

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste documento será disponibilizado somente a partir de 16/12/2027.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Thomás de Souza Patto Marcondes

**“Estudo retrospectivo de coorte brasileira para
avaliação do regime de condicionamento LACE
em pacientes com linfoma de Hodgkin e
linfomas não-Hodgkin submetidos a transplante
autólogo de células progenitoras
hematopoiéticas”**

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” Campus
de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor no Programa de
Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Rafael Dezen Gaiolla

**Botucatu
2025**

Thomás de Souza Patto Marcondes

“Estudo retrospectivo de coorte brasileira
para avaliação do regime de condicionamento LACE em
pacientes com linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin
submetidos a transplante autólogo de células progenitoras
hematopoiéticas”

Tese apresentada à Faculdade
de Medicina de Botucatu,
Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho” Campus
de Botucatu, para obtenção do
título de Doutor no programa de
Fisiopatologia em Clínica Médica

Orientador: Prof. Dr. Rafael Dezen Gaiolla

Botucatu, SP

2025

M321e

Marcondes, Thomás de Souza Patto

Estudo retrospectivo de coorte brasileira para avaliação do regime de condicionamento LACE em pacientes com linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin submetidos a transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas

/ Thomás de Souza Patto Marcondes. -- Botucatu, 2026

76 p.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientador: Rafael Dezen Gaiolla

1. Transplante de medula óssea. 2. Transplante de células tronco hematopoiéticas. 3. Linfoma de Hodgkin. 4. Linfoma não-Hodgkin. 5. LACE. I. Título.

Potencial impacto desta pesquisa

Este estudo reuniu 5 grandes centros médicos do Brasil, para estudar a segurança e eficácia de uma opção terapêutica de condicionamento, que é uma quimioterapia necessária antes da realização do transplante autólogo de medula óssea. Há poucos estudos sobre esse protocolo na literatura internacional e, em particular, no Brasil.

O impacto esperado desse estudo na sociedade é um melhor conhecimento da deste tratamento na população brasileira, visto que maior parte estudos são com pacientes de origem estadunidense, europeia ou asiática; os achados consolidam esse protocolo como uma opção de tratamento segura e eficaz, especialmente para o Sistema Único de Saúde, pois se enquadra no valor de cobertura do procedimento, repassado à instituição; os achados permitiram ainda o conhecimento detalhado dos principais efeitos adversos do tratamento, possibilitando o desenvolvimento de estratégias para mitigar complicações, melhorando tolerabilidade e reduzindo o tempo de internação.

A realização desse estudo multicêntrico pode facilitar a criação de protocolos integrados entre grandes centros, uniformizando o atendimento, independente do local que o paciente está tratando, além de estimular novas parcerias científicas.

Potencial impact of this research

This study brought together five major medical centers in Brazil to investigate a conditioning therapeutic option, a type of chemotherapy required before performing an autologous hematopoietic stem cell transplantation. There are few studies on this protocol worldwide, in particular, within the Brazilian context

The expected impact of this study on society is to provide a better understanding of this treatment within the Brazilian population, given that most available studies involve patients of North American, European, or Asian origin. The findings support this protocol as a safe and effective therapeutic option, especially within the Brazilian Unified Health System (SUS), as it falls within the cost coverage

allocated to the procedure. Additionally, the study provided a detailed characterization of the main adverse effects associated with the treatment, enabling the development of strategies to mitigate complications, improve tolerability, and reduce length of hospitalization.

The multicenter design of this study may facilitate the establishment of integrated protocols among major treatment centers, promoting standardized care regardless of the patient's location, and fostering new scientific collaborations.

ATA DA DEFESA PÚBLICA DA TESE DE DOUTORADO DE THOMÁS DE SOUZA PATTO MARCONDES, DISCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOPATOLOGIA EM CLÍNICA MÉDICA, DA FACULDADE DE MEDICINA - CÂMPUS DE BOTUCATU.

Aos 16 de dezembro de 2025, às 14h, por meio de Videoconferência, realizou-se a defesa de TESE DE DOUTORADO de THOMÁS DE SOUZA PATTO MARCONDES, intitulada **Estudo retrospectivo de coorte brasileira para avaliação do regime de condicionamento LACE em pacientes com linfoma de Hodgkin e linfomas não-Hodgkin submetidos a transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas**. A Comissão Examinadora foi constituída pelos seguintes membros: Prof. Dr. RAFAEL DEZEN GAIOLLA (Orientador(a) - Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Prof. Dr. DIEGO VILLA CLÉ (Participação Virtual) do(a) Depto. de Imagens Médicas, Hematologia e Oncologia Clínica / FM/Ribeirão Preto - USP, Prof. Dr. CELSO ARRAIS RODRIGUES DA SILVA (Participação Virtual) do(a) Depto. de Medicina / EPM/São Paulo - Unifesp, Prof. Dr. LUCAS OLIVEIRA CANTADORI (Participação Virtual) do(a) Depto. de Clínica Médica / FM/Botucatu - Unesp, Após a exposição pelo doutorando e arguição pelos membros da Comissão Examinadora que participaram do ato, de forma presencial e/ou virtual, o discente recebeu o conceito final: APROVADO. Nada mais havendo, foi lavrada a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada pelo(a) Presidente(a) da Comissão Examinadora.

