

Wczesna niehematologiczna toksyczność po chemioterapii w wysokich dawkach i autologicznym przeszczepieniu komórek krwiotwórczych u chorych na nowotwory limfoidalne powyżej 60. roku życia

Early nonhaematological toxicity after autologous hematopoietic stem cell transplantation in elderly lymphoma patients

Joanna Romejko-Jarosińska, Ewa Paszkiewicz-Kozik, Michał Szymczyk, Beata Ostrowska, Katarzyna Domańska-Czyż, Monika Świerkowska-Czeneszew, Lidia Popławska, Eugeniusz Krzysztof Machaj, Jan Walewski

Acta
Haematologica
Polonica;
43 (2b): 210–214

STRESZCZENIE

Chemioterapia w wysokich dawkach (HDT) z autologicznym przeszczepieniem szpiku (AutoHCT) jest leczeniem z wyboru w przypadkach nowotworów hematologicznych, w których standardowa terapia nie pozwala na uzyskanie dobrych wyników leczenia. Pacjenci powyżej 60. roku życia ze współistniejącymi chorobami są wyłączeni z HDT ze względu na toksyczność wielonarządową i śmiertelność okołoprzeszczepową. Celem badania była analiza częstości i stopnia nasilenia powikłań narządowych we wczesnym okresie, do 30 dni po autotransplantacji, u chorych na chłoniaki w wieku 60 lat i więcej. W latach 2005–2011 zakwalifikowano do leczenia mieloablacyjnego 44 chorych. Mediana wieku wynosiła 62 lata (zakres: 60–67). Chemioterapię BEAM (karmustyna, etopozyd, cytarabina, melfalan) podano 16 chorym, melfalan 200 otrzymało 22 chorych, 6 chorym podano inne kondycjonowanie (cytarabina, melfalan lub cyklofosamid). W 32% przypadków stwierdzono choroby współistniejące, w tym w 71% choroby sercowo-naczyniowe. Wczesną wielonarządową toksyczność stwierdzono w 84% przypadków. Najczęstszym powikłaniem były zaburzenia żołądkowo-jelitowe (77% chorych). Biegunka III–IV stopnia wystąpiła u 24 chorych (55%), przedłużone powyżej 7 dni wymioty u 17 chorych (40%). Zmiany śluzówkowe jamy ustnej III–IV stopnia obserwowano u 15 chorych (34%). Gorączka neutropeniczna (59%), z sepsą wystąpiła u 1 chorego (2%). Powikłania kardiologiczne stwierdzono u 4 chorych (9%). Mediana czasu hospitalizacji wynosiła 21 dni (16–44). Jeden chory zmarł z powodu toksyczności związanej z autotransplantacją (2%). We wczesnym okresie potransplantacyjnym, u chorych powyżej 60. roku HDT towarzyszy znaczna toksyczność narządowa. Do najczęstszych niehematologicznych objawów ubocznych leczenia mieloablacyjnego należą powikłania z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, powikłania kardiologiczne. Przy niskiej śmiertelności okołoprzeszczepowej (2%) HDT jest procedurą bezpieczną dla osób starszych.

Słowa kluczowe: autologiczne przeszczepienie komórek krwiotwórczych, chłoniak, toksyczność

ABSTRACT

Early non-haematological toxicity of high dose therapy (HDT) and autologous haematopoietic cell transplantation (autoHCT) can be more hazardous in older patients (pts) with comorbidities. The aim of the study was to analyze incidence and grade of the organ-related early complications up to 30 days post-transplant period in elderly lymphoma patients. Between January 2005 and November 2011, 44 consecutive lymphoma pts underwent HDT followed by autoHCT. Median age of pts was 62 years (range 60–67). Conditioning regimens were: BEAM

© by Polskie Towarzystwo Hematologów
i Transfuzjologów
i Instytut Hematologii i Transfuzjologii

Otrzymano: 10.04.2012
Zaakceptowano: 24.04.2012

Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
Centrum Onkologii
Instytutu im. Marii Skłodowskiej-Curie
Kierownik: Prof. dr hab. med. Jan Walewski

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesu

Adres do korespondencji
Dr n med. Joanna Romejko-Jarosińska
Klinika Nowotworów Układu Chłonnego
ul. Roentgena 5
02-790 Warszawa
Tel 22 546 22 23, fax 22 644 96 67
e-mail: jarosińska@coi.waw.pl

