapie, éventuellement suivie de DLI. Le brentuximab vendotin est à considérer pour les lymphomes anaplasiques à grandes cellules et le rituximab pour les lymphomes folliculaires. Si l'état du patient le permet, une chimiothérapie standard peut être considérée, complétée de DLI en cas de réponse [35]. Les nouvelles molécules telles l'ibrutinib, l'idélalisib, le bortezomib seront à considérer dans le futur pour la prise en charge des rechutes mais nous n'avons actuellement pas assez de données pour poser des recommandations à ce sujet. Concernant les inhibiteurs de PD-1, nous recommandons la prudence dans leur utilisation en post allo-CSH à cause du risque potentiel de GVHD fulminante. Enfin, en cas de réponse, une seconde allogreffe en utilisant le même donneur ou un donneur

Recommandations de l'atelier

- Prévention de la rechute : immunomodulation (en absence de GVHD) :
 - arrêt précoce de l'immunosuppression (avant j100),
 - maintenance par brentuximab en cours d'évaluation pour les LNH anaplasiques,
 - DLI prophylactique après j100 ou préemptive (TEP+, perte de chimérisme) ;
- diagnostic de rechute : reste basé sur la positivité du TEP-scan (haut grades surtout) et sur la documentation histologique ;
- traitement de la rechute (plusieurs options possibles) :
 - arrêt de l'immunosuppression ; DLI,
 - phase I/II,
 - radiothérapie dans les formes localisées,
 - brentuximab dans les anaplasiques ; crizotinib si ALK+, autres chimio- ou monoclonaux,
 - inhibiteurs de PD1 : prudence, très peu de cas rapportés, risque de GVHD.

alternatif peut être considérée chez un nombre restreint de patients.

Myélome multiple

Bien que la place de l'allogreffe dans le traitement du myélome multiple (MM) demeure un sujet controversé, plusieurs équipes explorent le bénéfice éventuel de l'association des médicaments nouveaux et émergents et l'effet « *graft versus myeloma* » (GvM) surtout chez les patients jeunes de très haut risque [91], qui ont actuellement une survie médiane de moins de 24 mois et/ou ceux qui récidivent précocement après auto-greffe [92].

Prévention de la rechute

L'étude HOVON 76, arrêtée précocement, a démontré qu'un traitement de maintenance post-allogreffe par lenalidomide 10 mg/j n'est pas envisageable à cause d'un risque très élevé (53 %) de GVHD [93]. L'utilisation d'une moindre dose de lenalidomide, ainsi qu'une instauration plus tardive de ce traitement a donné de meilleurs résultats au niveau de la survie globale et de la survie sans progression mais avec un taux de GVHD toujours important (28-38 %) [94,95], ne nous permettant pas de recommander une telle attitude.

Notre recommandation pour la prévention de la rechute post-allogreffe serait l'utilisation du bortezomib vu une relativement bonne tolérance sans augmentation du risque de GVHD [96]. Toutefois, l'efficacité du bortezomib dans ce contexte n'est pas

encore clairement démontrée. Plusieurs essais de médicaments émergents pour un traitement de maintenance post-allo-CSH chez les patients avec MM de haut risque sont actuellement en cours, dont une étude de phase II, multicentrique, double insu utilisant le premier inhibiteur oral du protéasome, l'ixazomib nous semble la plus prometteuse.

Traitement de rechute

Le rôle du lenalidomide avec ou sans avec dexaméthasone lors de la récurrence post-allogreffe a été évalué rétrospectivement [97] et prospectivement [98]. Une réponse globale de l'ordre de 56–83 % a été constatée avec un contrôle de la maladie à long terme (> 12 mois) chez 50 % des patients. Le risque de la GVHD reste élevé (à environ 30 %) mais dans le contexte de la rechute ce risque nous semble justifié.