Prof. Dr. RAFAEL DEZEN GAIOLLA

Dedico este trabalho, primeiramente a minha esposa Raquel, cujo apoio, amor e companheirismo foram fundamentais para a concretização deste objetivo. Te amo e sempre te amarei. Em segundo, aos meus pais, Celso e Elaine, que desde cedo, os princípios e valores que moldaram meu caráter e orientaram minha trajetória pessoal e acadêmica. Por fim ao meu irmão Thiago, que me mostrou sempre ao longo da vida, que com esforço e dedicação, é possível atingir nossos objetivos.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador e professor, Dr. Rafael Dezen Gaiolla, que além dos conhecimentos hematológicos, me ensinou muito sobre a ética e se mostra todos os dias um exemplo de médico que almejo ser. Obrigado por todos os ensinamentos

Ao Dr. Lucas Cantadori, meu ex-coordenador da residência, hoje amigo. Desde o início me ajudou e me ajuda, não apenas a me tornar um hematologista melhora, mas uma pessoa melhor.

A todos os preceptores do serviço de Hematologia e Hemoterapia da FMB – HC-Unesp, principalmente a Dra. Lígia Niero-Melo, que me transmitiu sua paixão e dedicação pela Hematologia.

Aos meus colegas de residência, Isabela, Tila, Ana Clara, Camila, Letícia, Fabiana, Jimmy e Vitor. Me ajudaram a passar por esse período de residência, de uma forma mais leve

A todos os médicos residentes desde o meu início de trabalho na Hematologia, graças aos cuidados de vocês com os pacientes, foi possível realizar o trabalho, aprendo todos os dias com vocês.

Ao Dr. Lucas Cantadori, Dr. Diego Clé, Dr. Celso Arrais e Dr. Fábio Kerbauy, titulares da minha banca de qualificação e de defesa do doutorado pelas sugestões que engrandeceram a minha tese.

A Faculdade de Medicina de Botucatu, pela formação médica excepcional, tanto na graduação como na residência médica.

Ao Hospital das Clínicas de Botucatu que nos permite com sua infraestrutura e funcionários darmos a melhor atendimento possível aos nossos pacientes do Sistema Única de Saúde

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 88887831695/2023-00

RESUMO

O transplante de células progenitoras hematopoiéticas autólogo (TCPH-auto) é o tratamento de escolha para linfoma de Hodgkin (LH) e linfoma não-Hodgkin (LNH) recidivados ou refratários (RR) em pacientes elegíveis. O regime de condicionamento é parte fundamental do TCPH-auto mas não há estudos randomizados comparativos entre diferentes protocolos, sendo que o BEAM (carmustina, etoposídeo, citarabina e melfalano) é o mais estudado e utilizado. Entretanto, com o desabastecimento da carmustina no Brasil entre 2017 e 2023, além do fornecimento irregular de melfalano, o regime LACE (lomustina, citarabina, ciclofosfamida e etoposídeo) tornou-se atrativo à medida que não utiliza ambas as drogas. Porém, dados da literatura sobre a eficácia e a toxicidade do esquema LACE são escassos e baseados em experiências unicêntricas, com número pequeno de pacientes. **Objetivo:** Avaliar, retrospectivamente, uma coorte brasileira quanto à eficácia e à toxicidade do regime de condicionamento LACE. **Casuística e Métodos:** Foram incluídos pacientes maiores de 18 anos, de 5 centros brasileiros, com diagnóstico de LH ou LNH RR, submetidos a TCPH-auto com regime de condicionamento LACE entre 01/01/2018 à 01/01/2023. Foram coletados dados demográficos e relacionados à doença antes do TCPH-auto, dados de toxicidades durante o transplante, tempos de enxertia e de internação, bem como desfechos de sobrevida, incluindo a mortalidade relacionada ao procedimento. **Resultados:** Um total de 127 pacientes foram incluídos e 85,3% estavam em resposta completa após o TCPH-auto. Apenas 17,3% dos pacientes apresentaram toxicidades graves e os tempos medianos para enxertia neutrofílica e plaquetária foram de 11 e 13 dias, respectivamente. Com um seguimento mediano de 36 meses, a sobrevida livre de progressão e a sobrevida global foram de 57,2% e 79,5%, respectivamente. A mortalidade relacionada ao procedimento foi de 8,6% e de 6,2% quando os casos de óbito por COVID-19 foram excluídos. **Conclusão:** O regime de condicionamento LACE é uma opção segura e eficaz para pacientes com linfoma, configurando-se como um bom regime alternativo de condicionamento.

Palavras-chave: Linfoma de Hodgkin; Linfoma não-Hodgkin; Transplante de células progenitoras hematopoiéticas; LACE; Transplante de medula óssea.

