

Lenfomalarda Kök Hücre Transplantasyonu

Muhit ÖZCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

LENFOMALARDA OTOLOG HEMATOPETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Hodgkin Hastalığında Ototolog Kök Hücre Transplantasyonu:

İndüksiyon tedavisi sonrası remisyon elde edilemeyen (primer dirençli) hastalarda ileri basamak konvansiyonel tedavilerle prognoz oldukça kötüdür. Bu grup hastalarda 8 yıllık sağkalım % 0-8 olarak bulunmuştur (1,2). Bu sonuçlar indüksiyon tedavisi başarısız olan bu hasta grubunda YDT'nin yararının araştırılmasını zorunlu kılmıştır.

Yüksek doz tedavi ile konvansiyonel tedavileri karşılaştırmak birkaç nedenle güçtür. Yüksek doz tedavi kolunda başta yaş olmak üzere bazı faktörlere dayanarak yapılan bir seçim söz konusudur. Birincil ve ikincil kemoterapi rejimleri farklıdır. İlk çalışmalarda otolog nakil genellikle oldukça kötü prognozlu, çoklu nüks olgularında kullanılmıştır. Bu nedenlerle prospektif randomize çalışmalar, en azından eşlenmiş kontrollü (matched controlled) olanlar bu alanda önem taşımaktadır.

Önemli kontrollü çalışmalardan biri 1997 yılında Stanford grubu tarafından yayınlanmıştır (3). Primer indüksiyon başarısızlığı veya ilk nüks (erken veya geç) grubundaki 60 hastanın sonuçları eşlenmiş 103 hasta ile karşılaştırılmıştır. Üç yılı aşan ortanca izlem süresinde (kontrol grubu için 10 yılı aşan) hastaliksız sağkalım oranları yüksek doz lehine anlamlı olarak iyi bulunmuştur (%53'e karşı %27, $p<0.01$). Özellikle **indüksiyon başarısızlığı olanlarda veya ilk bir yıl içinde nüks edenlerde** ayrıca toplam sağkalımda da avantaj kanıtlanmıştır. Ototolog destekli yüksek doz tedavi öncesi uygulanan sitoredüktif tedaviye (örneğin

DHAP rejimi) iyi yanıt alınması (kemosensitif olmak) hastaliksız sağkalım üzerine olumlu etkide bulunmuştur.

Transplantasyon öncesi sitoredüktif kurtarma tedavilerini karşılaştıran bir veri yoktur. Fernandez-Jimenez ve ark., 24 olguluk bir seride bu amaçla Mini BEAM rejimini kullanmışlar; % 83 toplam yanıt ve 52 aylık ortanca izlem sonrası, 6 yıllık hastaliksız sağkalımı %42 ve 7 yıllık toplam sağkalımı %71 olarak bulmuşlardır (4). Bu sonuçlar Mini BEAM rejiminin otolog öncesi yararlı kurtarma tedavisi olduğunu göstermiştir.

Bir başka önemli kontrollü çalışmada ise 86 **primer dirençli** olgu 258 olguyla eşlenmiş (matched controlled) ve 6 yıllık sağkalımda %38'e karşı %29 oranları ile yüksek doz lehine sınırda bir avantaj ($p=0.058$) gösterilmiştir (5). Bu çalışmada da transplant öncesi uygulanan sitoredüktif tedaviye yanıt sağkalımla ilintili olan tek prognostik faktör olarak bulunmuştur.

Bu alandaki, küçük ölçekli de olsa, ilk prospektif randomize çalışma BNLI tarafından 1993 yılında yayınlanmıştır (6). Nüks ve dirençli olgularda Mini BEAM tedavisinin, otolog destekli BEAM ile karşılaştırıldığı bu çalışmada daha iyi hastaliksız sağkalım oranlarına ulaşılmış (3 yılda %53'e karşı %10); istatistiksel anlamı olmamakla birlikte toplam sağkalım oranı da yüksek bulunmuştur. Nüks hastalardaki önemli prospektif randomize bir başka çalışmada ise 166 olgunun sonuçlarına dayanılarak; **ilk nüks ve sitoredüktif tedaviye duyarlı** hastalarda BEAM + Ototolog hematopoitik kök hücre naklinin (OHKH) tedavi başarısızlığı süresini (freedom from treatment failure) anlamlıca uzattığı kanıtlanmıştır (3 yılda %55'e karşı %34, $p=0.019$

Tablo 1. Kötü prognostik parametrelere sahip yüksek riskli olgularda ilk sıra tedavi seçeneği olarak otolog transplantasyon

Araştırmacı	n	Olaysız Sağ Kalım	Toplam Sağ Kalım
Fleury J ⁸	23	5 yıllık %77	5 yıllık % 92
Moreau P ⁹	158	7 yıllık % 66	7 yıllık % 75
Sureda A ¹⁰	27	7 yıllık %72	7 yıllık % 66
Delain M ¹¹	26	5 yıllık % 77	5 yıllık % 69
Holowiecki J ¹²	100	6 yıllık %68*	6 yıllık %51
Vigouroux S ¹³	42	5 yıllık % 81	5 yıllık % 85

*Progresyonsuz sağ kalım

(7). Bu çalışmada da toplam sağkalım avantajı sağlanamamıştır.

Kötü prognostik parametrelere sahip yüksek riskli olgularda ilk seçenek (front line)olarak da OHKHN uygulanmıştır (Tablo 1). OHKHN uygulanan 42 olgunun 108 konvansiyonel tedavi kolu hastası ile retrospektif karşılaştırıldığı bir çalışmada, olaysız sağkalım yüksek doz lehine olmakla birlikte, toplam sağkalım benzer bulunmuştur (13). Ancak standart doz tedavilerle yüksek oranda şifa sağlanabilmesi ve prospektif randomize verilerin yokluğu nedeniyle bu yaklaşım oldukça tartışmalıdır.