(carmustine, etoposide, cytarabine, melphalan) in 16, melphalan 200 in 22, cytarabine, melphalan or cyclophosphamide – in 6 pts. 32% pts had comorbidities: in 71% cardiovascular. Early non-haematologic complications within 30 days after autoHCT were reported in 84% of pts. The most common events were gastrointestinal (77%): 55% pts had prolonged (more than 7 days) diarrhoea grade III–IV, nausea and vomiting occurred in 40% of pts, 50% of pts demonstrated mucositis (grade III–IV in 34% of pts). Neutropenic fever was reported in 59% of pts with sepsis in 1.9% of pts. Cardiac events occurred in 9% of pts. Median hospitalization was 21 days (range 16–45). One patient died from transplanted related toxicity. HDT resulted in high incidence of non-hematologic toxicity in elderly patients during early post-transplant period. The toxicity of this procedure is acceptable, with mortality rate of only 2% in the elderly transplanted patients. The most common toxicities were: neutropenic fever, gastrointestinal toxicity and cardiac complications.

Key words: Autologous haematopoietic stem cell transplantation, Lymphoma, Toxicity

Wstęp

Chemioterapia w wysokich dawkach z autologicznym przeszczepieniem komórek krwiotwórczych (*autologous haematopoietic cell transplantation*; autoHCT) oferuje potencjalne wyleczenie lub wydłużenie przeżycia chorym na chłoniaki w fazie nawrotu, podatnym na chemioterapię, u których wyniki terapii konwencjonalnej są niesatysfakcjonujące [1]. Chemioterapia mieloablacyjna z autoHCT rozważana jest również jako leczenie pierwszej linii z pojedynczą lub podwójną transplantacją u chorych na szpiczaka plazmocytozy [2, 3]. Wiek stanowi najczęstszą przyczynę dyskwalifikacji z allogenicznego przeszczepienia szpiku. Znacznie mniej informacji mamy o wpływie wieku na wyniki zastosowania autoHCT. Pacjenci powyżej 60 lat są zwykle wyłączeni z wielu badań klinicznych, w których chemioterapia mieloablacyjna z autoHCT jest jednym z elementów terapii. U większości tych pacjentów spodziewana jest gorsza tolerancja leczenia i wyższa śmiertelność zależna od procedury przeszczepowej (TRM; *treatment related mortality*). Celem tego badania była ocena częstości i stopnia nasilenia powikłań narządowych we wczesnym okresie, do 30 dni po autotransplantacji, u pacjentów z chorobami limfoproliferacyjnymi w wieku 60 lat i więcej.

Pacjenci i metoda

Ocena obejmuje 44 chorych na choroby limfoproliferacyjne, w wieku 60 lat i więcej, u których w latach 2005–2011 zastosowano chemioterapię w wysokich dawkach z autoHCT. Zakwalifikowano 23 mężczyzn i 21 kobiet w stanie sprawności 0-1 wg WHO. Wykluczono chorych z istotnymi chorobami współistniejącymi, jak niewydolność serca, płuc, ostre choroby nerek czy wątroby. AutoHCT przeprowadzono przy odpowiedniej

Tabela I. Charakterystyka pacjentów

Table I. Patients characteristic

Zmienne	Chorzy w wieku 60 lat w więcej, N=44 (100%)	
	N	%
Wiek mediana (zakres) przed HCT	62 (60–67)	
Proporcja płci M/K	23/21	52/48
Rozpoznanie		
• Chłoniak Hodgkina	3	7
• Chłoniak rozlany z dużych komórek B	4	9
• Chłoniaki z komórek płaszczki i inne	15	34
• Szpiczak plazmocytozy	22	50
Stan sprawności przed przeszczepieniem		
• wg WHO/ECOG 0	34	77
• 1	9	21
• 2	1	2
Chemioterapia przed przeszczepieniem		
• 1 linia	19	43
• 2 linia	20	45
• 3 i więcej	5	12
Radioterapia przed przeszczepem	14	32
Rituximab przed przeszczepieniem	10	22
Stan choroby przed przeszczepieniem		
Całkowita remisja 1	5	11
Całkowita remisja 2 lub kolejna	5	11
Częściowa remisja	26	60
Stabilizacja lub progresja	8	18
Indeks chorób współistniejących (Comorbidity index) ≥ 2	4	9