ABSTRACT

Autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) remains the treatment of choice for relapsed or refractory (RR) Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphoma (NHL) in eligible patients. The conditioning regimen is a fundamental component of auto-HSCT; however, no randomized studies comparing different protocols are available, and BEAM (carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan) is the most widely studied and used. Nevertheless, due to the shortage of carmustine in Brazil between 2017 and 2023, in addition to irregular supplies of melphalan, the LACE regimen (lomustine, cytarabine, cyclophosphamide, and etoposide) has become an attractive alternative, as it does not require either carmustine or melphalan. However, data regarding the efficacy and toxicity of the LACE regimen is scarce and based mainly on small single-center experiences. **Objective:** To retrospectively evaluate a Brazilian cohort regarding the efficacy and toxicity of the LACE conditioning regimen. **Methods:** This retrospective, multicenter study included patients aged 18 years or older from five Brazilian centers who were diagnosed with HL or NHL RR and underwent auto-HSCT using the LACE conditioning regimen between January 1, 2018, and January 1, 2023. Demographic and disease-related data prior to auto-HSCT, toxicity data during transplantation, engraftment and hospitalization length, as well as survival outcomes—including transplant-related mortality—were collected. **Results:** A total of 127 patients were included, and 85.3% were in complete response after auto-HSCT. Only 17.3% of patients experienced severe toxicities. Median neutrophil and platelet engraftment times were 11 and 13 days, respectively. With a median follow-up of 36 months, the rates of progression-free survival and overall survival were 57.2% and 79.5%, respectively. Transplant-related mortality was 8.6%, decreasing to 6.2% when COVID-19–related deaths were excluded. **Conclusion:** The LACE conditioning regimen demonstrated favorable efficacy and safety profiles in patients with lymphoma, and represents a strong alternative conditioning protocol.

Keywords: Hodgkin lymphoma; Non-Hodgkin Lymphoma; Autologous hematopoietic stem-cell transplantation; LACE; Bone marrow transplantation.

LISTA DE ABREVIações

BEAC – Carmustina (BCNU), Etoposideo, Citarabina, Ciclofosfamida
BEAM – Carmustina (BCNU), Etoposideo, Citarabina, Melfalano
BNLI - British National Lymphoma Investigation
BUCy – Bussulfano e Ciclofosfamida
BUCyE - Bussulfano, Ciclofosfamida e Etoposideo
CBV - Ciclofosfamida, Carmustina (BCNU) e Etoposideo
CEP - Comitê de Ética em Pesquisa
CIBMTR - Center for International Blood and Marrow Transplant Research
CPH – Células Progenitoras Hematopoiéticas
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events
DHAP – Dexametasona, Citarabina, Cisplatina
DMSO - Dimetilsulfóxido
DNA - Ácido Desoxirribonucleico
EBMT - European Society for Blood and Marrow Transplantation
ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group
G-CSF - Fator de Estimulação de Crescimento de Granulócitos
GDP – Gencitabina, Dexametasona, Cisplatina
GemOx – Gencitabina e Oxaliplatina
HCT-CI - Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index
ICE – Ifosfamida, Carboplatina e Etoposideo
IGEV – Ifosfamida, Gencitabina e Vinorelbina
LACE - Lomustina, Citarabina Ciclofosfamida e Etoposideo
LCM – Linfoma de Células do Manto
LDGCB – Linfoma Difuso de Grandes Células B
LEAM - Lomustina, Etoposide, Citarabina e Melfalano
LH – Linfoma de Hodgkin
LNH – Linfoma não-Hodgkin
PET/CT - Tomografia por Emissão de Pósitrons com Tomografia Computadorizada
R-CHOP - Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorrubicina, Vincristina e Prednisona

R/R – Recidivado/Refratário

RC – Resposta Completa

REDCap - Research Electronic Data Capture

RP - Resposta Parcial

SEER - Surveillance, Epidemiology, and End Results Program

SG - Sobrevida Global

SLE – Sobrevida Livre de Eventos

SLP – Sobrevida Livre de Progressão

SUS – Sistema Único de Saúde

TBI – Total Body Irradiation

TC – Tomografia Computadorizada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TCPH - auto - Transplante de Células Progenitoras Hematopoiéticas Autólogo

UNESP – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

USP – Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACÕES	6
1. INTRODUÇÃO	9
1.1 LINFOMAS - ASPECTOS GERAIS	9
1.2 O PAPEL DO TCPH-AUTO EM LINFOMAS	11
1.3 REGIMES DE CONDICIONAMENTO	15
1.4 LACE COMO REGIME ALTERNATIVO DE CONDICIONAMENTO	17
2. OBJETIVO	20
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL	20
2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	21
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	21
3.1 DELINEAMENTO E SELEÇÃO DE PACIENTES	21
3.2 PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO LACE	23
3.3 VARIÁVEIS E DESFECHOS	24
3.3.1 Variáveis Clínicas e Laboratoriais	24
3.3.2 Resposta ao Tratamento e Desfechos de Sobrevida	26
3.4 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL	26
3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	26
4. RESULTADOS	28
4.1 CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	28
4.2 ASPECTOS RELACIONADOS À DOENÇA E AO TRATAMENTO ANTES DO TCPH-AUTO	28
4.3 TOXICIDADE	31
4.4 SUPORTE TRANSFUSIONAL	33
4.5 TEMPO PARA ENXERTIA E DURAÇÃO DA INTERNAÇÃO	33
4.6 AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA	34
5. DISCUSSÃO	44
6. CONCLUSÃO	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
ANEXO A – DOCUMENTO APROVAÇÃO DO CEP	59
ANEXO B – FICHA DE COLETA DO REDCap	61
ANEXO C – PRINCIPAIS TOXICIDADES DE CADA QUIMIOTERÁPICO DO PROTOCOLO DE CONDICIONAMENTO LACE	70
ANEXO D – CRITÉRIOS DE LUGANO PARA AVALIAÇÃO DE RESPOSTA AO TRATAMENTO DE LINFOMAS	71

