

# Periferik Hematopoietik Kök Hücre Nakli Yapılan Lenfoma Hastalarımız. Tek Merkez Deneyimi

PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION FOR LYMPHOMA PATIENTS.  
SINGLE CENTER EXPERIENCE

Selda KAHRAMAN<sup>1</sup>, Sinan ÜNAL<sup>2</sup>, Zeynep SEVGEN<sup>2</sup>, Abdullah KATGI<sup>1</sup>, Özden PİŞKİN<sup>1</sup>,  
Mehmet Ali ÖZCAN<sup>1</sup>, G.Hayri ÖZSAN<sup>1</sup>, Fatih DEMİRKAN<sup>1</sup>, Bülent ÜNDAR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji Bilim Dalı

<sup>2</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı

## ÖZET

**Amaç:** Birinci sıra tedaviye yeterli yanıt vermeyen yada relaps olan Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalı hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası otolog periferik kök hücre (OKIT) destekli yüksek doz kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır. Biz bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalı tarafından 2005-2009 yılları arasında izlenen ve periferik kök hücre nakli yapılan 45 lenfoma hastasını sunmayı amaçladık.

**Gereç ve yöntemler:** Hastaların yaşları 19-67 arasında ve yaş ortalamaları 38,87 idi. Tanularına bakıldığında %24,4'ü Diffüz Büyük B hücreli NHL, %35,6'sı Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma, %17,8'i miks sellüler Hodgkin lenfoma, %8,9'u lenfoblastik lenfoma idi.

**Bulgular:** Hastaların %90'ına OKIT destekli yüksek doz tedavi, %10'una ise allogeneik kök hücre nakli uygulandı. Nakil sonrası hastaların son yapılan değerlendirmelerinde 45 hastanın 13'ünün komplet remisyonda, 2'sinin progresif hastalık, 2'sinin parsiyel yanıt, 3'ünün stabil hastalık olduğu görüldü. 12 hasta hastalık ilişkili, 2'si hastalık dışı nedenlerle ve 11 hastada sepsis nedeni ile kaybedildi.

**Sonuç:** Otolog periferik kök hücre destekli yüksek doz tedavi ile özellikle platin bazı tedaviye yanıt veren lenfoma hasta gurubunda yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Hodgkin lenfoma, non-Hodgkin lenfoma, otolog- allogeneik kök hücre nakli

## SUMMARY

**Objective:** Peripheral Blood Stem Cell Transplantation (PBSCT) following intensive conditioning chemotherapy has improved the survival in relapsed Hodgkin's disease (HD) and non-Hodgkin's lymphoma (NHL). In this study we aim to present 45 relapsed refractory lymphoma patients who had peripheral blood stem cell transplantation and were observed between 2005 and 2009 by Dokuz Eylül University Faculty of Medicine Hematology Department.

**Material and methods:** The age range of 45 patients that were included in this study was between 19 and 67, and the mean age is 38,87... When we look at subtypes, 24.4% diffuse large B-cell NHL, 35.6% Nodular Sclerotic Hodgkin's Lymphoma, 17.8% mixed

Selda KAHRAMAN  
Dokuz Eylül Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
İç Hastalıkları AD  
Hematoloji BD  
35340 İnciraltı, İZMİR  
Tel: (232) 4124851

cellularity Hodgkin's lymphoma, and 8.9% were diagnosed as lymphoblastic lymphoma. **Results:** 90% of the patients were treated with high-dose chemotherapy with autologous PBSCT, to the 10% of the patients allogeneic PBSCT from full matched relatives was applied. Recent evaluation of 45 patients, 13 patients were CR (28.9%), 2 have progressive disease, 2 PR, 3 were classified as SD. Associated with the disease in 12 patients, 2 of them for reasons other than illness, and 11 patients had died of sepsis. **Conclusion:** PBSCT following intensive conditioning chemotherapy has improved the survival in relapsed-refractory lymphoma patients. **Key words:** Hodgkin lymphoma, Non-Hodgkin lymphoma, Autologous stem cell transplantation, Allogeneic stem cell transplantation