liczbie komórek CD 34+. Szczegółowa charakterystyka przedstawiona została w tabeli I. Stan choroby przed autoHCT był różny: w pierwszej całkowitej remisji (CR) było 5 chorych (11%), w kolejnej CR 5 chorych (11%), 26 chorych było w częściowej remisji (PR) (60%), pozostałych 8 przeszczepiono w stabilizacji lub progresji choroby. Chemioterapię BEAM (karmustyna, etopozyd,

cytarabina, melfalan) podano 16 chorym (36%), melfalan 200 otrzymało 22 chorych (50%), 6 chorym podano inne kondycjonowanie (cytarabina, melfalan lub cyklofosfamid) (14%). U 6 chorych zastosowano napromienianie całego ciała (14%). Źródłem komórek krwiotwórczych u 41 chorych (94%) była krew obwodowa, u 2 chorych szpik (4%), u jednego chorego szpik i krew obwodowa. Pacjenci otrzymali od $1,69$ do $9,1 \times 10^6/\text{kg}$ komórek krwiotwórczych z medianą $3,25 \times 10^6/\text{kg}$. W trakcie przeszczepienia wszyscy chorzy otrzymywali odpowiednią profilaktykę przeciwgrzybiczą, przeciwbakteryjną i przeciwwirusową.

Zebrano dane o wystąpieniu powikłań leczenia mieloablacyjnego i stopnia toksyczności, stosowaniu czynników wzrostu, antybiotyków, leków przeciwwymiotnych, leków przeciwbólowych oraz czasie hospitalizacji. Przeprowadzono analizę powikłań chemioterapii mieloablacyjnej, wczesnych do 30 dni po autoHCT, określono stopień toksyczności wg kryteriów Common Terminology Criteria of Adverse Events (CTCAE) wersja 4,0 [4]. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej, przedstawiając je w tabelach i na rycinach. Dla charakterystyki zebranego materiału klinicznego oraz dla powikłań leczenia zastosowano statystykę opisową, to jest: sporządzono tabele liczebności dla różnych cech i obliczono wskaźniki częstości występowania oraz ich strukturę. Oceniono 2-letnie przeżycie po autoHCT chorych. Przeżycie chorych wyliczono metodą Kaplana-Meiera [5]. Wyrażono je w formie współczynników przeżycia w procentach (%) oraz w 95% przedziałach ufności (*Confidence Interval* CI). Czas przeżycia liczono od daty przeszczepu do zgonu lub ostatniej obserwacji.

Wyniki

Toksyczność hematologiczna

U wszystkich chorych wystąpiła pancytopenia IV stopnia, 15 chorych wymagało przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych (35%) z powodu niedokrwistości, u 35 chorych przetoczono koncentrat krwinek płytkowych (80%). U 41 chorych (93%) zastosowano czynniki wzrostu. Mediana czasu ich podawania wyniosła 9 dni (0–24). Czas do odnowy granulocytów $>0,5$ G/l wyniósł od 6 do 15 dni z medianą 9 dni, czas do odnowy płytek >20 G/l wyniósł od 9 do 35 dni z medianą 13 dni (Tab. II). Z powodu małopłytkowości IV stopnia u 1 chorego wystąpiło krwawienie podtwardówkowe, które było przyczyną zgonu pacjenta w 26. dobie po autoprzeszczepieniu.

Toksyczność niehematologiczna

Toksyczność narządowa wystąpiła u 37 chorych (84%) i wyrażała się przede wszystkim zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi (77%) oraz gorączką w okresie neutropenii (59%).

Tabela II. Charakterystyka procedur przeszczepowych

Table II. Transplant characteristic

Zmienne	Chorzy w wieku 60 lat w więcej N=44 (100%)	
	N chorych	%
Chemioterapia kondycjonująca		
BEAM	16	36
Mel 200	22	50
Inne	6	14
Źródło komórek CD 34		
Krew obwodowa	41	94
Szpik kostny	2	4
Oba	1	2
Liczba komórek CD 34, mediana (zakres)	$3,25 \times 10^6/\text{kg}$ (1,69–9,1)	
Liczba MNC, mediana (zakres)	$1,11 \times 10^8/\text{kg}$ (0,1–18,3)	
Czas odnowy granulocytów $> 0,5$ G/l	13 (9–35)	
Czas odnowy płytek > 20 G/l	9 (6–15)	
Czas podawania G-CSF	9 (0–24)	

Biegunka w stopniu III wystąpiła u 24 chorych (55%), u 4 chorych (9%) potwierdzono zakażenie *Clostridium difficile*, u 3 chorych (7%) wyhodowano *Candida glabrata*. Wydłużone do 7 dni wymioty obserwowano u 18 chorych (40%), a 6 chorych (13%) wymagało dodatkowo żywienia pozajelitowego. Silne bóle brzucha obserwowano u 10% chorych (22%). Objawy śluzówkowe z jamy ustnej wystąpiły u 22 chorych (50%), w tym w stopniu III u 15 chorych (34%). Mediana czasu występowania zmian śluzówkowych wynosiła 3 dni (0–9 dni). Dziesięciu chorych (22%) wymagało terapii przeciwbólowej w postaci wlewu dożylnego z morfiny.