1. INTRODUÇÃO

1.1 LINFOMAS - ASPECTOS GERAIS

Os linfomas são neoplasias hematológicas originadas de células linfóides de linhagem B, T ou NK em diferentes estágios de maturação, podendo acometer qualquer órgão linfóide, mas também a medula óssea e sítios extranodais (1). São divididos em dois grandes grupos, de acordo com características histológicas, imunohistoquímicas e biológicas da célula neoplásica: os linfomas de Hodgkin (LH) e os linfomas não-Hodgkin (LNH). Os LNH, em particular, constituem um grupo muito heterogêneo, incluindo tanto linfomas de comportamento agressivo como linfomas indolentes, e contam, atualmente, com mais de 60 subtipos diferentes descritos (2). O linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) responde por 30% dos LNH nos adultos e, embora englobe diferentes subgrupos moleculares, é o principal representante dos LNH agressivos. Já o linfoma folicular responde por 10 a 20% dos LNH e é o principal subtipo entre os linfomas indolentes (3).

Os linfomas estão entre as 10 neoplasias mais comuns na população brasileira, com uma estimativa de incidência de mais de 15.000 casos no ano, sendo aproximadamente 30% apenas no estado de São Paulo (4,5). De acordo com os dados do *Surveillance, Epidemiology, and End Results Program* (SEER), estimam-se mais de 89.000 novos casos de linfomas e mais de 20.000 mortes relacionadas à doença nos Estados Unidos em 2025. Quando avaliamos o impacto global, os LNH foram a causa de 260.000 mortes no mundo em 2020 (6).

O diagnóstico dos linfomas baseia-se na avaliação de achados morfológicos e imunofenotípicos, preferencialmente em biópsia excisional de linfonodo, associados a aspectos genéticos e moleculares (2). A definição precisa do subtipo é essencial para direcionar a abordagem terapêutica mais adequada para cada caso. Historicamente, o tratamento dos linfomas se apoia na poliquimioterapia dada a alta quimiossensibilidade das células linfoides. Nas últimas décadas, novas moléculas com alvos celulares específicos foram incorporadas aos esquemas terapêuticos, aumentando a qualidade de resposta e o tempo de remissão. Para os LNH de células B, com algumas exceções, a combinação de poliquimioterapia e anticorpo monoclonal anti-CD20 é o tratamento de escolha em primeira linha (7,8). Mais recentemente, a adição do anticorpo droga-conjugado polatuzumabe-vedotina a essa combinação demonstrou ganho de sobrevida livre de progressão no LDGCB (9). No caso do LH, quimioterapia associada à radioterapia de consolidação segue como tratamento padrão para a doença em estágio precoce. Já nos estádios avançados, a adição do anticorpo droga-conjugado anti-CD30 (brentuximabe-vedotina) ou dos anticorpos monoclonais anti-PD1 à quimioterapia demonstrou vantagem de sobrevida livre de progressão e sobrevida global (10–13). Os LNH T, por sua vez, permanecem como um grande desafio terapêutico. Embora a associação de brentuximabe-vedotina à quimioterapia resulte em melhor controle de doença para alguns subtipos, as respostas globais e taxas de sobrevida permanecem ruins quando comparadas às aquelas observadas nos LNH B (14–16). Cabe ressaltar que a definição da estratégia terapêutica nos linfomas é complexa e deve ser individualizada levando em conta, essencialmente, o objetivo do tratamento para cada paciente. Para tanto, é fundamental que se

considerem aspectos relacionados ao linfoma, como subtipo histológico, estadiamento, características genéticas e moleculares, potencial de cura versus apenas controle da doença, bem como aspectos do paciente, como idade, comorbidades e condição clínica.

