

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
Dissertação será disponibilizado
somente a partir de 31/05/23.



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

Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó

**Implementação de Protocolo Alternativo de
Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-
Tronco Hematopoiéticas em Linfoma de Hodgkin e
Linfomas Não-Hodgkin**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Pesquisa e
Desenvolvimento: Biotecnologia Médica da
Faculdade de Medicina de Botucatu,
UNESP, para obtenção do título de Mestre

Orientador: Dr. Rafael Dezen Gaiolla

**Botucatu
2021**

Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó

**Implementação de Protocolo Alternativo de
Condicionamento para Transplante Autólogo de Células-
Tronco Hematopoiéticas em Linfoma de Hodgkin e
Linfomas Não-Hodgkin**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-
Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento:
Biotecnologia Médica da Faculdade de Medicina de
Botucatu, UNESP, para obtenção do título de
Mestre

Orientador: Dr. Rafael Dezen Gaiolla

Botucatu 2021

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Campoó, Isabela Marina Ressineti Mendes.

Implementação de protocolo alternativo de condicionamento para transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas em linfoma de Hodgkin e linfomas não Hodgkin / Isabela Marina Ressineti Mendes Campoó. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Rafael Dezen Gaiolla

Capes: 40101053

1. Hodgkin, Doença de. 2. Transplante autólogo. 3. Condicionamento pré-transplante. 4. Células-tronco hematopoéticas. 5. Linfoma.

Palavras-chave: Condicionamento para o transplante; Doença de Hodgkin; Linfoma Não Hodgkin; Transplante autólogo; Transplante de células-tronco hematopoéticas.

EPÍGRAFE

“...things we lose have a way of coming back to us in the end. If not always in the ways we expect.”

J. K. Rowling

DEDICATÓRIA

Ao meu marido, Lucas, todo o meu amor e gratidão pelo companheirismo e incentivo diário. Seu carinho e cuidado foram fundamentais para atingir esse objetivo.

Ao meu pai, Marcelo, *in memoriam*, cujo princípios de respeito, seriedade e honestidade sempre foram exemplares. Meu principal incentivador a seguir a carreira médica. Vítima de um linfoma, doença amplamente abordada na tese, sempre será minha luz diária, me guiando no cuidado de cada paciente.

À minha mãe, Elaine, cuja dedicação, amor e incentivo sempre me motivaram a buscar incansavelmente meus sonhos.

Ao meu irmão, Noel, meu grande companheiro e aliado de vida. Nossos laços de união e irmandade serão eternos.

Aos meus avós, Antônio e Suely, cujo aconchego em seus braços, tornam a vida mais leve. Noel e Leonor (*in memoriam*), que fizeram tudo isso ser possível.

À minha afilhada Luísa, um grande presente em minha vida.

AGRADECIMENTOS

À Deus pela vida e a todas as oportunidades que foram me oferecidas.

Ao meu orientador e eterno professor, Dr. Rafael Dezen Gaiolla, cujo o exemplo profissional e ético será sempre o modelo a ser seguido. Meu grande incentivador em buscar excelência no conhecimento da Hematologia. Serei eternamente grata por todos os ensinamentos nos anos de residência, por me orientar nesta tese e por toda ajuda que me deu ao decorrer do trabalho.

À Dra. Márjorie de Assis Golim, pelo incentivo inicial, permitindo minha inclusão no Programa de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento- Biotecnologia Médica.

Aos meus amigos Hematologistas e colegas durante os anos de residência médica: Thomás, Tila, Letícia, Ana Clara, Camila, Fabiana, Jimmy e Vitor. Obrigada por toda ajuda e por me cobrirem durante as aulas do mestrado. Sem vocês, este trabalho não seria possível.

Aos preceptores e docentes da disciplina de Hematologia e Hemoterapia da FMB- UNESP, em especial: Dr. Rafael Dezen Gaiolla, Dra. Lígia Niero-Melo, Dra. Lucilene Silva Ruiz e Resende, Lucas Cantadori, Leandro Lustri, Tamiris Lustri, Adriana Valente. Toda a minha gratidão pela amizade e por todos os conhecimentos teóricos, práticos e éticos que me foram transmitidos nesses anos de convivência.

À Dra Lígia Niero-Melo , Dra. Ana Lúcia Coradazzi, Dra Márjorie de Assis Golim e Dr. Wolney Gois Barreto, titulares da banca de qualificação e defesa da tese, meus sinceros agradecimentos por todas as sugestões construtivas realizadas.