Sonuçta; indüksiyon başarısızlığında ve ilk bir yıl içinde nüks edenlerde OHKHN uygun bir seçenek gibi görünmektedir. Bir yıldan uzun süren bir remisyona döneminde takiben nükseden olgularda yaklaşım değişkenlik göstermektedir. İkinci ve daha sonraki nükslerde ise OHKHN ön planda düşünülmelidir.

Hodgkin Dışı Lenfomada Otolog Kök Hücre Transplantasyonu:

OHKHN'de ikinci sık endikasyondur. Tüm Hodgkin dışı lenfoma (HDL) olgularında tedavi seçeneği değildir, fakat bazı durumlarda en iyi kür şansını sağlar. Hastanın transplantasyondan ne kadar iyi yararlanacağını belirlemede çok sayıda faktörler vardır. Bunlar içinde en belirleyici olanı kemoterapiye duyarlılıktır. Kemoterapiye duyarlı hastalıkta hastaliksız sağ kalım % 36, kemo-rezistanslarda %14 ve refrakter hastalıkta ise % 0'dır (14). Diğer prognostik faktörler ise yüksek LDH, yoğun önceki tedavi, 'bulky' hastalık, kötü performans durumu ve yüksek histolojik evredir (15,16).

Diffüz Büyük B Hücreli Lenfoma

Transplantasyonu destekleyen en önemli çalışma PARMA çalışmasıdır (17). PARMA çalışmasında orta ve yüksek dereceli 215 hasta yer almıştır. İki

kür DHAP kurtarma tedavisine yanıt veren nüks (**kemosensitif nüks**)109 hasta daha sonra; ya 4 kür daha aynı tedaviye veya BEAC rejimi sonrası otolog HKHN koluna randomize edilmişlerdir. Her iki kolda da kitlesel hastalık alanlarına tedavi sonrası tutulmuş alan radyoterapisi uygulanmıştır. Ortanca 63 aylık izlem sonrası, toplam yanıt %84'e %44, 5 yıllık olaysız sağkalım % 46'ya % 12 ve toplam sağkalım % 53'e karşı % 32 olarak OHKHN lehine sonuçlanmıştır. Daha sonra retrospektif olarak, uluslararası prognostik indeks (UPI) ile sonuçlar irdelendiğinde; DHAP tedavisine yanıt ve DHAP kolunda sağkalımın UPI skoru ile doğrudan ilintili olduğu gösterilmiştir. UPI skoru >0 olanlarda sağkalım OHKHN kolunda, DHAP koluna üstün bulunmuş; UPI skoru 0 olanlarda ise OHKHN bir sağkalım avantajı yaratmamıştır (18). ICE rejimi ile pretransplant redüktif tedavinin uygulandığı 150 hasta değerlendirildiğinde, transplant öncesi nüks anındaki UPI'nin, benzer şekilde, güçlü bir prognostik gösterge olduğu gözlenmiştir (19). UPI skoru 0 olanlarda toplam sağkalım %74 iken 3-4 olanlarda %18 bulunmuştur.

Bu alanda farklı hazırlık rejimleri, farklı kök hücre mobilizasyon teknikleri, farklı kök hücre kaynakları, ayıklama yapılıp yapılmaması henüz sağlıklı bir şekilde yanıtlanmamış olup olası araştırma alanlarını oluşturmaktadır.

Dirençli lenfoma tanımı tartışmalıdır. Ön sıra tedavilere major yanıt vermeyen hastalar genellikle dirençli hastalık sahibi olarak değerlendirilir. Hastalıkları sırasında hiçbir zaman remisyona girmemiş ve konvansiyonel veya kurtarıcı tedaviler sırasında hastalığı ilerleyen 34 hastanın sonuçları önemli bilgiler vermiştir. Bu olgulardan OHKHN sonrası dokuzunda tam yanıt elde edilmiş ancak, ortanca yanıt 160 gün sürmüş ve hastaların hiçbiri 3 yılda sağlıklı ve sağ kalmamıştır (20). ABMTR (21) ve GEL-TAMO (22) verileri bu sonuçları desteklemiştir. GEL-TAMO kayıtlarında yer alan 452 hastanın sonuçları da bu rakamlarla uyumludur. Bu kayıt sisteminde yer alan ve OHKHN sırasında aktif-dirençli hastalığı olan 55 hastanın sadece %7'sinde uzun süreli sağkalım sağlanabilmiştir. Bu çalışmalar dirençli lenfomalarda otolog transplantasyonun yararlı olmadığını ortaya koymaktadır.

Yeni tanı yüksek riskli olgularda ön sıra OHKHN: Standart indüksiyon tedavisi ile tam remisyonda DBHL'de yüksek dozla ilgili önemli çalışmalardan biri LNH-87 çalışmasıdır. Bu çalışmada 55 yaş altında, en az bir kötü prognostik faktöre sahip toplam 542 hasta standart indüksiyon teda-

visi sonrası YDT veya ek konvansiyonel doz tedaviye randomize edilmişlerdir (23). UPI'ye göre düşük ve düşük-orta riskli hastalarda benzer sonuçlar gözlenirken, yüksek-orta ve yüksek riskli hastalarda ise 5 yıllık hastaliksız sağ kalım transplantasyon grubunda (% 57) kontrol grubuna (% 36) göre yüksek olduğu ($p=0,01$), ve toplam sağ kalımda sınırdan bir avantaj varlığı gösterilmiştir (sırayla, % 65 e karşı % 52, $p=0,06$). İtalyan çalışmasında, 124 hasta ortanca 42 ay takipte 6 yıllık toplam sağ kalım her iki kolda benzer (%65) bulunmuştur. Ancak yaşa göre ayarlanmış UPI'ye göre yüksek-orta ve yüksek risk grubunda 3 yıllık hastaliksız sağ kalım YDT kolunda standart tedavi grubuna göre daha yüksek (% 48'e karşı % 87, $p=0,008$) gözlenmiştir (24). Bu iki çalışmada standart indüksiyon tam sayıda kür tedavi şeklinde uygulanmıştır. Bu çalışmalar konsolidasyon amaçlı OHKHN'ni destekler yönde görünmektedir.