Hodgkin ve Non Hodgkin Lenfomalar hematolojik malignitelerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Birinci sıra tedaviye yeterli yanıt vermeyen yada relaps olan hastalarda ikinci sıra tedavi sonrası olog periferik kök hücre destekli (OKIT) yüksek doz kemoterapi yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Hodgkin Lenfomaların (HL) %80'inde kemoterapi ve/veya radyoterapi ile kür sağlanmaktadır (2). Günümüzde erken evre Hodgkin lenfomalı hastalarda uzun süreli sağkalım %90'ı (3-6), ileri evre Hodgkin lenfomalı hastalarda ise %70'i geçmektedir (7-9). Bu ümit verici sonuçlar yanısıra ilk sıra kemoterapi tedavisine yanıt vermeyen refrakter hastalar yanısıra ilk sıra tedaviye yanıt veren fakat takipler sırasında relaps olan hastalar bulunmaktadır. Bu hasta gurubunda özellikle ikinci sırada verilen platin bazlı tedaviye yanıt veren hastalarda OKIT birincil transplant modalitesini oluşturmaktadır. Bu özellikte olan hasta gurubunda yapılan çalışmalarda uzun süreli hastaliksız sağ kalım %68'i bulmaktadır (10-13).

Relaps/refrakter lenfoma olduğu düşünülen hastalara kurtarıcı kemoterapi hemen başlanmalıdır. Kurtarıcı kemoterapi olarak etoposid, metil prednizolon, yüksek doz Sitozin Arabinozid ve Sisplatin (ESHAP), deksametazon, yüksek doz Sitozin Arabinozid, Sisplatin (DHAP), İfosfamid, Karboplatin, Etoposid (ICE) gibi rejimler kullanılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu rejimlerle elde edilen yanıt oranları %65-85 arasındadır. (14-16). OKIT öncesi kaç kür kurtarıcı kemoterapi verileceği konusunda bir konsensus bulunmamaktadır. Çoğu merkezde iki yada üç kür verilmesi tercih edilmektedir. OKIT öncesi verilecek hazırlık kemoterapi rejimi ile ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında sıklıkla karmustin, etoposid, sitozin arabinozid, Melfelan (BEAM) ve siklofosfamid, karmustin, Etoposid (CBV) rejimlerinin kullanıldığı görülmektedir.

Bu rejimlerle yapılan çalışmalarda uzun süreli sağ kalım %45-51 arasındadır ve birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (17) .

Biz bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bilim dalı tarafından 2005-2009 yılları arasında izlenen ve periferik kök hücre nakli yapılan 45 lenfoma hastasını sunmayı amaçladık.

#### GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın yaşları 19-67 arasında ve yaş ortalamaları 38,87 idi. Hastaların 14'ü kadın (%31), 31'i erkekti (%69). Tanılarına bakıldığında %24,4'ü Diffüz Büyük B hücreli NHL, %35,6'sı Nodüler Sklerozan Hodgkin Lenfoma, %17,8'i miks sellüler Hodgkin lenfoma, %8,9'u lenfoblastik lenfoma olarak değerlendirildi (Tablo I). Hastaların %35,6'sı evre4B, %20'si evre 3B, %13,3'ü evre 2B ve %13,3'ü evre 4A idi. Tanı anındaki Karnofsky performans skalasına bakıldığında %49'u, %80'in altında %51'i, %80'in üzerinde saptandı. Hastaların tanı esnasında %20'sinde kemik iliği tutulumu mevcuttu.

**Tablo I.** Hastaların tanıları

Tanı	Sıklık	Yüzde (%)
Diffüz büyük B hücreli NHL	11	24,4
Nodüler sclerozan HL	16	35,6
Miks sellüler HL	8	17,8
Foliküler NHL	1	2,2
T cell rich B cell lenfoma	2	4,4
Lenfoblastik lenfoma	4	8,9
Nodal marjinal zon lenfoma	1	2,2
Mantle cell lenfoma	1	2,2
NK T hücreli lenfoma	1	2,2
<b>Toplam</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

## SONUÇLAR

Hastaların ilk aldıkları kemoterapilere bakıldığında %48,9'u ABVD, %26,7'si R-CHOP, %8,9'u CHOP tedavisi almışlardı. İlk 4 kür kemoterapi sonrası yanıtlara bakıldığında %51,1'inde Parsiyel Remisyon (PR), %26,7'sinde Stabil Hastalık (SH), %20'sinde Komplet Remisyon (CR) elde edilmişti. İlk sıra kemoterapide ortalama kür sayısı 5,9 olarak saptandı.