Aos meus professores da minha formação médica na Universidade São Francisco, que sempre me mostraram a importância do estudo e foram incentivadores iniciais no ramo de pesquisas.

Aos funcionários da equipe multidisciplinar do Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, pelo trabalho de excelência oferecido aos pacientes.

Aos residentes atuais da disciplina Hematologia e Hemoterapia por toda ajuda na aplicação dos termos de consentimento.

Aos funcionários dos setores de Pós-Graduação em Pesquisa e Desenvolvimento- Biotecnologia Médica e Biblioteca da Faculdade de Medicina de Botucatu, meus sinceros agradecimentos por toda ajuda.

Aos meus familiares, em especial: Elaine, Noel, Antônio, Suely, Luísa, Daniela, Gabriela, Lia, Leda, Laura, Leandro e Gabriela, apesar do distanciamento que a pandemia nos impôs, obrigada pelas boas horas de convivência familiar e pela compressão nos momentos em que estive ausente.

Às minhas amigas companheiras dos anos de Medicina Bragança e nossa república Janela Postiça: apesar da distância física, obrigada por estarem sempre ao meu lado. Minha gratidão eterna pela nossa amizade.

Aos meus colegas de trabalho do Hospital Amaral Carvalho, dos setores de Hematologia, Hemonúcleo Regional de Jaú, Unidade de Terapia Intensiva e Centro de Hematologia e Oncologia, muito obrigada pelas horas de convívio e trabalho satisfatório. É uma honra poder trabalhar com todos.

Aos pacientes que gentilmente aceitaram participar da implementação do protocolo, meus sinceros agradecimentos. Vocês são o incentivo diário na busca da excelência no atendimento.

Ao Sistema Único de Saúde, que apesar de falho em alguns quesitos, permite a realização de tratamentos, inclusive o Transplante de Medula Óssea, seguindo seus princípios doutrinários: universalidade, equidade e integralidade.

SUMÁRIO

RESUMO.....	9
LISTA DE ABREVIACÕES.....	11
INTRODUÇÃO.....	14
Linfomas – Aspectos Gerais	14
Apresentação Clínica, Estadiamento e Classificação Prognóstica	17
Abordagem Geral Do Tratamento	23
O Transplante de Células-Tronco Hematopoiéticas Autólogo no Tratamento de Linfomas.....	26
OBJETIVO	31
Objetivo Principal.....	31
Objetivos Secundários.....	31
MATERIAL E MÉTODOS	32
Revisão da Literatura.....	32
Seleção de Pacientes	32
Etapas do TCTH-auto	33
Detalhamento do Protocolo de Condicionamento	35
Tratamento de Suporte	36
Avaliação de Toxicidade	37
Tempo de Enxertia	38
Suporte Transfusional	38
Resposta Clínica ao TCTH-auto	39
ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39

RESULTADOS	40
Características dos Pacientes	40
Tempo de Enxertia Medular, Tempo de Internação Hospitalar e Consumo de Hemocomponentes..	42
Toxicidades.....	42
Infecções	43
Avaliação de Resposta ao TCTH-auto	45
DISCUSSÃO	48
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54
ANEXOS	61
Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB - UNESP	61
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	64
Protocolo LACE – E-Book HCFMB.....	66

RESUMO

Introdução: Quimioterapia em altas doses seguida de transplante autólogo de células-tronco hematopoiéticas é o tratamento de escolha para linfomas recaídos e refratários em pacientes elegíveis. Vários esquemas de altas doses de quimioterapia têm sido propostos como regimes de condicionamento. Os mais comumente utilizados são esquemas contendo Carmustina em combinação com outras drogas, entre elas o Melfalano. Com a súbita indisponibilidade da Carmustina e o abastecimento irregular de Melfalano no mercado brasileiro, houve necessidade de substituição dos esquemas tradicionais. Dentre as alternativas disponíveis o regime LACE (Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposide) é atrativo pois utiliza a Lomustina em substituição à Carmustina e não utiliza Melfalano, suprimindo as duas principais deficiências de drogas encontradas no mercado brasileiro na atualidade. **Objetivo:** Implantar no Serviço de Transplante de Medula Óssea do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu um protocolo padrão de condicionamento em linfomas baseado no esquema LACE. Avaliar os perfis de toxicidades e compará-las historicamente com outros esquemas clássicos de condicionamento. **Materiais e Métodos:** entre Abril de 2019 e Dezembro de 2020 foram incluídos consecutivamente 14 pacientes adultos portadores de Linfomas não-Hodgkin ou Linfoma de Hodgkin com indicação de transplante autólogo de células progenitoras hematopoiéticas submetidos a condicionamento com regime LACE. **Resultados:** O tempo mediano para enxertia de neutrófilos foi 11 dias e para plaquetas de 13 dias. Todos os pacientes tiveram quadros infecciosos controlados com suporte antimicrobiano adequado. As toxicidades foram, em sua maioria, de graus leves e comparáveis à outros esquemas clássicos, com redução expressiva das taxas de mucosite oral. **Conclusão:** O esquema LACE é um regime de condicionamento factível e bem tolerado pelos pacientes, com toxicidade aceitável e comparável a esquemas clássicos de condicionamento.