LNH93-3 çalışmasında ($n=370$) yüksek-orta ve yüksek riskli hastalarda standart indüksiyon tam sayıda kür tedavisi (ACVBP) ile standart indüksiyon azaltılmış sayıda kür tedavisini takiben OKHT karşılaştırıldığında, ortanca 60 ay takipte hastaliksız ve toplam sağ kalım konvansiyonel indüksiyon grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (5 yıllık hastaliksız sağ kalım % 52'ye karşı OHKHN kolunda % 39, $p=0,01$; toplam sağ kalım % 60'a karşı OHKHN kolunda % 46, $p=0,003$) (25). Bu çalışmada böylelikle yüksek doz tedavi sağkalım üzerinde, beklenenin aksine, olumsuz etkiye bulunmuştur. **Alman grubu** da 2002 yılında yayınladıkları 312 hastadan oluşan seride 5 kür CHOEP tedavisi ile 3 kür CHOEP sonrası OHKHN'ni karşılaştırmışlar ve sağkalım parametrelerinde OHKHN lehine üstünlük gösterememişlerdir (26). Aksine OHKHN sonrası nüksler daha erken gelişmiş ve bu nükslerden sonra sağkalım daha kötü izlenmiştir. Kısaltılmış tedavinin kullanıldığı bir başka çalışma **İtalyan** çok merkezli çalışmasıdır (27). Bu çalışmada 12 haftalık MACOP-B standart indüksiyon kolu ile kısaltılmış (8 haftalık) MACOP-B sonrası OHKHN karşılaştırılmış ve orta-yüksek ve yüksek riskli 150 hastanın yer aldığı bu seride hastaliksız ve toplam sağkalım süreleri benzer bulunmuştur. Diğer bir çalışmada ($n=69$) üç kür CHOP tedavisine kısmi yanıt veren hastalar OHKHN veya ek beş kür CHOP kemoterapisine randomize edildiğinde, 4 yıllık olaysız sağ kalım CHOP kolunda %53, transplantasyon kolunda % 41, hastaliksız sağ kalım ise ek CHOP için % 72 transplantasyon için % 60 olup, istatistiksel fark saptanmamıştır (28). Bu çalışmalar konsolidasyon amaçlı OHKHN'nin yararlı olmadığını göstermektedir.

rarlı olmadığını göstermektedir.

Yüksek riskli hastalarda **tanıda ilk seçenek olarak yüksek doz** ardışık tedavi ile 98 hastadan oluşan küçük bir faz III çalışmada 7 yıllık hastaliksız sağ kalımın standart tedaviden üstün olduğu (% 62'ye karşı % 76, $p=0,004$), ortanca 43 ay takipte toplam sağ kalımın farklı olmadığı (% 62'ye karşı % 73) gözlenmiştir (29). Toplam sağkalımda fark görülmemesi erken tedaviye bağlı toksisite ve çalışma da diğer gruba geçiş olması nedeniyledir. Benzer şekilde 8 kür CHOP tedavisi ile ön sıra OHKHN'nin karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, orta-yüksek riskli olgularda yüksek doz lehine sağkalım avantajı sağlanmıştır (30).

Yüksek riskli agresif lenfomalarda ardışık-çift otolog transplantasyonla ilgili küçük bazı pilot çalışmalar mevcut olup, yorum yapmaya olanak tanımamaktadır.

Hazırlık rejimi, graft kaynağı ve ayıklamanın etkileri konusunda yeterli veriler yoktur. GEL-TAMO verilerinde BEAM rejimi, CBV'ye ve Cy-TBI'ya; ayrıca BEAM ve CBV de TBI içeren rejimlerle, retrospektif olarak karşılaştırıldığında, 8 yıllık sağkalım açısından üstün bulunmuştur (31). Otolog kök hücre kaynağını irdelemek için 93 hastanın randomize edildiği Nebraska çalışmasında hastaliksız sağkalım oranları kemik iliği ve periferik kök hücre gruplarında benzer bulunmuş; toplanan ürünün minimal rezidüel hastalık açısından pozitif olması durumunun bu süreyi kısalttığı gösterilmiştir (32).

Burkitt ve Lenfoblastik Lenfoma

Agresif seyirli lenfomalar grubunda yer alan Burkitt ve lenfoblastik lenfomada ilk remisyonda ve kemosensitif rölaps olgularda OHKHN yararını destekleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Yetişkin Burkitt ve Burkitt benzeri HDL'larda 1984 ile 1994 arasında EBMT'ye kaydedilen 117 hastadan 70'ine 1.TR'de otolog destekli YDT uygulanmıştır (33). Üç yıllık toplam sağ kalım 1.TR hastalarda %72, kemosensitif relapsta %37 ve refrakter olgularda %7 olarak bildirilmiştir. Bu çalışmada kemosensitif relapsta OHKHN'nin daha önce yayınlanmış konvansiyonel kurtarıcı tedavi sonuçlarından üstün olduğu dile getirilmiştir.

Lenfoblastik lenfomada çok merkezli prospektif bir çalışmada toplam 119 hasta standart remisyona indüksiyon tedavisi sonrası 65'i konvansiyonel konsolidasyon/idame tedavisine ($n=34$) veya OHKHN koluna ($n=31$) randomize edilmek üzere çalışmaya alınmıştır (34). Ortanca 37 ay takip süresince, 3 yıllık relapssız sağkalım konvansiyonel

tedavi grubunda %24 ve OHKHN'de %55 ($p=0,065$), toplam sağkalım ise sırayla %45 ve %56 ($p=0,71$) saptanmıştır. Bu küçük çalışmada toplam sağkalımda fark gözlenmezken, relapssız sağ kalımın OHKHN grubunda daha iyi olma eğiliminde olduğu vurgulanmaktadır.