Birinci sıra tedavi sonrası hastaların %44,4'ü CR'de ve birinci CR'de kalma süresi ortalama 11,78 ay idi. İkinci sıra tedavi olarak hastaların %44,4'ü ESHAP, %13,3'ü R-ESHAP, %6,7'si DHAP tedavisi almışlardı. Hematopoietik kök hücre tedavisine giriş esnasında hastaların %31,1'i SH, %26,7' si PR, %26,7' si progresif hastalık, %15'i CR'de idi (Tablo II). Hastaların tanı anından kök hücre yapılına dek geçen süre ortalama 34,04 ay olarak saptandı. Hastaların %90'ına otolog periferik hematopoietik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi (OKIT), %10'una tam uyumlu akrabadan allogeneik hematopoietik periferik kök hücre tedavisi (AKIT) uygulandı. AKIT uygulanan bir hasta OKIT sonrası nüks olan HL hastasıydı. 4 hasta ise mobilize edilemeyen hastalardı. Hastaların tümünde kaynak olarak periferik kök hücreler kullanıldı. OKIT yapılan 40 hastanın %78'i 1 kez mobilize edildi ve mobilizasyon rejimi olarak %57,5'u siklofosfamid 2,4 gr/m<sup>2</sup>-gün-G-CSF ile, %17,5'u ikinci sıra tedavi olarak aldıkları ESHAP ile mobilize edildiler (Tablo III). Ortalama verilen CD34 (+) hücre sayısı 7,5.10<sup>6</sup> idi. KIT yapılan %25 hasta kemorezistan idi. OKIT yapılan hastaların %90'ı hazırlık rejimi olarak BEAM, %10'u ICE, AKIT yapılan hastalar ise fludarabin-melphalan tedavisi aldılar. AKIT sonrası 5 hastadan 4'ü hastalık progresyonu nedeniyle engraftman sağlanamadan öldü. 45 hastanın KIT çıkışında %15,6'sı (7 hasta) sepsis nedeniyle %17,8'i (8 hasta-4'ü AKIT) hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildiler. KIT sonrası 100. gün değerlendirilebilen 28 hastanın 18'inde CR, 3'ünde PR, 3'ünde SH, 4'ünde progresyon saptandı. Hastaların Over All Survival (OAS) ları ortalama 45,62 ay (10-96 ay), Progresyon Free Survival (PFS) ortalama 18,2 ay (1-20 ay) olarak saptandı. İzlenen 22 hastanın 11'inde takipler sırasında nüks hastalık saptandı. Hastaların son yapılan değerlendirmelerinde 45 hastanın 13'ü CR, 2 si progresif hastalık, 2'si PR, 3'ü SH olarak izlenmektedir. 12 hasta

hastalık ilişkili, 2'si hastalık dışı nedenlerle ve 11 hastada sepsis nedeni ile kaybedildi (Tablo IV).

**Tablo II.** OKIT-AKIT'e girerken hastalık durumu

Hastalık durumu	Sıklık	Yüzde (%)
Komplet remisyon	7	15,5
Stabil hastalık	14	31,1
Parsiyel remisyon	12	26,7
Nüks	12	26,7
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

**Tablo III.** Mobilizasyon kemoterapileri

Mobilizasyon KT	Sıklık	Yüzde (%)
G-CSF	4	10,0
Siklofosfamid-GCSF	23	57,5
Siklofosfamid-GCSF-deksametazon	1	2,5
ESHAP	7	17,5
DHAP	2	5,0
HYPERCVAD	2	5,0
CHOP	1	2,5
<b>Total</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

**Tablo IV.** Hastaların son durumu

Son durum	Sıklık	Yüzde (%)
Komplet remisyon	13	28,9
Progresif hastalık	2	4,4
Parsiyel remisyon	2	4,4
Hastalık ilişkili ölüm	12	26,7
Sepsis nedeniyle ölüm	11	24,4
Başka nedenle ölüm	2	4,4
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100</b>

## TARTIŞMA

Relaps agresif lenfomaların tedavileri oldukça zordur. Relaps ve refrakter lenfomaların tedavisinde otolog periferik kök hücre destekli yüksek doz kemoterapi standart tedavi haline gelmiştir. İlk sıra tedaviye dirençli HL

hastalarında standart kurtarıcı tedavi ile yanıtlar oldukça kötüdür. Retrospektif olarak refrakter lenfomalı hastalara bakıldığında 8 yıllık total sağ kalım oranlarının %0-8 arasında olduğu görülmektedir (22-24). Bu nedenle günümüzde refrakter lenfoma hastalarında otolog ve allojeneik kök hücre nakli giderek daha fazla sıklıkta kullanılmaktadır. Birçok araştırmacı tarafından agresif lenfomalı kötü prognostik faktörlere sahip genç hastaların ilk sıra tedavisinde yüksek doz kemoterapi destekli OKIT tedavisi standart kombinasyon kemoterapilerine bir alternatif olarak değerlendirilmiştir. Kötü prognostik agresif lenfomalı hastalarda yapılan GELA çalışmasında kötü prognostik 1043 hasta kayıt edilmiş, CR sağlanan 614 hasta OKIT veya ardışık kemoterapi almak üzere randomize edilmiştir. Tedavi grupları arasında hastalısız yaşam ve toplam yaşam açısından bir fark gösterilmemiş olmasına karşın en azından iki kötü prognostik faktörü olan vakalarda OKIT ile hastalısız yaşam süresi ve toplam yaşam avantajı göstermiştir (25).