ABSTRACT

Introduction: High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation is the treatment of choice for relapsed and refractory lymphomas. Several high-dose chemotherapy regimens have been proposed as conditioning regimens. The most used are those containing Carmustine in combination with other drugs, including Melphalan. With the shortage of Carmustine in the Brazilian market, associated with an irregular supply of Melphalan, there is a need to look for alternative conditioning regimens. The LACE regimen (Lomustine, Cytarabine, Cyclophosphamide, and Etoposide) is attractive because it includes Lomustine instead of Carmustine and does not include Melphalan. Therefore, it is a feasible regimen to be used in Brazil. **Objective:** to implement LACE as the standard conditioning protocol for lymphomas in the Bone Marrow Transplantation Service at Hospital das Clínicas of Botucatu Medical School; to assess toxicity profile and tolerability compared to other classical conditioning schemes. **Materials and Methods:** between April 2019 and December 2020, 14 consecutive adult patients with non-Hodgkin or Hodgkin lymphoma with an indication for autologous hematopoietic stem-cell transplantation were included and submitted to LACE-based conditioning. **Results:** The median time for neutrophil engraftment was 11 days, and for platelets, 13 days. All patients had infectious conditions controlled with the appropriate antimicrobial support. Toxicities were mostly mild (grades 1 and 2) and comparable to those described for classical conditioning regimens, with the advantage of significantly reduced rates of oral mucositis. **Conclusion:** LACE is a feasible and well-tolerated conditioning regimen with an acceptable toxicity profile.

LISTA DE ABREVIações

ABVD- Doxorrubicina, Bleomicina, Vimblastina e Dacarbazina

ALK- Anaplastic Lymphoma Kinase

AABB- American Association of Blood Banks

ABHH- Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular

ASCO- American Society of Clinical Oncology

BEAC- Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Ciclofosfamida

BEACOPP- Bleomicina, Etoposide, Doxorrubicina, Vincristina, Procarbazina e Prednisona

BEAM- Carmustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

BendaEAM- Bendamustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

BV- Brentuximabe-Vedotina

BV-AVD- Brentuximabe-Vedotina, Doxorrubina, Vimblastina e Dacarbazina

BuCyE- Bussulfano, Ciclofosfamida e Etoposídeo.