Foliküler Lenfoma

İlk remisyon foliküler lenfomada henüz prospektif randomize kontrollü veri yetersizliği söz konusudur. Dana Farber'dan yayınlanan 83 hasta sonuçları OHKHN sonrası 3 yılda %63 hastalısız sağkalım ve %89 toplam sağkalım göstermiştir (35). Tarella'nın 29 hastada primer yoğun ardışık yüksek doz tedavi ve OHKHN ile sağladığı 9 yıllık yaklaşık %60 hastalısız yaşam oranı sonrası (36) benzer prospektif çok merkezli çalışmada 4 yılda %67 hastalısız ve %84 projekte edilmiş toplam sağkalıma ulaşılmıştır (37). Bu alanda sürmekte olan prospektif randomize faz III GITMO ve Alman çalışmalarının uzun süreli izlem sonuçları ve hastaların iyi bir şekilde risk grubu analizlerinin yapılması sonrası OHKHN hakkında karar verilebilecektir.

Nüks foliküler lenfomada pek çok çalışma ile OHKHN sonrası ortalama 3-5 yıllık ortanca progresyonsuz geçen süre gösterilmiş olmakla beraber, sadece bir randomize faz III çalışma bulunmaktadır. Bu alandaki önemli veriler uzun süreli izlem nedeniyle Dana Farber'dan gelmiştir (38). Bu çalışmada 8 yılda hastalısız sağkalım %42 ve toplam sağkalım da %66 olarak tahmin edilmiştir. Çalışmada yer alan 153 hastanın tanıdan itibaren 12 yıllık sağkalımı %69'dur. Ayıklama sonrası PCR ile BCL2/IgH yeniden yapılanması açısından negatif olgularda progresyonsuz sağkalım daha uzun sürmüştür. Çok yakın zamanda yayınlanan "European CUP" çalışması nüks FL'li hastalardaki tek randomize çalışmadır (39). Üç kür kemoterapi sonrası yanıt veren 89 hasta üç kür daha kemoterapi (C=Chemoterapy), ayıklama yapılmaksızın OHKHN (U=unpurged) veya ayıklama sonrası OHKHN (P=purged) kollarına randomize edilmiş ve yüksek doz tedavi ile hastalısız sağkalım ve toplam sağkalımın olumlu etkilendiği gözlenmiştir. Ayıklama ile net bir yarar sağlanamamıştır. Bu veriler yüksek doz tedavi ve OHKHN'nin bu hasta grubunda **sağkalımı uzatabileceğini** düşündürmektedir. EBMT'nin nüks FL'li hastalarda rituximabı da transplant öncesi ve sonrası test eden prospektif 4 kollu randomize çalışması tamamlandığında önemli sorular yanıt bulabilecektir.

FL'li olgularda OHKHN için yanıtları tam olmayan sorular: Periferik kök hücrenin engrafman kinetikleri açısından ve teknik avantajları bilinmekle birlikte, EBMT kayıtlarına göre hastalısız ve toplam sağkalım üzerinde etkisi izlenmemiştir (40). Lö-kaferez için optimal mobilizasyon rejimi belli değildir. Anti CD20 ile in vivo ayıklamanın yeri ve hazırlık rejimlerini karşılaştıran prospektif randomize çalışma yoktur.

OHKHN sonrası MDS/akut lösemi gelişme riski 5 yılda %8-14 arasında tahmin edilmektedir (41).

Mantle Hücreli Lenfoma (MHL)

Yeni tanı ileri evre MHL'de intensif kemoterapi ve OHKHN'ne rituximabın eklenmesi, eşlenmiş çift analizde, konvansiyonel tedaviye üstün bulunmuştur (42). Bu çalışmada CHOP sonrası CBV hazırlığında rituksimab ile toplanmış hücrelerin infüzyonu ve OHKHN uygulanan hastalara nakil sonrası iki kez dört haftalık rituksimab verilmiş ve 3 yılda yüksek doz lehine %89'a karşı %29'luk hastalısız sağkalım, %88'e karşı %65'lik toplam sağkalım avantajı gözlenmiştir. EBMT-ABMTR kayıtlarında yer alan (1988-1998 yılları arası OHKHN olan hastalar) 15 hastanın analizi 5 yıllık toplam sağkalımı %50 ve hastalısız sağkalımı %33 olarak ortaya koymuştur (43). Alt grup analizi, ilk remisyonunda OHKHN yapılanların, kemosenitif ancak ilk remisyonunda değilken OHKHN yapılanlara oranla daha iyi sağkalıma sahip olduklarını göstermiştir. Standart tedavi ile OHKHN'ni karşılaştıran Alman çalışması halen sürmektedir.

Nüks MHL'de çok az veri bulunmaktadır. Tositumomab-I-131, etoposid ve siklofosamid sonrası OHKHN uygulanan 16 hastada %91 tam remisyon ve 3 yılda tahmini %61'lik ilerlemeksizin sağkalım sağlanmıştır (44). Bu küçük çalışmanın olumlu sonuçları ümit vericidir.