O tratamento de primeira linha tem alto potencial curativo para linfomas B agressivos, como o LDGCB e o LH, em que se pesem as diferenças biológicas entre os dois subtipos. No entanto, entre 30 e 40% dos casos apresentarão recidivas, especialmente aqueles com doença avançada (17,18). Nesse cenário, o uso de protocolos de quimioterapia intensiva baseada em derivados da platina seguidos do transplante de células progenitoras hematopoiéticas autólogo (TCPH-auto) como consolidação nos casos com comprovada quimiossensibilidade é a estratégia de escolha, capaz de ainda curar uma parcela considerável de pacientes mais jovens e com boa condição clínica. Nos linfomas indolentes, especialmente o LF, a consolidação com TCPH-auto em casos de progressão após tratamento de primeira linha em pacientes mais jovens, principalmente na progressão precoce, está associada a maior tempo de controle de doença quando comparada ao uso apenas de imunoquimioterapia (19–21). Mais recentemente, a disponibilidade de drogas mais eficazes para tratamento de segunda linha, como lenalidomida, zanubrutinibe, obinutuzumabe e tazemetostate, bem como a possibilidade de tratamento posterior com anticorpos biespecíficos e terapia celular com células CAR-T, têm tornado a indicação de TCPH-auto menos frequente no LF (22). Entretanto, no cenário do SUS, a indisponibilidade de novas terapias coloca o TCPH-auto como estratégia importante a ser considerada nos casos de recidiva em pacientes elegíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zago M, Falcão R, Pasquini R. Tratado de hematologia. 2ª ed. Editora Atheneu; 2013.
2. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720–48.
3. Silkenstedt E, Salles G, Campo E, Dreyling M. B-cell non-Hodgkin lymphomas. *The Lancet*. 2024;403(10438):1791–807.
4. Santos M de O, Lima FC da S de, Martins LFL, Oliveira JFP, Almeida LM de, Cancela M de C. Estimativa de Incidência de Câncer no Brasil, 2023-2025. *Rev Bras Cancerol*. 2023;69(1):e-213700.
5. Câncer IN de. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, RJ: Instituto Nacional De Câncer; 2023. 160 p.
6. Chu Y, Liu Y, Fang X, Jiang Y, Ding M, Ge X, et al. The epidemiological patterns of non-Hodgkin lymphoma: global estimates of disease burden, risk factors, and temporal trends. *Front Oncol*. 2023;13:1059914.
7. Coiffier B, Lepage E, Brière J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab Compared with CHOP Alone in Elderly Patients with Diffuse Large-B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2002;346(4):235–42.
8. Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, Lepeu G, Plantier I, Castaigne S, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: a study by the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte. *Blood*. 2010;116(12):2040–5.
9. Tilly H, Morschhauser F, Sehn LH, Friedberg JW, Trněný M, Sharman JP, et al. Polatuzumab Vedotin in Previously Untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(4):351–63.
10. Ansell SM, Straus DJ, Connors JM, Jurczak W, Kim WS, Gallamini A, et al. Seven-year overall survival analysis from ECHELON-1 study of A+AVD versus ABVD in patients with previously untreated stage III/IV classical Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol*. 2024;42(16_suppl):7053–7053.
11. Connors JM, Jurczak W, Straus DJ, Ansell SM, Kim WS, Gallamini A, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy for Stage III or IV Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2018;378(4):331–44.
12. Borchmann P, Ferdinandus J, Schneider G, Moccia A, Greil R, Hertzberg M, et al. Assessing the efficacy and tolerability of PET-guided BrECADD versus eBEACOPP in advanced-stage, classical Hodgkin lymphoma (HD21): a

randomised, multicentre, parallel, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 2024;404(10450):341–52.

13. Herrera AF, LeBlanc M, Castellino SM, Li H, Rutherford SC, Evens AM, et al. Nivolumab+AVD in Advanced-Stage Classic Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2024;391(15):1379–89.

14. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Illidge T, Fanale M, Advani R, et al. Brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma (ECHELON-2): a global, double-blind, randomised, phase 3 trial. *The Lancet*. 2019;393(10168):229–40.

15. Horwitz S, O'Connor OA, Pro B, Trümper L, Iyer S, Advani R, et al. The ECHELON-2 Trial: 5-year results of a randomized, phase III study of brentuximab vedotin with chemotherapy for CD30-positive peripheral T-cell lymphoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2022;33(3):288–98.

16. Chiatton C, Miranda E, Medina S, Baptista R, Pereira J, Brasil S, et al. AN UPDATED OF PERIPHERAL T-CELL LYMPHOMA PATIENTS REGISTRY OF T-CELL BRAZIL PROJECT: A PROSPECTIVE COHORT ANALYSIS. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2023;45:S332–3.

17. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(12):2367–78.

18. Tavakkoli M, Barta SK. 2024 Update: Advances in the risk stratification and management of large B-cell lymphoma. *Am J Hematol*. 2023;98(11):1791–805.

19. Le Gouill S, De Guibert S, Planche L, Brice P, Dupuis J, Cartron G, et al. Impact of the use of autologous stem cell transplantation at first relapse both in naïve and previously rituximab exposed follicular lymphoma patients treated in the GELA/GOELAMS FL2000 study. *Haematologica*. 2011;96(8):1128–35.

20. Casulo C, Friedberg JW, Ahn KW, Flowers C, DiGilio A, Smith SM, et al. Autologous Transplantation in Follicular Lymphoma with Early Therapy Failure: A NLCS and CIBMTR Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2018;24(6):1163–71.