CBV- Ciclofosfamida, Carmustina e Etoposídeo

CTH- Célula-tronco hematopoética

DE- Doença estável

DMSO- Dimetilsulfóxido

EBMT- European Bone and Marrow Transplantation

ECOG- Eastern Cooperative Oncology Group

EBV- Epstein-Barr vírus

FDG- Fluoro-Deoxi-Glicose

¹⁸F-FDG- 2-Deoxy-2-Fluorine-18Fluoro-D-Glucose

G-CSF- Granulocyte-Colony Stimulating Fator

HCFMB: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

LDGCB- Linfoma Difuso de Grandes Células B

LH- Linfoma de Hodgkin

LNH- Linfoma não-Hodgkin

LACE- Lomustina, Citarabina, Ciclofosfamida e Etoposídeo

LEAM- Lomustina, Etoposídeo, Citarabina e Melfalano

LES- Lupus Eritematoso Sistêmico

MALT- Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

NK- Natural-Killer

OMS- Organização Mundial da Saúde

PAAF- Punção Aspirativa por Agulha Fina

PET-CT- Positron Emission Tomography-Computed Tomography

RC- Resposta Completa

R-CHOP- Rituximabe, Ciclofosfamida, Doxorubicina, Vincristina e Prednisona

RNM- Ressonância Nuclear Magnética

RP- Resposta Parcial

RR- Recidivados e Refratários

SG- Sobrevida Global

SLP- Sobrevida Livre de Progressão

TCTH-auto - Transplante de Células-Tronco Hematopoéticas Autólogo

TMO- Transplante de Medula Óssea

UNESP- Universidade Estadual Paulista

VHS- Velocidade de Hemossedimentação

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Elenitoba-Johnson KSJ, Lim MS. New Insights into Lymphoma Pathogenesis. *Annu Rev Pathol Mech Dis.*2018;13(1):193–217.
2. Armitage JO, Gascoyne RD, Lunning MA, Cavalli F. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet.*2017;390(10091):298–310.
3. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *The Lancet.*2012;380(9844):848–57.
4. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F. The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood.*2000;96(2):10.
5. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat Rev Cancer.* 2009;9(1):15–27.
6. Ferreri AJM, Govi S, Pasini E, Mappa S, Bertoni F, Zaja F, et al. *Chlamydophila Psittaci* Eradication With Doxycycline As First-Line Targeted Therapy for Ocular Adnexae Lymphoma: Final Results of an International Phase II Trial. *J Clin Oncol.*2012;30(24):2988–94.
7. Colli C, Leinweber B, Mullegger R, Chott A, Kerl H, Cerroni L. *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol.* 2004;31(3):232–40.
8. Eichenauer DA, Aleman BMP, André M, Federico M, Hutchings M, Illidge T, et al. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*2018;29:iv19–29.
9. 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.
10. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.*2016;127(20):2375–90.
11. Jaffe ES, Barr PM, Smith SM. Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:535–46.
12. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care Clin Office Pract.*2016;43(4):661–75.
13. Li S, Young KH, Medeiros LJ. Diffuse large B-cell lymphoma. *Pathology.* 2018;50(1):74–87.

14. Instituto Nacional de Câncer. Linfoma Não Hodgkin [Internet]. 2021 [citado 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-nao-hodgkin>
15. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: 2018 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.*2018;93(5):704–15.
16. Instituto Nacional de Câncer. Linfoma de Hodgkin [Internet]. 2021 [citado 14 de março de 2021]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/linfoma-de-hodgkin>
17. Moskowitz AJ, Lunning MA, Horwitz SM. How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood.*2014;123(17):2636–44.
18. Al-Naeeb AB, Ajithkumar T, Behan S, Hodson DJ. Non-Hodgkin lymphoma.2018;7.
19. Armitage JO. Staging Non-Hodgkin Lymphoma. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.*The Lancet.2005;55(6):368–76.
20. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol.*1989;7(11): 1630-36
21. Marcos Santos, Tatiana Strava Corrêa, Luiza Dib Batista Bugliato Faria, Gabriela Silva Moreira de Siqueira, Paula Elaine Diniz dos Reis, Rodrigo Nascimento Pinheiro. Diretrizes Oncológicas 2 [Internet]. Doctor Press Ed Científica; 2019, 844 p. Disponível em: <https://diretrizesoncologicas.com.br/livro-completo/>
22. Barrington SF, Mikhaeel NG, Kostakoglu L, Meignan M, Hutchings M, Müeller SP, et al. Role of Imaging in the Staging and Response Assessment of Lymphoma: Consensus of the International Conference on Malignant Lymphomas Imaging Working Group. *J Clin Oncol.*2014;32(27):3048–58.
23. Johnston A, Salles G. Prognostic Systems for Lymphomas. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(5):839–61.
24. Qualls D, Abramson JS. Advances in risk assessment and prophylaxis for central nervous system relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Haematologica.*2019;104(1):25–34.
25. Ansell SM. Hodgkin lymphoma: A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol.*2020;95(8):978–89.
26. André MPE, Girinsky T, Federico M, Reman O, Fortpied C, Gotti M, et al. Early Positron Emission Tomography Response–Adapted Treatment in Stage I and II Hodgkin Lymphoma: Final Results of the Randomized EORTC/LYSA/FIL H10 Trial.*J Clin Oncol.*2017;35(16):1786–94.