Le bortézomib représente également une option à considérer, car on retrouve des études rétrospectives [99,100], ainsi qu'une prospective (en association aux DLI) [101] montrant un taux de réponse globale de l'ordre de 60–70 % sans aggravation de la GVHD. Toutefois, la durée de la réponse semble moins importante (PFS à environ 6 mois) bien que la comparaison entre les différentes études s'avère difficile. Enfin, en cas de récurrence post-greffe, il paraît raisonnable d'opter pour un des nouveaux médicaments déjà à disposition actuellement : pomalidomide, carfilzomib ou daratumumab. À noter qu'il n'y a pas de données concernant leur utilisation en association avec les DLI, raison pour laquelle nous proposons cette attitude uniquement dans le contexte des essais cliniques.

Références

[1] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, Sorrow ML, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29:2230–9.

[2] van den Brink MR, Porter DL, Giralt S, Lu SX, Jeng RR, Hanash A, Bishop MR. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1 Suppl.): S138–45.

[3] Cornelissen JJ, Blaise D. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with AML in first complete remission. *Blood* 2016;127(1):62–70.

[4] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, Stadler M, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(6):1599–606.

[5] Devillier R, Crocchiolo R, Etienne A, Prebet T, Charbonnier A, Fürst S, El-Cheikh J, et al.

Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma* 2013;54(6): 1228–34.

[6] Mohty M, Labopin M, Volin L, Gratwohl A, Socié G, Esteve J, Tabrizi R, et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European group for blood and marrow transplantation. *Blood* 2010;116(22):4439–43.

[7] Döhner H, Estey EH, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Burnett AK, Dombret H, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2010;115(3):453–74.

[8] Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, Gaidzik VI, Paschka P, Roberts ND, Potter NE, et al. Genomic classification and prognosis in

acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2016;334(23):2209–21.

[9] Döhner H, Estey E, Grimwade D, Amadori S, Appelbaum FR, Büchner T, Dombret H, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood* 2017;129(4):424–47.

[10] Araki D, Wood BL, Radich JP, Halpern AB, Zhou Y, Mielcarek M, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia: time to move toward a minimal residual disease-based definition of complete remission? *J Clin Oncol* 2016;34(4):329–36.

[11] Zhou Y, Othus M, Araki D, Wood BL, Radich JP, Halpern AB, Mielcarek M, et al. Pre- and post-transplant quantification of measurable ("minimal") residual disease via multiparameter flow cytometry in adult acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2016;30(7):1456–64.

[12] Ivey A, Hills RK, Simpson MA, Jovanovic JV, Gilkes A, Grech A, Patel Y, et al. Assessment

Recommandations de l'atelier

- Place de l'allogreffe dans le traitement du MM : sujet controversé ;
- peut être proposée aux patients jeunes de très haut risque, sensibles au traitement, et en phase précoce ;
- idéalement, dans le cadre d'essai clinique ;
- traitement de maintenance post-allogreffe :
 - bortézomib : assez bien toléré, pas de risque de GVHD, efficacité ?
 - lenalidomide : non recommandé (risque élevé de GVHD) ;
- traitement de la récurrence post-allogreffe :
 - arrêt de l'immunosuppression ; DLI,
 - lenalidomide ± dexaméthasone mais risque élevé de GVHD,
 - nouveaux médicaments : pomalidomide, carfilzomib, daratumumab, ixazomib,
 - phase I/II ;
- questions à explorer :
 - rôle des anti-FLT3 et des agents hypométhylants dans le traitement préventif et de la rechute des LAM/MDS après allogreffe,
 - seconde allogreffe (quel donneur, quel conditionnement),
 - seule rubrique « mismatch ». Cela simplifierait le codage et éviterait les erreurs de codage.

Déclaration de liens d'intérêts : La SFGM-TC reçoit l'aide financière des laboratoires Amgen, Astellas, Biosafe, Celgene, Chugai, Jazz Pharmaceuticals, Gentium, Gilead, Janssen, Keocyt, Macopharma, Mallinckrodt Pharmaceuticals, MSD, Mundipharma, OrpheliPharm, Pfizer, Pierre Fabre, Sandoz, Sanofi, Spectrum, Takeda, Teva, Therakos, Vifor pharma.