21. Evens AM, Vanderplas A, LaCasce A, Crosby A, Nademanee A, Kaminski MS, et al. Outcomes with Autologous (Auto) and Allogeneic (Allo) Stem Cell Transplantation (SCT) for Relapsed/Refractory Follicular Lymphoma (FL) in the Post-Rituximab Era: A Comparative Analysis From the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) Outcomes Database Project,. *Blood*. 2011;118(21):4112–4112.

22. Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, Antin JH. Thomas' hematopoietic cell transplantation: stem cell transplantation. Fifth edition. Chichester, West Sussex, United Kingdom Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2015.

23. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, Somers R, Van Der Lelie H, Bron D, et al. Autologous Bone Marrow Transplantation as Compared with Salvage

Chemotherapy in Relapses of Chemotherapy-Sensitive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 1995;333(23):1540–5.

24. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Blaise D, Poiré X, Nicolas-Virelizier E, et al. Autologous stem cell transplantation for relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma: efficacy in the rituximab era and comparison to first allogeneic transplants. A report from the EBMT Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(3):365–71.

25. Linch DC, Goldstone AH, McMillan A, Chopra R, Vaughan Hudson G, Winfield D, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *The Lancet*. 1993;341(8852):1051–4.

26. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *The Lancet*. 2002;359(9323):2065–71.

27. Boardman AP, Salles G. CAR T-cell therapy in large B cell lymphoma. *Hematol Oncol*. 2023;41(S1):112–8.

28. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):640–54.

29. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022;386(7):629–39.

30. Abramson JS, Solomon SR, Arnason J, Johnston PB, Glass B, Bachanova V, et al. Lisocabtagene maraleucel as second-line therapy for large B-cell lymphoma: primary analysis of the phase 3 TRANSFORM study. *Blood*. 2023;141(14):1675–84.

31. Westin J, Oluwole OO, Kersten MJ, Miklos DB, Perales MA, Ghobadi A, et al. Primary overall survival analysis of the phase 3 randomized ZUMA-7 study of axicabtagene ciloleucel versus standard-of-care therapy in relapsed/refractory large B-cell lymphoma. *J Clin Oncol*. 2023;41(17_suppl):LBA107–LBA107.

32. Shadman M, Pasquini M, Ahn KW, Chen Y, Turtle CJ, Hematti P, et al. Autologous transplant vs chimeric antigen receptor T-cell therapy for relapsed DLBCL in partial remission. *Blood*. 2022;139(9):1330–9.

33. Dulery R, Fekom M, Thieblemont C, Clesham K, Nicholson E, Blaise D, et al. 77 | OUTCOMES OF CAR T-CELL THERAPY VERSUS AUTOLOGOUS HSCT IN PATIENTS WITH LARGE B-CELL LYMPHOMA IN COMPLETE REMISSION: AN ANALYSIS FROM THE EBMT LYMPHOMA WORKING PARTY. *Hematol Oncol*. 2025;43(S3):e77_70093.

34. Hoster E, Metzner B, Forstpointner R, Pfreundschuh M, Trümper L, Hallek M, et al. Autologous Stem Cell Transplantation and Addition of Rituximab Independently Prolong Response Duration in Advanced Stage Mantle Cell Lymphoma. *Blood*. 2009;114(22):880–880.
35. Zoellner AK, Unterhalt M, Stilgenbauer S, Hübel K, Thieblemont C, Metzner B, et al. Long-term survival of patients with mantle cell lymphoma after autologous haematopoietic stem-cell transplantation in first remission: a post-hoc analysis of an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Haematol*. 2021;8(9):e648–57.
36. Silkenstedt E, Dreyling M. To consolidate or not to consolidate: the role of autologous stem cell transplantation in MCL. *Hematology*. 2024;2024(1):42–7.
37. Eskelund CW, Dahl C, Hansen JW, Westman M, Kolstad A, Pedersen LB, et al. TP53 mutations identify younger mantle cell lymphoma patients who do not benefit from intensive chemoimmunotherapy. *Blood*. 2017;130(17):1903–10.
38. Fenske TS, Wang XV, Till BG, Blum KA, Lunning M, Lazarus HM, et al. Lack of Benefit of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation (auto-HCT) in Mantle Cell Lymphoma (MCL) Patients (pts) in First Complete Remission (CR) with Undetectable Minimal Residual Disease (uMRD): Initial Report from the ECOG-ACRIN EA4151 Phase 3 Randomized Trial. *Blood*. 2024;144(Supplement 2):LBA-6-LBA-6.
39. Dreyling M, Doorduijn J, Giné E, Jerkeman M, Walewski J, Hutchings M, et al. Ibrutinib combined with immunochemotherapy with or without autologous stem-cell transplantation versus immunochemotherapy and autologous stem-cell transplantation in previously untreated patients with mantle cell lymphoma (TRIANGLE): a three-arm, randomised, open-label, phase 3 superiority trial of the European Mantle Cell Lymphoma Network. *The Lancet*. 2024;403(10441):2293–306.
40. Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier De Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncologist*. 2018;23(9):1039–53.
41. Chen YB, Lane AA, Logan B, Zhu X, Akpek G, Aljurf M, et al. Impact of Conditioning Regimen on Outcomes for Patients with Lymphoma Undergoing High-Dose Therapy with Autologous Hematopoietic Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant J Am Soc Blood Marrow Transplant*. 2015;21(6):1046–53.
42. Robinson SP, Boumendil A, Finel H, Dreger P, Sureda A, Hermine O, et al. High-dose therapy with BEAC conditioning compared to BEAM conditioning prior to autologous stem cell transplantation for non-Hodgkin lymphoma: no differences in toxicity or outcome. A matched-control study of the EBMT-Lymphoma Working Party. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(12):1553–9.
43. Colita A, Colita A, Bumbea H, Croitoru A, Orban C, Lipan LE, et al. LEAM vs. BEAM vs. CLV Conditioning Regimen for Autologous Stem Cell