LENFOMALARDA ALLOJENEİK HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE TRANSPLANTASYONU

Otolog hematopoetik kök hücre desteğinde yüksek doz tedavi nüks ve dirençli lenfoid malignitelerin tedavisinde uzunca bir süredir başarıyla uygulanmaktadır. Allojeneik kemik iliği transplantasyonunun non Hodgkin Lenfomada küratif rolü son 10 yıldır gündemdedir (45). Ancak otolog transplantasyon, şifa sağlamadaki bilinen başarısı nedeniyle allojeneik yaklaşımın önünde yer almaktadır. Bunun diğer nedenleri arasında allojeneik nakilde komplikasyonların çokluğu (transplantla ilişkili mortalite=TIM), maliyetin yüksekliği ve verici bulmadaki sıkıntılar sayılabilir. Otolog destekli yük-

sek doz tedaviye rağmen bu hastaların çoğu nüks etmektedir (46) ve OKH desteği sonrası nükseden olguların prognozu da son derece kötüdür (47). Bu noktada allojeneik nakil yaklaşımı teorik olarak avantajlı görünmektedir. Retrospektif olarak otolog ve allojeneik nakli karşılaştıran çalışmalardan ilk yayımlananlardan Seattle serisi hastalık ilerlemesi açısından otolog ve allojeneik arasında fark göstermemiş olmakla birlikte (48), Hopkins ve EBMT serilerinde allojeneik sonrası progresyon oranı daha az bulunmuştur (49,50). Ratanatharathorn ve arkadaşları 1994 yılında yayımladıkları ilk prospektif karşılaştırmalı çalışma ile allojeneik sonrası progresyon olasılığının otologa oranla daha az olduğu ortaya koymuşlardır (45). Bu sonuçlar graft versus lenfoma etkisinin varlığını desteklemiştir. Düşük nüks oranı ile ulaşılan daha iyi toplam sağ kalım oranları, tedaviye ilişkin morbidite ve mortalitenin yüksek olması ile dengelenmektedir. Bu durum lenfoblastik lenfomada belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır (51). Lenfoblastik lenfomada, ilk 6 ayda bazı farklılıklar izlenmesine karşın 5 yılda nüks ve sağ kalım oranları, allojeneik ve otolog uygulamalar için benzer bulunmuştur. Allojeneik transplantasyon sonrası morbidite ve mortalitenin temel sebepleri organ toksisitesi, graft versus host hastalığı (GVHH) ve infeksiyonlardır. Bu sorunlar daha önceden alınan tedavilerin ağırlığıyla bağlantılı olarak artmaktadır (52) ve relaps dışı mortaliteyi % 60-70'lere çıkartmaktadır (53).

EBMT'nin verileri son 2 yılda daha fazla allojeneik transplantasyon yapılır bir eğilimi ortaya koymaktadır (54). 1990-2000 döneminde tüm allojeneik nakiller içinde lenfomanın oranı %4,7, Hodgkin hastalığının oranı %0,7 iken, 2000 yılında bu oranlar sırasıyla %7,1 ve %1,1 olarak bildirilmiştir. Bu artışın en önemli sebebi son yıllarda giderek daha çok kullanılan ve tedaviye ilişkin komplikasyonların daha az görüldüğü azaltılmış yoğunlukta hazırlama rejimleridir. Yaklaşık 40 makalenin gözden geçirildiği yakın zamanlı bir derlemede azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimleri ile allojeneik nakil uygulanan 368 hastada umut verici sonuçlara ulaşıldığını ortaya koymuştur (55). Bu 368 hastanın %66'sında çoğu tam olmak üzere, yanıt elde edilmiştir. Bu olguların çoğunun dirençli nüksler veya otolog sonrası nüksler olduğu düşünülürse bu yanıt oranının önemi daha iyi anlaşılabilir. Olgu serilerinin çoğunda izlem sürelerinin kısa olması ve hasta sayılarının düşük olması sağlıklı yorum yapmaya izin vermese de, uzun süreli remisyonlar ve moleküler remisyonlar da bildirilmiştir.

Yüksek doz konvansiyonel hazırlık ile azaltılmış

yoğunlukta hazırlık rejimlerinin karşılaştırıldığı pek az çalışma vardır. Sadece 25 olgudan oluşan ve randomize olmayan retrospektif bir değerlendirmede, azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi uygulanan grupta konvansiyonel gruba oranla daha iyi toplam ve hastaliksız sağ kalım oranları bildirilmiştir (sırasıyla %60'a karşı %23 ve % 50 ye karşı %23) (56). Beklendiği gibi relaps dışı mortalite azaltılmış yoğunlukta hazırlık tedavisi grubunda konvansiyonel gruba oranla daha düşük bulunmuştur (%17'ye karşı %54).

EBMT'nin 1996-2000 yılları arasında yapılan NMA transplantlardan oluşan 188 olguluk serisi önemli bilgiler sağlamıştır (57). Hazırlıkta %84 oranında fludarabin içeren şemaların kullanıldığı bu seride, olguların %71'inde tam donör kimerizmi sağlanırken, %37 olguda akut ve %17 olguda da kronik GVHH gelişmiştir. Kemosensitif grupta nakil anında ölçülebilir hastalığı olan 83 hastadan 100 gün yaşayan 70'i değerlendirildiğinde bunların 30 tanesinin (%43) tam remisyona ulaştığı anlaşılmıştır. Kırk olgudan oluşan kemorezistan grupta da daha düşük oranda (%10) olmakla birlikte tam yanıt sağlanmıştır. Bu analizdeki önemli bir bilgi de transplantasyon sonrası hastalığın sebat etmesi veya ilerlemesi nedeniyle sadece donör lenfosit infüzyonu uygulanan 14 hastanın 6'sında tam yanıt olmak üzere 10'unda yanıt elde edilmesidir. Bir yılda transplantla ilişkili mortalite %25, sağ kalım %62 bulunmuştur. Hastalık ilerlemesi oranı açısından bakıldığında kemosenitif ve kemorezistan olgularda, kemorezistan olgular aleyhine çarpıcı farklılık mevcuttur (% 25'e karşı % 75). Progresyonsuz geçen süreler dikkate alındığında kemosenitif hastalık, HH ve düşük dereceli HDL avantajlı bulunurken; yüksek dereceli lenfoma, mantle hücreli lenfoma ve kemorezistan olgularının prognozu kötü olarak izlenmiştir. Olguların yaklaşık %48'inde önceden otolog destekli yüksek doz kemoterapinin yer aldığı bu serinin umut verici sonuçları, 38 hasta içeren İngiltere sonuçları ile uyumludur (58). Önceden otolog transplantasyon uygulanmış ve nüks etmiş lenfoproliferatif hastalığı olan 38 hastanın fludarabin, melfalan ve CAMPATH 1H ile hazırlama sonrası allojeneik transplantasyon sonuçlarının verildiği bu çalışmada ilk 100 günlük TİM %8, 14 aylık tahmin edilen hastaliksız sağ kalım % 50 bulunmuştur. Bu seride de 15 olgunun üçünde DLI ile ek yanıt sağlanmıştır. Bu çalışmada GVHH profilaksisinde CAMPATH-1H kullanımı grade III-IV akut GVHH sıklığını azaltarak kötü prognozlu bu olgularda ilave DLI uygulanmasına olanak sağlamıştır. Bu çalışmada da en iyi yanıtlar HH de el-