- of minimal residual disease in standard-risk AML. *N Engl J Med* 2016;374(5):422-33.
- [13] Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, Fenau P, Morel P, Sanz G, Sanz M, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 1997;89(6):2079-88.
- [14] Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, Sanz G, Garcia-Manero G, Solé F, Bennett JM, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood* 2012;120(12):2454-65.
- [15] Shaffer BC, Ahn KW, Hu ZH, Nishihori T, Malone AK, Valcárcel D, Grunwald MR, et al. Scoring system prognostic of outcome in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2016;34(16):1864-71.
- [16] Bejar R, Stevenson K, Abdel-Wahab O, Galili N, Nilsson B, Garcia-Manero G, Kantarjian H, et al. Clinical effect of point mutations in myelodysplastic syndromes. *Engl J Med* 2011;364(26):2496-506.
- [17] Luger S, Ringdén O, Zhang MJ, Pérez WS, Bishop MR, Bornhäuser M, Bredeson CN, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant* 2012;47(2):203-11.
- [18] Gustafsson Jernberg A, Remberger M, Ringdén O, Winiarski J. Graft-versus-leukaemia effect in children chronic GVHD has a significant. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(3):175-81.
- [19] Hoffmann JC, Stabla K, Burchert A, Volkman T, Bornhäuser M, Thiede C, Neubauer A, et al. Monitoring of acute myeloid leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation employing semi-automated CD34+ donor cell chimerism analysis. *Ann Hematol* 2014;93(2):279-85.
- [20] Bader P, Kreyenberg H, Hoelle W, Dueckers G, Kremens B, Dilloo D, Sykora KW, et al. Increasing mixed chimerism defines a high-risk group of childhood acute myelogenous leukemia patients after allogeneic stem cell transplantation where pre-emptive immunotherapy may be effective. *Bone Marrow Transplant* 2004;33(8):815-21.
- [21] Tsigiriotis P, Byrne M, Schmid C, Baron F, Ciceri F, Esteve J, Gorin NC, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(11):1431-8.
- [22] Dominiotto A, Pozzi S, Miglino M, Albarracín F, Piaggio G, Bertolotti F, Grasso R, et al. Donor lymphocyte infusions for the treatment of minimal residual disease in acute leukemia. *Blood* 2007;109(11):5063-4.
- [23] Yan CH, Liu DH, Liu KY, Xu LP, Liu YR, Chen H, Han W, et al. Risk stratification-directed donor lymphocyte infusion could reduce relapse of standard-risk acute leukemia patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2012;119(14):3256-62.
- [24] Platzbecker U, Wermke M, Radke J, Oelschlaegel U, Seltmann F, Kiani A, Klut IM, et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia* 2012;26(3):381-9.
- [25] Drozd-Sokółowska J, Gil L, Waszczuk-Gajda A, Madry K, Piekarska A, Dutka M, Basak GW, et al. Azacitidine use after allogeneic stem cell transplantation – Results from the polish adult leukemia group. *Transfusiol Proceed* 2016;48(5):1802-5.
- [26] Guillaume T, Porcheron S, Audat F, Bancillon N, Berceau A, Charbonnier A, Dulery R, et al. Prophylactic, preemptive and curative use of donor lymphocyte infusion in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation: guidelines of the SFGM-TC. *Pathol Biol (Paris)* 2014;62(4):193-6.
- [27] Chen YB, Li S, Lane AA, Connolly C, Del Rio C, Valles B, Curtis M, et al. Phase I trial of maintenance sorafenib after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for FLT3-ITD AML. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):2042-8.