Transplantation in Malignant Lymphomas. Retrospective Comparison of Toxicity and Efficacy on 222 Patients in the First 100 Days After Transplant, On Behalf of the Romanian Society for Bone Marrow Transplantation. *Front Oncol.* 2019;9:892.

44. Deveci B, Ateşoğlu EB, Bayrak E, Kublashvili G, Toptaş T, Saba R, et al. Comparative Efficacy and Safety of Beam and Team Conditioning Regimens for Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma Patients. *Transplant Proc.* 2023;55(1):235–41.

45. Jagadeesh D, Majhail NS, He Y, Ahn KW, Litovich C, Ahmed S, et al. Outcomes of rituximab-BEAM versus BEAM conditioning regimen in patients with diffuse large B cell lymphoma undergoing autologous transplantation. *Cancer.* 2020;126(10):2279–87.

46. Khattry N, Gupta A, Jain R, Gore A, Thippeswamy R, Jeevangi N, et al. LACE versus BEAM conditioning in relapsed and refractory lymphoma transplant: retrospective multicenter analysis of toxicity and efficacy. *Int J Hematol.* 2016;103(3):292–8.

47. Singer S, Sharma N, Dean R, Zhao Q, Abounader D, Elder P, et al. BEAM or BUCYVP16-conditioning regimen for autologous stem-cell transplantation in non-Hodgkin's lymphomas. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(10):1553–61.

48. Hahn L, Lim H, Dusyk T, Sabry W, Elemery M, Stakiw J, et al. BeEAM conditioning regimen is a safe, efficacious and economical alternative to BEAM chemotherapy. *Sci Rep.* 2021;11(1):14071.

49. Vose JM, Carter S, Burns LJ, Ayala E, Press OW, Moskowitz CH, et al. Phase III randomized study of rituximab/carmustine, etoposide, cytarabine, and melphalan (BEAM) compared with iodine-131 tositumomab/BEAM with autologous hematopoietic cell transplantation for relapsed diffuse large B-cell lymphoma: results from the BMT CTN 0401 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2013;31(13):1662–8.

50. Ahya VN. Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin Chest Med.* 2017;38(4):595–606.

51. Puig N, De La Rubia J, Remigia MJ, Jarque I, Martín G, Cupelli L, et al. Morbidity and transplant-related mortality of CBV and BEAM preparative regimens for patients with lymphoid malignancies undergoing autologous stem-cell transplantation. *Leuk Lymphoma.* 2006;47(8):1488–94.

52. Sommerfeld SA, Kulkarni S, Kaye D, Bloor A. Safety and Efficacy Of Lomustine (CCNU) Substituting Carmustine (BCNU) In Conditioning For Autologous Haematopoietic Stem Cell Transplantation In Lymphoma. A Retrospective Analysis Of Two Patient Cohorts Over a Ten Year Period. *Blood.* 2013;122(21):2127–2127.

53. Sharma A, Kayal S, Iqbal S, Malik PS, Raina V. Comparison of BEAM vs. LEAM regimen in autologous transplant for lymphoma at AIIMS. *SpringerPlus*. 2013;2(1):489.
54. Dos Santos KB, Costa LJM, Bettarello G, Da Matta Abreu M, Mayrink GTC, Mota MA, et al. LEAM versus CBV for conditioning in autologous hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(4):625–8.
55. Dahi PB, Lazarus HM, Sauter CS, Giralt SA. Strategies to improve outcomes of autologous hematopoietic cell transplant in lymphoma. *Bone Marrow Transplant*. 2019;54(7):943–60.
56. Perz JB, Giles C, Szydlo R, O'Shea D, Sanz J, Chaidos A, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis in 67 patients from a single centre. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(1):41–7.
57. Pavić J, Auner HW, Ellis S, Szydlo RM, Giles C, Contento A, et al. LACE-conditioned autologous stem cell transplantation for relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma: treatment outcome and risk factor analysis from a single centre. *Hematol Oncol*. 2011;29(2):75–80.
58. Gupta A, Gokarn A, Rajamanickam D, Punatar S, Thippeswamy R, Mathew L, et al. Lomustine, cytarabine, cyclophosphamide, etoposide - An effective conditioning regimen in autologous hematopoietic stem cell transplant for primary refractory or relapsed lymphoma: Analysis of toxicity, long-term outcome, and prognostic factors. *J Cancer Res Ther*. 14(5):926–33.
59. Harris PA, Taylor R, Minor BL, Elliott V, Fernandez M, O'Neal L, et al. The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners. *J Biomed Inform*. 2019;95:103208.
60. Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap)—A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009;42(2):377–81.
61. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) | Protocol Development | CTEP.
62. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059–67.
63. Fisher LD, Van Belle G. *Biostatistics: a methodology for the health sciences*. New York, NY: Wiley; 1993. 991 p. (Wiley series in probability and mathematical statistics).
64. Caballero MD, Rubio V, Rifon J, Heras I, García-Sanz R, Vázquez L, et al. BEAM chemotherapy followed by autologous stem cell support in lymphoma