de edilmiştir. Son zamanlarda yayımlanmış bir çalışmada lenfoproliferatif hastalıkta BEAM ve CAMPATH-1H içeren azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejimi ile allojeneik transplantasyon yapılmış 65 hastanın ortanca 1,4 yıllık takip sonucunda 45 hastadan 37'sinin TR'de olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yer alan olguların tanıları HDL (düşük evreli, n=28; yüksek evreli n=5), KLL/PLL (n=13), mantle hücreli lenfoma (n=5), HH (n=5) ve transplantasyon sonrası lenfoproliferatif hastalıktan (n=5) oluşmaktadır. Bir yıllık TİM %12,1 gibi çok düşük bir oranda olup, bu rakam daha önceden transplantasyon yapılanlarda yapılmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (sırayla, % 57,1 karşı % 7,6, p<0,001). Çok değişkenli istatistiksel analiz ile, < 46yaş ve düşük evreli lenfoproliferatif hastalıkta en iyi hastaliksız sağ kalımın elde edildiği bildirilmiştir (59). Carella'nın 15 olgudaki ardışık otolog ve allojeneik transplantasyon sonuçları kötü prognozlu lenfoma tedavisinde önemli bir basamak oluşturmuştur (60). Otolog transplantasyon sonrasında tüm olgularda yanıt elde edilmiş; bunu izleyen allojeneik uygulama sonrası 10 hasta ortanca 11 aylık izlem süresince sağ kalmıştır.

Düşük dereceli lenfomada allojeneik transplantasyon:

Uluslararası Kemik İliği Transplantasyon Kayıt Sistemi (IBMTR) 1998 yılında 50 merkezden 113 hastanın sonuçlarını yayımlamıştır (61). Bulgular %30'luk TİM'e karşı, %45'lik uzun süreli hastaliksız sağkalım ile oldukça yüz güldürücüdür. EBMT serisinde azaltılmış yoğunlukta hazırlık rejim sonrası transplantasyon uygulanan 52 düşük dereceli HDL'de ulaşılan %61'lik bir yıllık hastalık ilerlemesi olmaksızın sağ kalım ve %22'lik bir yıllık TİM oranları umut vericidir. Düşük dereceli HDL gibi şifa olasılığı düşük bir hastalıkta, potansiyel şifa sağlayıcı bu uygulama giderek ilgi çekici hal alacak görünmektedir.

Hodgkin hastalığında allojeneik transplantasyon:

Hodgkin hastalığında allojeneik transplantasyonla ilgili ilk makalelerden biri Appelbaum ve ark. tarafından 1985'te yayımlanmıştır (62). Bu çalışmada sekiz hastanın ikisinde uzun süreli hastaliksız yaşam sağlanmıştır. IBMTR'nin 100 hastanın sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmada üç yıllık hastaliksız sağ kalım %15, toplam sağ kalım ise %21 olarak bildirilmiştir (63). Hastaların büyük çoğunluğunun remisyonda olmamaları ve işlem sırasında performans durumlarının kö-

tü olması bu beklenmedik sonuçta önemli rol oynamıştır. Ayrıca tüm beden ışınlanması içeren rejimin olumsuz rolünü de unutmamak gerekir. Aynı yıl yayımlanan EBMT verileri de yaş, cins, hastalık durumları eşlenmiş 90 hastalık seride (45 allojeneik, 45 otolog) myeloablative rejim sonrası allojeneik nakilin üstünlük sağlamadığını göstermektedir (64). Bu çalışmada da TİM allojeneik nakilin başarısını sınırlayan en önemli faktör olarak rol almaktadır.

Azaltılmış yoğunlukta rejimlerin etkili olabileceği anlaşıldıktan sonra HH'de allojeneik transplantasyonun yeri konusunda yeni kıpırdanmalar olmuştur (65). Yakın zamanlı birkaç küçük serinin değerlendirilmesinde, hastaların çoğunluğunu daha önceden ağır tedaviler almış ve/veya dirençli olguların oluşturduğu görülmektedir. Akut GVHH oranları konvansiyonel myeloablative nakillerden daha az olmamakla birlikte, TİM oranları daha düşük görünmektedir. Özellikle CAMPATH kullanımı bu konularda avantaj sağlar görünümündedir. Çalışmadaki olguların azlığı ve izlem sürelerinin görece kısıtlılığı sağ kalım oranları üzerinde sağlıklı inceleme yapmaya olanak tanımamakla birlikte, bir yıllık hastaliksız sağ kalımın % 40-50'ler dolayında olduğunu düşündüren sonuçlar bulunmaktadır. EBMT'nin kısa süre önce yayımlanan serisindeki 52 hastada bir yıllık toplam sağkalım %73 ve TİM ise sadece %17 bulunmuştur (57).

Lenfomalarda allojeneik nakil hakkında henüz yanıtlanması gereken çok soru vardır. Hangi hastalara, hangi zamanda, hangi hazırlama rejimi kullanılmalı soruları öncelikle yanıtlanmalıdır. Nakil sonrası dönemde DLİ kullanılıp kullanılmayacağı irdelenmelidir. Bu alanda yapılacak iyi planlanmış çalışmalar ile allojeneik nakil gibi küratif bir tedavi seçeneğinin doğru zaman ve durumda kullanılması olanaklı olabilecektir.