Gorączka w okresie neutropenii wystąpiła u 25 chorych (59%), u 18 chorych (40%) przyczyna gorączki była nieznana. U pozostałych chorych wyhodowano ziarniaki Gram (+) MRS (+) (3 chorych – 7%), *Escherichia coli* (7%), *Klebsiella pneumoniae* u 1 chorego. Wstrząs septyczny wystąpił u 1 chorego (2%), ciężkie obustronne zapalenie płuc zdiagnozowano u 1 chorego (2%). Antybiotyki w postaci dożylnej otrzymało 25 chorych przez okres od 5 do 25 dni, mediana 9 dni. Nie było zgonów z powodu zakażenia.

Toksyczność kardiologiczną stwierdzono u 4 chorych (9%). U 3 chorych pod postacią zaburzeń rytmu, w tym u 1 chorego wystąpiło migotanie przedsionków wymagające farmakoterapii amiodaronem (2%). U kolejnego chorego (2%) zdiagnozowano zawał mięśnia serca w 2. dobie po autotransplantacji. Po szybkiej interwencji kardiologicznej przebieg pozawałowy był niepowikłany.

Zmiany skórne po cytarabinie obserwowano u 4 chorych (9%). Nie obserwowano neurotoksyczności oraz nefrotoksyczności. U jednej chorej stwier-

Tabela III. Wczesna toksyczność pozahematologiczna

Table III. Early nonhaematologic toxicity

Działania niepożądane	Chorzy w wieku 60 lat w więcej N=44 (100%)			
	Stopień I i II		Stopień III i IV	
	N	%	N	%
Toksyczność w zakresie przewodu pokarmowego				
• Zmiany śluzówkowe jamy ustnej	7	16	15	34
• Biegunka	2	4,5	24	55
• Wymioty	23	52	17	40
• Bóle brzucha	5	11	10	22
Infekcje	23	52	2	4,5
Kardiotoksyczność	2	4,5	2	4,5
Zmiany skórne	4	9	0	0
Zaburzenia metaboliczne	1	2	0	0
Neurotoksyczność	0	0	0	0
Nefrotoksyczność	0	0	0	0
Liczba zdarzeń niepożądanych	67 epizodów	49%	70	51%

dono zaburzenia glikemii. Objawy toksyczności narządowej zebrano w tabeli III.

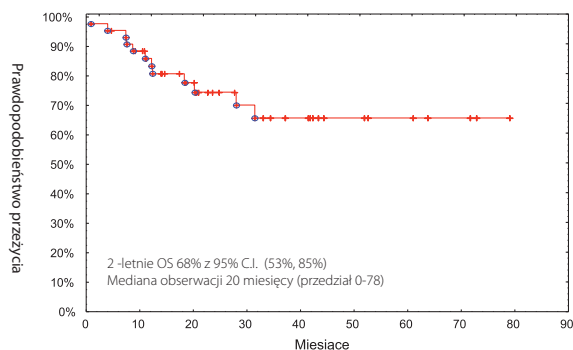
Podsumowując, należy stwierdzić, że toksyczność narządowa w stopniu III wg CTC-AE stanowiła 48% zdarzeń niepożądanych, a toksyczność IV stopnia – 3% zdarzeń niepożądanych. Śmiertelność zależna od procedury przeszczepowej wyniosła 2%.

Przeżycie całkowite

Z medianą obserwacji 20 miesięcy (od 0 do 78 miesięcy) prawdopodobieństwo przeżycia 2 lat wynosi 68% (95% CI: 53%, 85%) z *plateau* po 31 miesiącach na poziomie 65% (95% CI: 45%, 81%) (Ryc. 1). Śmiertelność zależna od procedury przeszczepowej wynosi 2% (95% CI: 0%, 5%).