patients: analysis of efficacy, toxicity and prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20(6):451–8.

65. Jantunen E, Kuittinen T, Nousiainen T. BEAC or BEAM for High-dose Therapy in Patients with Non-Hodgkin's Lymphoma? A Single Centre Analysis on Toxicity and Efficacy. *Leuk Lymphoma*. 2003;44(7):1151–8.

66. Mills W, Chopra R, McMillan A, Pearce R, Linch DC, Goldstone AH. BEAM chemotherapy and autologous bone marrow transplantation for patients with relapsed or refractory non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):588–95.

67. Azevedo PS, Minicucci MF. *Nutrologia em Medicina Interna: Suas Interfaces*. Rio de Janeiro, RJ: Editora Atheneu; 2022. 632 p.

68. Khattry N, Jain R, Thippeswamy R, Gore A, Bhosale B, Jeevangi N, et al. Comparison of Toxicity and Outcomes of BCNU-Containing Conditioning Regimens Vs LACE in Lymphoma Transplants: A Retrospective Multicenter Analysis. *Blood*. 2011;118(21):2023.

69. Lahoud OB, Sauter CS, Hamlin PA, Dahi PB. High-Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplant in Older Patients with Lymphoma. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(9):42.

70. Desai SH, Spinner MA, Sykorova A, Bachanova V, Evens AM, Goyal G, et al. Outcomes of Autologous Stem Cell Transplant in Older Adults with Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma. *Blood*. 2024;144(Supplement 1):570–570.

71. Jantunen E, Canals C, Rambaldi A, Ossenkoppele G, Allione B, Blaise D, et al. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Haematologica*. 2008;93(12):1837–42.

72. Wudhikarn K, Johnson BM, Inwards DJ, Porrata LF, Micallef IN, Ansell SM, et al. Outcomes of Older Adults with Non-Hodgkin Lymphoma Undergoing Autologous Stem Cell Transplantation: A Mayo Clinic Cohort Analysis. *Transplant Cell Ther*. 2023;29(3):176.e1-176.e8.

73. Chihara D, Izutsu K, Kondo E, Sakai R, Mizuta S, Yokoyama K, et al. High-Dose Chemotherapy with Autologous Stem Cell Transplantation for Elderly Patients with Relapsed/Refractory Diffuse Large B Cell Lymphoma: A Nationwide Retrospective Study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(5):684–9.

74. Isidori A, Christofides A, Visani G. Novel regimens prior to autologous stem cell transplantation for the management of adults with relapsed/refractory non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: alternatives to BEAM conditioning. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(11):2499–509.

75. Lau VI, Dhanoa S, Cheema H, Lewis K, Geeraert P, Lu D, et al. Non-COVID outcomes associated with the coronavirus disease-2019 (COVID-19)

pandemic effects study (COPES): A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2022;17(6):e0269871.

76. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, Gastinne T, et al. Carmustine replacement in intensive chemotherapy preceding reinjection of autologous HSCs in Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: a review. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(7):941–9.

77. Isidori A, Piccaluga PP, Loscocco F, Guiducci B, Barulli S, Ricciardi T, et al. High-dose therapy followed by stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma: past and future. *Expert Rev Hematol*. 2013;6(4):451–64.

78. Rajamanickam D, Gokarn A, Gupta A, Punatar S, Thippeswamy R, Bagal B, et al. LACE - an Effective Conditioning Regimen for Lymphoma Patients Undergoing Autologous Transplant- Analysis of Outcomes and Prognostic Factors. *Blood*. 2014;124(21):3979.

79. Tun AM, Maliske S, Wang Y, Inwards DJ, Habermann TM, Micallef I, et al. Progression-Free Survival at 24 Months as A Landmark After Autologous Stem Cell Transplant in Relapsed or Refractory Diffuse Large B-cell Lymphoma. *Transplant Cell Ther*. 2022;28(9):610–7.

80. Li J, Zhao F, Qian L, Yin J, Yang Y, Bai J, et al. Long-term follow-up of autologous hematopoietic cell transplantation for diffuse large B cell lymphoma in the rituximab era: real-world data from a retrospective single-center analysis. *Ann Hematol*. 2025;104(6):3423–31.