- [28] Brunner AM, Li S, Fathi AT, Wadleigh M, Ho VT, Collier K, Connolly C, et al. Hematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol* 2016;175(3):496-504.
- [29] Pratz KW, Gojo I, Karp JE, Luznik L, Smith BD, Jones RJ, et al. Prospective study of peri-transplant use of sorafenib as remission maintenance for FLT3-ITD patients undergoing allogeneic transplantation. *ASH* 2015;126:3164.
- [30] Antar A, Kharfan-Dabaja MA, Mahfouz R, Bazarbachi A. Sorafenib maintenance appears safe and improves clinical outcomes in FLT3-ITD acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015;15(5):298-302.
- [31] Jabbour EG, Kantarjian S, Garcia-Manero H, Jagasia G, Kebriaei M, de Padua P, et al. Low-dose azacitidine after allogeneic stem cell transplantation for acute leukemia. *Cancer* 2009;115(9):1899-905.
- [32] de Lima M, Giralt S, Thall PF, de Padua Silva L, Jones RB, Komanduri K, Braun TM, et al. Maintenance therapy with low-dose azacitidine after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for recurrent acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome: a dose and schedule finding study. *Cancer* 2010;116(23):5420-31.
- [33] Craddock C, Jilani N, Siddique S, Yap C, Khan J, Nagra S, Ward J, et al. Tolerability and clinical activity of post-transplantation azacitidine in patients allografted for acute myeloid leukemia treated on the RICAZA trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(2):385-90.
- [34] Goodyear OCO, Jilani NY, Loke J, Siddique S, Ryan G, Nunnick J, et al. Azacitidine augments expansion of regulatory T cells after allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2012;119(14):3361-70.
- [35] Porter DL, Aleya EP, Antin J, De Lima M, Estey E, Falkenburg JH, Hardy N, et al. NCI first international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(11):1467-503.
- [36] Kolb HJ, Schmid C, Barrett AJ, Schendel DJ. Graft-versus-leukemia reactions in allogeneic chimeras. *Blood* 2004;103(3):767-76.
- [37] Levine JE, Braun T, Penza SL, Beatty P, Cornetta K, Martino R, Drobyski WR, et al. Prospective trial of chemotherapy and donor leukocyte infusions for relapse of advanced myeloid malignancies after allogeneic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 2002;20(2):405-12.
- [38] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, Volin L, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukemia working party. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4938-45.
- [39] Takami A, Yano S, Yokoyama H, Kuwatsuka Y, Yamaguchi T, Kanda Y, Morishima Y, et al. Donor lymphocyte infusion for the treatment of relapsed acute myeloid leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective analysis by the Adult acute myeloid leukemia working group of the Japan society for hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1785-90.
- [40] Sauer T, Silling G, Groth C, Rosenow F, Krug U, Görlich D, Evers G, et al. Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):485-92.
- [41] Fenau P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, Santini V, Finelli C, Giagounidis A, Schoch R, et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol* 2009;10(3):223-32.
- [42] Dombret H, Seymour JF, Butrym A, Wierzbowska A, Selleslag D, Jang JH, Kumar R, et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with > 30 % blasts. *Blood* 2015;126(3):291-9.
- [43] Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, et al.

- Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2016;101(7):879-83.
- [44] Schroeder TC, Platzbecker A, Bug U, Uharek G, Luft L, Giagounidis T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia* 2013;27(6):1229-35.
- [45] Metzelder S, Wang Y, Wollmer E, Wanzel M, Teichler S, Chaturvedi A, Eilers M, et al. Compassionate use of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia: sustained regression before and after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113(26):6567-77.
- [46] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, Scholl S, Fey M, Götze K, Linn YC, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 2012;26(11):2353-9.
- [47] Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, Chiatone A, Bashir Q, Giral S, Chen J, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(12):1874-7.
- [48] De Freitas T, Markt S, Piemontese S, Carrabba MG, Tresoldi C, Messina C, Lupo Stanghellini MT, et al. High rate of hematological responses to sorafenib in FLT3-ITD acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2016;96(6):629-36.
- [49] Christopeit MK, Finke O, Bacher J, Beelen U, Bornhauser DW, Schwerdtfeger M, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol* 2013;31(26):3259-71.
- [50] Giebel S, Czyz A, Ottmann O, Baron F, Brissot E, Ciceri F, Cornelissen JJ, et al. Use of tyrosine kinase inhibitors to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2016;122(19):2941-51.
- [51] Caocci G, Vacca A, Ledda A, Murgia F, Piras E, Greco M, Arras M, et al. Prophylactic and preemptive therapy with dasatinib after hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012;18(4):652-4.
- [52] Shimoni A, Volchek Y, Koren-Michowitz M, Varda-Bloom N, Somech R, Shem-Tov N, Yerushalmi R, et al. Phase 1/2 study of nilotinib prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation in patients with advanced chronic myeloid leukemia or Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2015;121(6):863-71.
- [53] Thompson CB, Sanders JE, Flournoy N, Buckner CD, Thomas ED. The risks of central nervous system relapse and leukoencephalopathy in patients receiving marrow transplants for acute leukemia. *Blood* 1986;67(1):195-9.
- [54] Ganem G, Kuentz M, Bernaudin F, Gharbi A, Cordonnier C, Lemerle S, Karianakis G, et al. Central nervous system relapses after bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia in remission. *Cancer* 1989;64(9):1796-880.
- [55] Singhal S, Powles R, Treleaven J, Horton C, Tait D, Meller S, Pinkerton CR, et al. Central nervous system relapse after bone marrow transplantation for acute leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1996;17(4):637-41.
- [56] Rubin J, Vettenranta K, Vettenranta J, Bierings M, Abrahamsson J, Békássy AN, Håkansson Y, et al. Use of intrathecal chemoprophylaxis in children after SCT and the risk of central nervous system relapse. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):372-8.
- [57] Hamdi A, Mawad R, Bassett R, di Stasi A, Ferro R, Afrough A, Ram R, et al. Central nervous system relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(11):1767-71.
- [58] Oshima K, Kanda Y, Yamashita T, Takahashi S, Mori T, Nakaseko C, Fujimaki K, et al. Central nervous system relapse of leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(10):1100-7.
- [59] Ge L, Ye F, Mao X, Chen J, Sun A, Zhu X, Qiu H, et al. Extramedullary relapse of acute leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: different characteristics between acute myelogenous leukemia and acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(7):1040-7.
- [60] Aoki J, Ishiyama K, Taniguchi S, Fukuda T, Ohashi K, Ogawa H, Kanamori H, et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia patients with central nervous system involvement. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(12):2029-33.
- [61] Bar M, Tong W, Othus M, Loeb KR, Estey EH. Central nervous system involvement in acute myeloid leukemia patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(3):546-51.
- [62] Kogut N, Tsai NC, Thomas SH, Palmer J, Paris T, Murata-Collins J, Forman SJ. Extramedullary relapse following reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplant for adult acute myelogenous leukemia. *Leuk Lymph* 2013;54(3):665-8.
- [63] Harris AC, Kitko CL, Couriel DR, Braun TM, Choi SW, Magenau J, Mineishi S, et al. Extramedullary relapse of acute myeloid leukemia following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and outcomes. *Haematologica* 2013;98(2):179-84.
- [64] Majhail NS, Farnia SH, Carpenter PA, Champlin RE, Crawford S, Marks DI, Omel JL, et al. Indications for autologous and allogeneic hematopoietic cell transplantation: guidelines from the American society for blood and marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2015;21(11):1863-9.
- [65] Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, Hunter AE, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2008;26(3):455-62.
- [66] Ram R, Gooley TA, Maloney DG, Press OW, Pagel JM, Petersdorf SH, Shustov AR, et al. Histology and time to progression predict survival for lymphoma recurring after reduced-intensity conditioning and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(10):1537-45.
- [67] Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, Storer BE, Luznik L, Symons HJ, Jones RJ, et al. Comparison of outcomes of HLA-matched related, unrelated, or HLA-haploidentical related hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(11):1279-87.
- [68] Porter DL, Stadtmauer EA, Lazarus HM. GVHD": graft-versus-host disease or graft-versus-Hodgkin's disease? An old acronym with new meaning. *Bone Marrow Transplant* 2003;31(9):739-46.
- [69] Peggs KS, Anderlini P, Sureda A. Allogeneic transplantation for Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 2008;143(4):468-80.
- [70] Peggs KS, Thomson K, Hart DP, Geary J, Morris EC, Yong K, Goldstone AH, et al. Dose-escalated donor lymphocyte infusions following reduced intensity transplantation: toxicity, chimerism, and disease responses. *Blood* 2004;103(4):1548-56.
- [71] Anderlini P, Acholonu SA, Okoroji GJ, Anderson BS, Couriel DR, De Lima MJ, Donato ML, et al. Donor leukocyte infusions in relapsed Hodgkin's lymphoma following allogeneic stem cell transplantation: CD3+ cell dose. GVHD and disease response. *Bone Marrow Transplant* 2004;34(6):511-4.
- [72] Robinson SP, Sureda A, Canals C, Russell N, Caballero D, Bacigalupo A, Iriondo A, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica* 2009;94(2):230-8.
- [73] Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Okoroji GJ, Donato M, Giral S, Andersson B, et al.

- Reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant-related mortality and impact of intensity of conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant* 2005;35(10):943-51.
- [74] Anderlini P, Saliba R, Acholonu S, Giralt SA, Andersson B, Ueno NT, Hosing C, et al. Fludarabine-melphalan as a preparative regimen for reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: the updated M.D. Anderson Cancer Center experience. *Haematologica* 2008;93(2):257-64.
- [75] Gopal AK, Ramchandren R, O'Connor OA, Berryman RB, Advani RH, Chen R, Smith SE, et al. Safety and efficacy of brentuximab vedotin for Hodgkin lymphoma recurring after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2012;120(3):560-8.
- [76] Theurich S, Malcher J, Wennhold K, Shimabukuro-Vornhagen A, Chemnitz J, Holtick U, Krause A, et al. Brentuximab vedotin combined with donor lymphocyte infusions for early relapse of Hodgkin lymphoma after allogeneic stem-cell transplantation induces tumor-specific immunity and sustained clinical remission. *J Clin Oncol* 2013;31(No. 5 [February 10]):e59-63.
- [77] Tsigotis P, Danylesko I, Gkirkas K, Shem-Tov N, Yerushalmi R, Stamouli M, Avigdor A, et al. Brentuximab vedotin in combination with or without donor lymphocyte infusion for patients with Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(10):1313-7.
- [78] Sala E, Crocchiolo R, Gandolfi S, Bruno-Ventre M, Bramanti S, Peccatori J, Sarina B, et al. Bendamustine combined with donor lymphocytes infusion in Hodgkin's lymphoma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(9):1444-7.
- [79] Yared JA, Hardy N, Singh Z, Hajj S, Badros AZ, Kocoglu M, Yanovich S, et al. Major clinical response to nivolumab in relapsed refractory Hodgkin lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):850-2.
- [80] Angenendt L, Schliemann C, Lutz M, Rebber E, Schulze AB, Weckesser M, Stegger L, et al. Nivolumab in a patient with refractory Hodgkin's lymphoma after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(3):443-5.
- [81] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini G, Cesaro S, Dreger P, Duarte R, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786-92.
- [82] Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012;120(20):4256-62.
- [83] Khouri IF, Champlin RE. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for non-hodgkin lymphoma. *Cancer J* 2012;18(5):457-62.
- [84] van Besien KW, de Lima M, Giralt SA, Moore Jr DF, Khouri IF, Rondón G, et al. Management of lymphoma recurrence after allogeneic transplantation: the relevance of graft-versus-lymphoma effect. *Bone Marrow Transplant* 1997;19(10):977-82.
- [85] Glass B, Hasenkamp J, Wulf G, Dreger P, Pfreundschuh M, Gramatzki M, Silling G, et al. Rituximab after lymphoma-directed conditioning and allogeneic stem-cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non-Hodgkin lymphoma (DSHNHL R3): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(7):757-66.
- [86] Shimoni A, Hardan I, Avigdor A, Yeshurun M, Raanani P, Ben-Bassat IA, Nagler A. Rituximab reduces relapse risk after allogeneic and autologous stem cell transplantation in patients with high-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2003;122(3):457-64.
- [87] Link CS, Teipel F R., Heidenreich F, Rücker-Braun E, Schmiedgen M, Reinhardt J, Oelschlägel U, et al. Durable responses to ibrutinib in patients with relapsed CLL after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):793-8.