KAYNAKLAR

1. Longo DL, Duffey PL, Young RC et al. Conventional dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after combination therapy: the low probability for cure. J Clin Oncol 1992, 10: 210-218
2. Bonfante V, Santoro A, Vivian S et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP/ABVD. J Clin Oncol 1997, 15:528-534
3. Yuen AR, Rosenberg SA, Hope RT et al. Comparison between conventional salvage therapy and high-dose therapy with autografting for recurrent or refractory Hodgkin's disease. Blood 1997, 89: 814-822
4. Fernández-Jiménez MC, Canales MA, Ojeda E, et al. Salvage chemotherapy with mini-BEAM for relapsed

- or refractory Hodgkin's disease prior to autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 1999, 84: 1007-1011
5. André M, Henry-Amar M, Pico JL, 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: 222-
 6. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993, 341: 1051-1054.
 7. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomized trial. *Lancet* 2002, 359: 2065-2071
 8. Fleury J, Legros M, Colombat P et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in first complete or partial remission for poor prognosis Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma* 1996; 20: 259-266
 9. Moreau P, Fleury J, Bouabdallah R et al. Early intensive therapy with autologous stem cell transplantation (ASCT) in high-risk Hodgkin's disease (HD): report of 158 cases from the French registry (SFGM). *Blood* 1996, 88: 486a
 10. Sureda A, Mataix R, Hernandez-Navarro F, et al. Autologous stem cell transplantation for poor prognosis Hodgkin's disease in first complete remission: a retrospective study from the Spanish GEL-TAMO cooperative group. *Bone Marrow Transpl.* 1997, 20: 283-288
 11. Delain M, Cartron G, Bout M, et al. Intensive therapy with autologous stem cell transplantation as first-line therapy in poor-risk Hodgkin's disease and analysis of predictive factors of outcome. *Leukemia&Lymphoma* 1999, 34: 305-313
 12. Holowiecki J, Giebel S, Wojnar et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for high-risk Hodgkin's disease: A single-center experience with the first 100 patients. *Transpl Proc* 2002, 34: 3378-3383
 13. Vigouroux S, Milpied N, Andrieu JM, et al. Front-line high-dose therapy with autologous stem cell transplantation for high risk Hodgkin's disease: comparison with combined-mortality. *Bone Marrow Transpl.* 2002, 29: 833-842
 14. Philip T, Armitage JO, Spitzer G et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation after failure of conventional chemotherapy in adults with intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987, 316: 1493-1498
 15. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project: a predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993, 329: 987-994
 16. Shipp MA: Prognostic factors in aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Who has "high-risk" disease? *Blood* 1994, 83:1165-
 17. Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, 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: 1540-1545
 18. Blay JY, Gomez F, Sebban T et al. The international prognostic index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Blood* 1998, 10: 3562-3568
 19. Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, et al. Age-adjusted International Prognostic Index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood* 2003, 102: 1989-1996
 20. Philip T, Armitage O, Spitzer G, et al. High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in 100 adults with intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1987, 316: 1493-1498
 21. Vose JM, Zhang MJ, Rowlings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001, 19: 406-413
 22. Caballero MD, Pérez-Simings PA, et al. Autologous transplantation for diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma in patients never achieving remission: a report from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J23.*
 - Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: updated results of the prospective study LNH87-2. *J Clin Oncol* 1997, 15: 1131-1137
 24. Santini G, Salvagno L, Leoni P, et al. VACOP-B versus VACOP-B plus autologous bone marrow transplantation for advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma: results of a prospective randomized trial by the non-Hodgkin's Lymphoma Cooperative Study Group. *J Clin Oncol* 1998, 16: 2796-2802
 25. Gisselbrecht C, Lepage E, Molina T, et al. Shortened first-line high-dose chemotherapy for patients with poor-prognosis aggressive lymphoma. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2472-2479
 26. Kaiser U, Uebelacker I, Abel U, et al. Randomized study to evaluate the use of high-dose therapy as part of primary treatment for "aggressive" lymphoma. *J Clin Oncol* 2002, 20: 4413-4419
 27. Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003, 21: 1255-1262
 28. Verdonck LF, van Putten WL, Hagenbeek A, et al. Comparison of CHOP chemotherapy with autologous bone marrow transplantation for slowly responding patients with aggressive non-Hodgkin Lymphoma. *N Engl J Med* 1995, 332: 1045-1051