Omówienie

Populacja ludzi powyżej 60. roku życia gwałtownie wzrasta zarówno w Polsce, jak i Europie. Wraz z wiekiem wzrasta również częstość zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym na nowotwory limfoidalne. Jednocześnie zmienia się podejście lecznicze do osób starszych, u których zamiast postawy oszczędzającej i ograniczającej terapię podejmuje się aktywne leczenie nowotworów potencjalnie uleczalnych. Wyniki badania Parma [1] przyczyniły się do wprowadzenia chemioterapii mieloablacyjnej z autoHCT jako standardu postępowania w chłoniakach nawrotowych/opornych. Intensyfikacja dawki przy zastosowaniu chemioterapii mieloablacyjnej z autoHCT w porównaniu z konwencjonalną terapią wpłynęła na poprawę wyników leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytozy [2, 6]. Kolejne badania wskazały na zalety



Ryc. 1. Przeżycie całkowite u chorych w wieku ≥ 60 . roku życia na nowotwory limfoidalne po autoprzeszczepieniu
Fig. 1. Overall survival in lymphoma patients over 60 years after autologous haemopoietic cell transplantation

wczesnej procedury mieloablacyjnej, konsolidującej terapię pierwszej linii, w porównaniu z wykonaniem późnego autoHCT w pierwszym nawrocie [3]. Wczesna procedura mieloablacyjna stała się standardem leczenia u chorych na szpiczaka plazmocytozy. Mimo to chorzy >60 . roku życia nadal nie są rozważani jako potencjalni kandydaci do badań klinicznych, w których wykorzystuje się chemioterapię mieloablacyjną z przeszczepieniem szpiku. Przyczyniły się do tego wyniki badań z lat 90. XX wieku, które wskazywały na znaczną toksyczność procedury, szczególnie wysoką śmiertelność okołoprzeszczepową do 25% chorych [7, 8]. W obecnym badaniu podjęliśmy próbę podsumowania tolerancji leczenia mieloablacyjnego w naszym ośrodku u 44 pacjentów na chłoniaka lub szpiczaka powyżej 60. roku życia, w szczególności występowania powikłań niehematologicznych.

Dotychczas nie przeprowadzono badań randomizowanych, z wykorzystaniem autoHCT u starszych chorych. Kilka ostatnich retrospektywnych badań wskazało na to, że procedura ta jest bezpieczna [9–11]. Olivieri i wsp. wykazali na przykładzie 48 przeszczepianych chorych, że programy BEAM jak i Mel 200 są bezpieczne u chorych starszych [9]. Pomimo wystąpienia licznych działań niepożądanych (234 epizodów), tylko w 21,8% przyjmowały one stopień III–IV. Śmiertelność zależna od procedury przeszczepowej nie przekraczała 1,8%. Villera i wsp. opisali 49 chorych na nowotwory limfoidalne, leczonych autoHCT [10]. Zarówno czas do odnowy granulocytów, jak odnowy płytek nie odbiegał od normy i wynosił odpowiednio 13 dni (10–35) i 13 (8–62). Najczęstszym powikłaniem niehematologicznym była gorączka w okresie neutropenii, która wystąpiła u wszystkich chorych, oraz działania niepożądane z przewodu pokarmowego, które dotknęły 78% chorych. Śmiertelność do 100 dni po autoHCT wyniosła tylko 4%. W 2006 Jantunen i wsp. przedstawili porównanie wyników autoHCT między chorymi na szpiczaka starszymi i młodszymi [11]. Nie wykazali

oni różnic we wszczepieniu czy konieczności zastosowania terapii podtrzymującej w obu grupach, jedynie u starszych chorych obserwowano częściej toksyczność śluzówkową z jamy ustnej i biegunki III–IV stopnia wg WHO. W analizie EBMT [12] u 2612 chorych na chłoniaki rozlane z dużych komórek B wykazano, że śmiertelność okołoprzeszczepowa w ciągu 100 dni i po 1 roku po autoHCT jest znamienne wyższa u chorych wieku 60 lat i powyżej niż u osób młodszych – do 100 dni 4,4% vs 2,8%, po 1 roku 8,7% vs 4,7% ($p=0,002$). Całkowite przeżycie w ciągu 3 lat wyniosło 60% dla starszych vs 70% dla młodszych chorych ($p<0,001$). Wśród naszych chorych obserwowaliśmy znaczną toksyczność pozahematologiczną. Prawie połowa zdarzeń niepożądanych wystąpiła w III stopniu wg CTC-AE, a 3% w stopniu IV. W ponad 80% przypadków raportowaliśmy powikłania z przewodu pokarmowego wyrażające się zmianami śluzówkowymi jamy ustnej, biegunką lub wymiotami, rzadziej występowała gorączka w okresie neutropenii. Nie było zgonów z powodu wczesnych powikłań niehematologicznych. Śmiertelność do 100 dni po autoHCT wyniosła 2% i była porównywalna bądź niższa niż w innych badaniach. Zanotowano tylko jeden zgon jako powikłanie procedury przeszczepowej z powodu krwawienia podtwardówkowego będącego wynikiem urazu głowy. Przeżycie całkowite naszej grupy chorych było porównywalne lub nieco wyższe niż raportowane z wcześniejszych badań i wyniosło w ciągu 2 lat 68%.