- [88] Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, Parker AN, Hunter AE, Cook G, Bloor AJ, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol* 2010;28(23):3695-700.
- [89] Lambert JR, Bomanji JB, Peggs KS, Thomson KJ, Chakraverty RK, Fielding AK, Kottaridis PD, et al. Prognostic role of PET scanning before and after reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation for lymphoma. *Blood* 2010;115(14):2763-8.
- [90] Russell NH, Byrne JL, Faulkner RD, Gilyead M, Das-Gupta EP, Haynes AP. Donor lymphocyte infusions can result in sustained remissions in patients with residual or relapsed lymphoid malignancy following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005;36(5):437-41.
- [91] Avet-Loiseau H. Ultra high-risk myeloma. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program* 2010;2010:489-93.
- [92] Dhakal B, Vesole DH, Hari PN. Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma is there a future? *Bone Marrow Transplant* 2016;51(4):492-500.
- [93] Kneppers E, van der Holt B, Kersten MJ, Zweegman S, Meijer E, Huls G, et al. Lenalidomide maintenance after nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in multiple myeloma is not feasible: results of the HOVON 76 Trial. *Blood* 2011;118(9):2413-9.
- [94] Alsina M, Becker PS, Zhong X, Adams A, Hari P, Rowley S, Stadtmauer EA, et al. Resource for clinical investigation in blood and marrow transplantation. Lenalidomide maintenance for high-risk multiple myeloma after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2014;20(8):1183-9.
- [95] Kröger N, Zabelina T, Klyuchnikov E, Kropff M, Pflüger KH, Burchert A, Stübiger T, et al. Toxicity-reduced, myeloablative allograft followed by lenalidomide maintenance as salvage therapy for refractory/relapsed myeloma patients. *Bone Marrow Transplant* 2013;48(3):403-7.
- [96] Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Atanackovic D, Schieder H, Renges H, Zander A. Bortezomib after dose-reduced allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma to enhance or maintain remission status. *Exp Hematol* 2006;34(6):770-5.
- [97] Coman T, Bachy E, Michallet M, Socié G, Uzunov M, Bourhis JH, Lapusan S, et al. Lenalidomide as salvage treatment for multiple myeloma relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a report from the French Society of Bone Marrow and Cellular Therapy. *Haematologica* 2013;98(5):776-83.
- [98] Bensinger WL, Green DJ, Burwick N, Becker PS. A prospective study of lenalidomide monotherapy for relapse after allo-SCT for multiple myeloma. *Bone Marrow Transplant* 2014;49(4):492-5.
- [99] El-Cheikh J, Michallet M, Nagler A, de Lavallade H, Nicolini FE, Shimoni A, Faucher C, et al. High response rate and improved graft-versus-host disease following bortezomib as salvage therapy after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma. *Haematologica* 2008;93(3):455-8.
- [100] Runo B, Patriarca F, Sorasio R, Mattei D, Montefusco V, Peccatori J, Bonifazi F, et al. Bortezomib with or without dexamethasone in relapsed multiple myeloma following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Haematologica* 2006;91(6):837-9.
- [101] Montefusco V, Spina F, Patriarca F, Offidani M, Bruno B, Montanari M, Mussetti A, et al. Bortezomib plus dexamethasone followed by escalating donor lymphocyte infusions for patients with multiple myeloma relapsing or progressing after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(3):424-8.