29. Gianni A, Bregni M, Siena S, et al. High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation compared with MACOP-B in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997, 336: 1290-1297
30. Milpied N, Deconninck E, Colombat P, et al. A GO-ELAMS trial. Frontline high-dose chemotherapy (HDC) with autologous stem cell transplantation compared to standart CHOP regimen: a randomized trial for adult patients with non IPI high-risk intermediate or high grade lymphoma (NHL) (abstract) *Blood* 1999, 94: 610a
31. Salar A, Sierra J, Gandarillas M, et al. Autologous stem cell transplantation for clinically aggressive non-Hodgkin's lymphoma: the role of preparative regimens. *Bone Marrow Transpl.* 2001, 27:405-412
32. Vose JM, Sharp G, Chan WC, et al. Autologous transplatation for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: results of a randomized trial evaluating graft source and minimal residual disease. *J Clin Oncol* 2002, 20: 2344-2352
33. Sweetenham JW, Pearce R, Taghipour G, et al. Adult Burkitt's and Burkitt's liken on-Hodgkin's lymphoma-outcome for patients treated with high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in first remission or at relapse: results from European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996, 14: 2465-2472
34. Sweetenham JW, Santini G, Quian W, et al. High dose therapy and autologous stem-cell transplantation versus conventional-dose consolidation/maintance therapy as postremission therapy for adult patients with lymphoblastic lymphoma: results of a randomized trial of the European Group for Blood and Marrow Transplantation and the United Kingdom Lymphoma Group. *J Clin Oncol* 2001, 19: 2927-2936
35. Freedman AS, Gribben JG, Neuberg D, et al. High-dose therapy and autologous bone marrow transplantation in patients with follicular lymphoma during first remission. *Blood* 1996, 88: 2780-2786
36. Tarella C, Caracciola D, Corradini P, et al. Long-term follow-up of advanced-stage low-grade lymphoma patients treated upfront with high dose sequential chemotherapy and autograft. *Leukemia* 2000, 14: 740-747
37. Ladetto M, Corradini P, Vallet S, et al. High rate of clinical and molecular remissions in follicular lymphoma patients receiving high dose sequential chemotherapy and autografting at diagnosis: a multicenter, prospective study by the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2002, 100: 1559-1565
38. Freedman AS, Neuberg D, Mauch P, et al. Long-term follow-up of autologous bone marrow transplantation in patients with relapsed follicular lymphoma. *Blood* 1999, 94: 3325-3333
39. Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, et al. High-dose therapy improves progression-free survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lypoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003, 21: 3918-3927
40. Majolino I, Pearce R, Taghipour G, Goldstone AH. Peripheral-blood stem-cell transplantation versus autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a new matched-pair analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry Data: Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1997, 15: 509-517.
41. Hunault-Berger M, Ifrah N and Solal-Celigny P. Intensive therapies in follicular non-Hodgkin lymphomas. *Blood* 2002, 100: 1141-1152
42. Mangel J, Leitch HA, Connors JM, et al. Intensive chemotherapy and autologous stem-cell trasnplantation plus rituximab is superior to conventional chemotherapy for newly diagnosed advanced stage mantle-cell lymphoma: a matched pair analysis. *Ann Oncol* 2004, 15: 283-290
43. Vanderberghe E, Ruiz de Elvira C, Loberiza FR, et al. Outcome of autologous transplantation for mantle cell lypoma: a study by the European Blood and Bone Marrow Transplant and Autologous Blood and Marrow Transplant Registries. *Br J Haematol* 2003, 120: 783-800
44. Gopal Ak, Rajendran JG, Petersdorf SH, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell support for relapsed mantle cell lymphoma. *Blood* 2002, 99: 3158-3162
45. Ratanatharathorn V, Uberti J, Karanes C et al. Prospective comparative trial of autologous versus allogeneic bone marrow transplantation in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1994; 84: 1050-55
46. Bierman PJ. Allogeneic bone marrow transplantation for lymphoma. *Blood Rev* 14: 1-13, 2000
47. Weaver CH, Appelbaum F, Petersen FB et al. Follow-up report on the outcome of patients relapsing after autologous marrow transplantation for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 1993, 11: 812-813
48. Appelbaum FR, Sullivan KM, Buckner CD, et al. Treatment of malignant lymphoma in 100 patients with chemotherapy, total body irradiation, and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1987, 5:1340,
49. Jones RJ, Ambinder RF, Piantadosi S, et al. Evidence of a graft versus lymphoma effect associated with allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1991, 77:649
50. Chopra R, Goldstone AH, Pearce R, et al. Autologous versus allogeneic bone marrow transplantation for non-Hodgkin's lymphoma: A case controlled analysis of the European Bone Marrow Transplant Group Registry Data. *J Clin Oncol* 1992; 10:1690.
51. Levine JE, Haris RE, Loberiza Jr FR, et al. A comparison of allogeneic and autologous bone marrow transplant for lymphoblastic lymphoma. *Blood* 2003, 101:2476-2482
52. Bearman SI, Appelbaum FR, Back A et al. Regimen-related toxicity and early posttransplant survival in patients undergoing marrow transplantation for lymphoma. *J Clin Oncol* 1989, 7:1288-1294

53. Milpied N, Fielding AK, Perace RM et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996, 14:1291-1296
54. Gratwohl A, Baldomero H, Horisberger B, et al. Current trends in hematopoietic stem cell transplantation in Europe. *Blood* 2002, 100:2374-86
55. Kogel KE, McSweeney A. Reduced intensity allogeneic transplantation for lymphoma. *Curr Opin Oncol* 2002, 14:475-483
56. Bertz H, Illerhaus G, Veelken H, Finke J. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with relapsed or refractory lymphomas: comparison of high dose conventional conditioning versus fludarabine-based reduced intensity regimens. *Ann Oncol* 2002, 13:135-139
57. Robinson S, Goldstone AH, Mackinnon S et al. Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the lymphoma working party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002, 100: 4310-4316
58. Branson K, Chopra R, Kottaridis PD et al. Role of nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation after failure of autologous transplantation in patients with lymphoproliferative malignancies. *J Clin Oncol* 2002, 20: 4022-4031
59. Faulkner RD, Craddock C, Byrne L, et al. BEAM-alemtuzumab reduced-intensity Allogeneic stem cell transplantation for lymphoproliferative diseases: GVHD, toxicity, and survival in 65 patients. *Blood* 2004, 103: 428-434
60. Carella AM, Cavaliere M, Lerma E, et al. Autografting followed by nonmyeloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000, 18: 3918-3924
61. van Besien K, Sobocinski KA, Rowlings PA, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for low grade lymphoma. *Blood* 1998, 92:1832-1836
62. Appelbaum FR, Sullivan KM, Thomas ED, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in the treatment of MOPP-resistant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1985, 3:1490-1494
63. Gajewski JL, Phillips GL, Sobocinski KA, et al. Bone Marrow transplants from HLA-identical siblings in advanced Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1996, 14: 572-578
64. Milpied N, Fielding AK, Pearce RM, et al. Allogeneic bone marrow transplant is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin's disease. European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *J Clin Oncol* 1996, 14:1291-1299
65. Sureda A, Schmitz N. Role of allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2002, 13:128-132