GOELAM çalışmasında ise 15-60 yaş arası daha önce tedavi edilmemiş hastalar yoğun indüksiyon kemoterapisini takiben bir kolda OKIT diğer kolda standart tedavi ile karşılaştırılmıştır. 5. yılda OKIT alan hastalarda belirgin olaysız yaşam avantajı (5 yıl, ortalama yaşam, %55 & %37;  $p=0,01$ ) sağlanmıştır. Yüksek ve orta risk grubunda 5 yıllık yaşam OKIT grubunda belirgin olarak yüksek saptanmıştır (5 yıl, ortalama yaşam %74 & %44;  $p=0,01$ ) (26). Bu çalışmaların yanında EORTC grubu ve DSHNHL grubu tarafından yapılan çalışmalarda OKIT tedavisinin standart kemoterapiye üstünlüğü gösterilememiştir. Yapılan 2728 hastayı kapsayan 15 randomize çalışmanın meta-analizinde agresif lenfomaların ilk sıra tedavisinde OKIT tedavisinin standart kemoterapiye karşı etkisi araştırılmıştır. Özellikle iyi risk grup hastalarda OKIT tedavisinin ikna edici bir hastalısız yaşam ve toplam yaşam avantajı gösterilememiştir. Kötü risk grup hastaların meta-analizinde belirgin heterojenite olmasından dolayı sonuçlar oldukça kafa karıştırıcı görülmektedir. Özellikle bu grupta risk analizleri iyi değerlendirilmiş tanımlayıcı randomize çalışmalara ihtiyaç vardır (27).

Bizim merkezimizde de lenfoma hastalarında periferik kök hücre nakli relaps-refrakter hastalarda yapılmaktadır.

OKIT öncesinde kurtarıcı tedavi olarak üç farklı gu-

rup tedavi şekli yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlar platin bazlı, ifosfamid bazlı, mitoksantron bazlı tedavilerdir. Relaps tedavisinin sonuçlarını, tanı anında tümörün boyutu, hastalığın evresi, LDH ve beta 2 mikroglobulin seviyesi, ilk kemoterapi şekli, yoğunluğu, ilk tedaviye yanıt gibi faktörler etkilemektedir (18-21).

Bizim çalışmamızda da hastaların %64,5'i platin bazlı olan ESHAP tedavisi aldılar. Fakat hematopoietik kök hücre tedavisine giriş esnasında hastaların %26,7'si PR ve sadece %15'i CR'de idi. Buda kök hücre tedavisinin başarısını azaltmaktadır.

Otolog kök hücre nakli öncesinde kullanılan hazırlık rejimi ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamızda da en sık kullanılan rejimlerden biri olan BEAM (karmustine: 300 mg/m<sup>2</sup>, etoposide: 800 mg/m<sup>2</sup>, cytarabine. 1600 mg/m<sup>2</sup>, and melfelan: 140 mg/m<sup>2</sup>) tedavisi OKIT öncesinde hazırlık rejimi olarak kullanıldı. %90 hastaya OKIT uygulandı. OKIT uygulanan hastaların %44,5'inde uzun süreli sağ kalım sağlandı. Hastaların %28,9'unda CR elde edildi.

AKIT 5 hastaya uygulandı, bir hasta OKIT sonrası nüks olan HL hastasıydı, 4 hasta ise öncesinde çoklu sıra tedavi alan ve mobilize edilemeyen hastalardı. AKIT yapılan tüm hastalar progresif hastalıklı idiler ve engraftman sağlanamadan hastalık progresyonu nedeniyle AKIT sonrası ilk 100 günde kaybedildiler.

Sonuç olarak; relaps refrakter lenfoma hastalarının yönetimi oldukça güçtür. Otolog periferik kök hücre destekli yüksek doz tedavi ile özellikle platin bazlı tedaviye yanıt veren hasta gurubunda yüz güldürücü sonuçlar alınmaktadır. Gelecekte daha etkin yeni hazırlık rejimleri ile uzun süreli sağ kalım oranlarının sağlanabileceği düşünülmektedir.