W kwalifikacji do przeszczepu u chorych starszych oprócz wskazań zgodnych z zaleceniami EBMT uwzględnia się przeciwwskazania związane z chorobami współistniejącymi. U pacjentów z nieprawidłową frakcją wyrzutową lewej komory, z nieprawidłową funkcją oddechową czy z aktywną chorobą wirusową wątroby zwykle nie przeprowadza się autotransplantacji. Pozostali chorzy kwalifikowani są do procedury, mimo iż przy indeksie chorób współistniejących dla przeszczepów >2 wzrasta u nich ryzyko nasilenia powikłań po transplantacji do stopnia III–V [13, 14]. Oryginalnie, indeks ten był stworzony dla procedury allotransplantacji, ale może mieć również znaczenie u chorych >60 . roku życia poddawanych autoHCT [14]. Wśród naszych chorych, 4 miało podwyższony indeks chorób współistniejących >2 , ale nie obserwowaliśmy nasilenia toksyczności do III–IV stopnia.

Nasze retrospektywne badanie wskazuje, że mimo znacznej toksyczności procedura autoprzeszczepiania należy do bezpiecznych. Wskazane są prospektywne badania, aby ocenić przydatność i skuteczność autoHCT u chorych powyżej 60. roku życia, podobnie potrzebne są badania nad zmniejszeniem nasilenia działań niepożądanych chemioterapii mieloablacyjnej u chorych, u których współistnieją inne choroby, tak aby bezpiecznie mogła być przeprowadzona u nich procedura autoprzeszczepiania.

Piśmiennictwo

- 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.
- Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. *Intergroupe Francais du Myelome. N Engl J Med* 1996; 335: 91–97.
- Ferland JP, Ravaud P, Chevret S, et al. High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: Up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial. *Blood* 1998; 92: 3131–3136.
- Common terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 National Cancer Institute 2010.
- Kaplan E, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457–481.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, et al. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348: 1875–1883.
- Moreau P, Milpied N, Voillat L et al. Peripheral blood stem cell transplantation as front-line therapy in patients aged 61 to 65 years: a pilot study. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21: 1193–1196.
- Gopal AK, Gooley TA, Golden JB et al. Efficacy of high-dose therapy and autologous hematopoietic stem cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in adults 60 years of age and older. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 593–599.
- Olivieri A, Capelli D, Montanari M et al. Very low toxicity and good quality of life in 48 elderly patients autotransplanted for hematological malignancies: a singlecenter experience. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27: 1189–1195
- Villela L, Sureda A, Canals C et al. Low transplant mortality in older patients with hematologic malignancies undergoing autologous stem cell transplantation. *Hematologica* 2003; 88: 300–305.
- Jantunen E, Kuitinen T, Penttila K, et al. High-dose melphalan (200 mg/m²) supported by autologous stem cell transplantation is safe and effective in elderly (>65 years) myeloma patients: Comparison with younger patients treated on the same protocol. *Bone Marrow Transplant* 2006; 37: 917–922.
- Jantunen E, Canals C, Rambaldi A. Autologous stem cell transplantation in elderly patients (≥ 60 years) with diffuse large B-cell lymphoma: an analysis based on data in the European Blood and Marrow Transplantation registry. *Hematologica*. 2008; 93: 1837–42.
- Sorrer ML, Maris MB, Storb R et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106: 2912–2919.
- Hosing C, Saliba RM, Okoroji GJ et al. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic progenitor cell transplantation for non-Hodgkin's lymphoma in patients >65 years of age. *Annals of Oncology* 2008; 19: 1166–1171.