27. Johnson P, Federico M, Kirkwood A, Fosså A, Berkahn L, Carella A, et al. Adapted Treatment Guided by Interim PET-CT Scan in Advanced Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.*2016;374(25):2419–29.
28. Borchmann P, Goergen H, Kobe C, Lohri A, Greil R, Eichenauer DA, et al. PET-guided treatment in patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma (HD18): final results of an open-label, international, randomised phase 3 trial by the German Hodgkin Study Group. *The Lancet.*2017;390(10114):2790–802.
29. Barrington SF, Kluge R. FDG PET for therapy monitoring in Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(S1):97–110.
30. Fuchs M, Goergen H, Kobe C, Kuhnert G, Lohri A, Greil R, et al. Positron Emission Tomography–Guided Treatment in Early-Stage Favorable Hodgkin Lymphoma: Final Results of the International, Randomized Phase III HD16 Trial by the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol.* 2019;37(31):2835–45.
31. Radford J, Illidge T, Counsell N, Hancock B, Pettengell R, Johnson P, et al. Results of a Trial of PET-Directed Therapy for Early-Stage Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.*2015;372(17):1598–607.
32. Salles G, Barrett M, Foà R, Maurer J, O'Brien S, Valente N, et al. Rituximab in B-Cell Hematologic Malignancies: A Review of 20 Years of Clinical Experience. *Adv Ther.* 2017;34(10):2232–73.
33. Illidge T, Specht L, Yahalom J, Aleman B, Berthelsen AK, Constine L, et al. Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma—Target Definition and Dose Guidelines From the International Lymphoma Radiation Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*2014;89(1):49–58.
34. Chung C. Current targeted therapies in lymphomas. *Am J Health Syst Pharm.*2019;76(22):1825–34.
35. Swerdlow SH. Diagnosis of 'double hit' diffuse large B-cell lymphoma and B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and Burkitt lymphoma: when and how, FISH versus IHC. *Am Soc Hematol.* 2014;2014(1):90–9.
36. Reagan PM, Davies A. Current treatment of double hit and double expressor lymphoma. *Am Soc Hematol.*2017;2017(1):295–7.
37. Riedell PA, Smith SM. Double hit and double expressors in lymphoma: Definition and treatment. *Cancer.* 2018;124(24):4622–32.
38. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-Dose BEACOPP in the Treatment of Patients With Advanced-Stage Hodgkin's Lymphoma: 10 Years of Follow-Up of the GHSG HD9 Study. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4548–54.

39. 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.
40. Bröckelmann PJ, Goergen H, Keller U, Meissner J, Ordemann R, Halbsguth TV, et al. Efficacy of Nivolumab and AVD in Early-Stage Unfavorable Classic Hodgkin Lymphoma: The Randomized Phase 2 German Hodgkin Study Group NIVAHL Trial. *JAMA Oncol.*2020;6(6):872.
41. Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, Banat GA, von Grünhagen U, Losem C, et al. Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet.*2013;381(9873):1203–10.
42. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, MacDonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood.* 2014;123(19):2944–52.
43. Martínez-Calle N, Hartley S, Ahearne M, Kasenda B, Beech A, Knight H, et al. Kinetics of T-cell subset reconstitution following treatment with bendamustine and rituximab for low-grade lymphoproliferative disease: a population-based analysis. *Br J Haematol.*2018;bjh.15722.
44. Marcus R, Davies A, Ando K, Klapper W, Opat S, Owen C, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med.*2017;377(14):1331–44.
45. Carson KR, Horwitz SM, Pinter-Brown LC, Rosen ST, Pro B, Hsi ED, et al. A prospective cohort study of patients with peripheral T-cell lymphoma in the United States: PTCL Treatment Patterns in the US. *Cancer.* 2017;123(7):1174–83.
46. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, Nickelsen M, Ho AD, Metzner B, et al. Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group. *Blood.* 2010;116(18):3418–25.
47. Sarkozy C, Sehn LH. Management of relapsed/refractory DLBCL. *Best Practice & Research Clinical Haematology.*2018;31(3):209–16.
48. LaCasce AS. Treating Hodgkin lymphoma in the new millennium: Relapsed and refractory disease. *Hematol Oncol.*2019;37(S1):87–91.
49. Nikolaenko L, Herrera AF. The role of autologous stem cell transplantation in diffuse large B-cell lymphoma. *Adv Cell Gene Ther.*2019;2(2):e33.
50. William I. Bensinger. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell Transplantation. In: *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation Stem Cell*

Transplantation. Fifth Edition. Stephen J. Forman; Robert S. Negrin; Joseph H. Antin; Frederick R. Appelbaum; p. 223–33. (Chapter 2; vol. 1).

51. Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med.*2019;80(1):33–9.
52. 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.
53. 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.
54. 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.
55. 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.
56. André M, Henry-Amar M, Pico J-L, Brice P, Blaise D, Kuentz M, et al. Comparison of High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation With Conventional Therapy for Hodgkin's Disease Induction Failure: A Case-Control Study. *J Clin Oncol.* 1999;17(1):222–222.
57. Zahid U, Akbar F, Amaraneni A, Husnain M, Chan O, Riaz IB, et al. A Review of Autologous Stem Cell Transplantation in Lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.*2017;12(3):217–26.
58. Stiff PJ, Unger JM, Cook JR, Constine LS, Couban S, Stewart DA, et al. Autologous Transplantation as Consolidation for Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med.*2013;369(18):1681–90.
59. Carella AM, Bellei M, Brice P, Gisselbrecht C, Visani G, Colombat P, et al. High-dose therapy and autologous stem cell transplantation versus conventional therapy for patients with advanced Hodgkin's lymphoma responding to front-line therapy: long-term results. *Haematologica.* 2009;94(1):146–8.
60. Federico M, Bellei M, Brice P, Brugiatelli M, Nagler A, Gisselbrecht C, et al. High-Dose Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation Versus Conventional Therapy for Patients With Advanced Hodgkin's Lymphoma Responding to Front-Line Therapy. *J Clin Oncol.*2003;21(12):2320–5.

61. Laribi K, Alani M, Truong C, Baugier de Materre A. Recent Advances in the Treatment of Peripheral T-Cell Lymphoma. *The Oncol.* 2018;23(9):1039–53.
62. 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.
63. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, Caballero M, Marín J, Lahuerta J, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2001;27(4):405–12.
64. 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.
65. Wheeler C, Strawderman M, Ayash L, Churchill WH, Bierer BE, Elias A, et al. Prognostic factors for treatment outcome in autotransplantation of intermediate-grade and high-grade non-Hodgkin's lymphoma with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide. *J Clin Oncol.* 1993;11(6):1085–91.
66. Visani G, Malerba L, Stefani PM, Capria S, Galieni P, Gaudio F, et al. BeEAM (bendamustine, etoposide, cytarabine, melphalan) before autologous stem cell transplantation is safe and effective for resistant/relapsed lymphoma patients. *Blood.* 2011;118(12):3419–25.
67. Damaj G, Cornillon J, Bouabdallah K, Gressin R, Vigouroux S, 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.
68. 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.
69. 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.
70. 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 Oncol.*2016;103(3):292–8.

71. Phillips GL, Shepherd JD, Barnett MJ, Lansdorp PM, Klingemann HG, Spinelli JJ, et al. Busulfan, cyclophosphamide, and melphalan conditioning for autologous bone marrow transplantation in hematologic malignancy. *J Clin Oncol.* 1991;9(10):1880–8.
72. Pavlů 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.
73. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 2017;147.
74. Bernardo WM. Guidelines on transfusion of red blood cells: Prognosis of patients who decline blood transfusions. *Hematol transfus cell ther.*2018;40(4):377–381.
75. Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, Grossman BJ, Cohn CS, Fung MK, et al. Clinical Practice Guidelines From the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA.*2016;316(19):2025.
76. Schiffer CA, Bohlke K, Delaney M, Hume H, Magdalinski AJ, McCullough JJ, et al. Platelet Transfusion for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;36:283-299. :19.
77. Curra M, Soares Junior LAV, Martins MD, Santos PS da S. Chemotherapy protocols and incidence of oral mucositis. An integrative review. *Einstein (São Paulo).*2018;16(1).1-9
78. Cesar Martins da Costa, Paula Schmidt Azevedo Gaiolla. Protocolo para Avaliação e Terapia Nutricional no Transplante de Células Hematopoiéticas em Pacientes do Hospital das Clínicas de Botucatu [Internet] [mestrado]. [Botucatu]: Universidade Estadual Paulista; 2018: https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/155897/costa_cm_me_bot.pdf?sequence=7&isAllowed=y
79. Perrone ACA, Cunha CF, Pinheiro AP da S, Hallack Neto AE. Incidence of mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation at a single center. *jbmtct.*2020;1(1):41–5.
80. Flowers CR, Costa LJ, Pasquini MC, Le-Rademacher J, Lill M, Shore TB, et al. Efficacy of Pharmacokinetics-Directed Busulfan, Cyclophosphamide, and Etoposide Conditioning and Autologous Stem Cell Transplantation for Lymphoma: Comparison of a Multicenter Phase II Study and CIBMTR Outcomes. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.*2016;22(7):1197–205.