## REFERANSLAR

1. Goldstone AH and Linch DC. Bone marrow transplantation in the malignant lymphomas. In: Recent advances in haematology, (eds.) A.V. Hoffbrand and M.K. Brenner, Churchill Livingstone: London, 1992; 149-171.
2. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher R. Comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment report of an intergroup trial. J Clin Oncol

- 2003; 21:607-614.
3. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD chemotherapy with a strategy that includes radiation therapy in patients with limited stage Hodgkin's lymphoma: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group and the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:4634.
  4. Bonadonna G, Bonfante V, Viviani S, Di Russo A, Villani F, Valagussa P. ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results. *J Clin Oncol* 2004; 22:2835.
  5. Engert A, Schiller P, Josting A, et al. Involved-field radiotherapy is equally effective and less toxic compared with extended-field radiotherapy after four cycles of chemotherapy in patients with early-stage unfavorable Hodgkin's lymphoma: results of the HD8 trial of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3601.
  6. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25:2000.
  7. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:607.
  8. Gobbi PG, Levis A, Chisesi T, et al. ABVD versus modified Stanford V versus MOPPEBVCAD with optional and limited radiotherapy in intermediate- and advanced-stage Hodgkin's lymphoma: final results of a multicenter randomized trial by the Intergruppo Italiano Linfomi. *J Clin Oncol* 2005; 23:9198.
  9. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327:1478.
  10. Josting A, Rudolph C, Mapara M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16:116.
  11. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed Hodgkin lymphoma: long-term outcome in the first 100 patients treated in Vancouver. *Blood* 2005; 106:1473.
  12. Moskowitz CH, Nimer SD, Zelenetz AD, et al. A 2-step comprehensive high-dose chemoradiotherapy second-line program for relapsed and refractory Hodgkin disease: analysis by intent to treat and development of a prognostic model. *Blood* 2001; 97:616.
  13. Evens AM, Altman JK, Mittal BB, et al. Phase I/II trial of total lymphoid irradiation and high-dose chemotherapy with autologous stem-cell transplantation for relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2007; 18:679.
  14. Aparicio J, Segura A, Garcera S, et al. ESHAP is an active regimen for relapsing Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 1999; 10:593.
  15. Moskowitz CH, Kewalramani T, Nimer SD, Gonzalez M, Zelenetz AD, Yahalom J. Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy-proven primary refractory Hodgkin's disease. *Br J Haematol* 2004; 124:645.
  16. Ferme C, Mounier N, Divine M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:467.
  17. Schmitz N, Pfistner B, Sextro 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. *Lancet* 2002; 359:2065.
  18. Gutierrez-Delgado F, Holmberg L, Hooper H, et al. Autologous stem cell transplantation for Hodgkin's disease: busulfan, melphalan and thiotepa compared to a radiation based regimen. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:279.
  19. Sureda A, Constans M, Iriando A, et al. Prognostic factors affecting long-term outcome after stem cell transplantation in Hodgkin's lymphoma autografted

- after a first relapse. *Ann Oncol* 2005; 16:625.
20. Nademanee A, O'Donnell MR, Snyder DS, et al. High-dose chemotherapy with or without total body irradiation followed by autologous bone marrow and/or peripheral blood stem cell transplantation for patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease: results in 85 patients with analysis of prognostic factors. *Blood* 1995; 85:1381.
  21. Josting A, Franklin J, May M, et al. New prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin's lymphoma registered in the database of the German Hodgkin's lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2002; 20:221.
  22. Bonfante V, Santoro A, Viviani S, et al. Outcome of patients with Hodgkin's disease failing after primary MOPP-ABVD. *J Clin Oncol* 1997; 15:528-534.
  23. Horning SJ, Chao NJ, Negrin RS, et al. High-dose therapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for recurrent or refractory Hodgkin's disease: analysis of the Stanford University results and prognostic indices. *Blood* 1997; 89: 801-813.
  24. Chopra R, McMillan AK, Linch DC, et al. The place of high dose BEAM therapy and autologous bone marrow transplantation in poor-risk Hodgkin's disease: a single centre 8-year study of 155 patients. *Blood* 1993; 81:113-
  25. Sieber M, Engert A, Diehl V. Treatment of Hodgkin's disease: results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *Ann Oncol* 2000; 11: 81-85.
  26. Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C. Survival benefit of high dose therapy in poor risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Final analysis of the prospective LNH87-2 protocol- Groupe d'Etude des Lymphomse de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-3030.
  27. Milpied N, Deconinck E, Gaillard F. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem cell support. *N Engl J Med* 2004;350: 1287-1295.