

Hangi hastada ne zaman yüksek doz tedavi planlamalıyım?

Doç. Dr. Mehmet Sönmez

KTÜ Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı

Son yıllarda standart tedavilere yanıt vermeyen veya yanıt verdikten sonra tekrarlayan birçok hematolojik malign hastalığın tedavisinde yüksek dozlarda ilaç kullanımı gündeme gelmiş ve klinik uygulamalarda yer bulmuştur. Bu tür tedavi rejimleri, yoğun ilaç kullanımını gerektirdiğinden en az toksik etki ile en iyi tedavi cevabının alınması esasına dayanmaktadır. Dolayısıyla da bu tedavilerde kullanılan ilaçların mümkün olduğunca farklı etki mekanizmalarına sahip olmaları ve benzer toksik etki göstermemeleri istenir. Yapılan çalışmalarda standart doz ilaç kullanımı ile tümör kitlesi küçülmeyen veya tedavi sürecinde tekrarladığı gözlenen hastalarda, ilaç dozu 5-10 kat artırıldığında tümör kitlesinin küçüldüğü izlenmiş ve standart tedavilere yanıtsız hastalarda daha yüksek doz ilaç kullanımı tedavi seçenekleri arasına girmiştir. Ancak bu tedavilerin en önemli yan etkisi ilaç toksisitesidir, özellikle de hematolojik toksisite olup, dolayısıyla bu tedavi seçeneği beraberinde otolog veya allojeneik hematopoetik kök hücre desteğini de gerektirmektedir.

Ancak bu tür tedavilerin hangi hastalara ve hangi durumlarda verilebileceği konusu henüz kesin kriterlere sahip değildir. Lenfomalarda standart tedavilere yanıt vermeyen veya tedavi alırken tekrarlayan hastalarda yüksek doz ilaç tedavisi (YDT) ve takiben otolog hematopoietik kök hücre nakli (OHKH) hemen hemen standart bir tedavi yaklaşımı iken, multiple myelomada seçilmiş hastalarda tanı ve tedaviyi takiben YDT ve OHKH'nin daha doğru bir tedavi seçeneği olduğunu görmekteyiz. Buna karşın relaps riski yüksek agresif veya santral sinir sistemi tutulumu olasılığı olan çok agresif lenfomalarda ilk remisyon sonrası yüksek doz tedavi seçeneği sunulabilmektedir. Lösemilerde yüksek doz tedaviyi takiben hematopoietik

kök hücre desteği için genellikle üründeki lösemik hücre riskinden dolayı otolog hematopoetik kök hücre tercih edilmezken, lenfomalarda allojeneik hematopoetik kök hücre naklinin transplantasyon ilişkili mortalitesinin yüksekliğinden dolayı öncelikle otolog hematopoetik kök hücre desteği önerilmektedir.

Yüksek doz tedaviler kapsamında geniş ve farklı özellikleri olan yüksek doz tedaviyi takiben allojeneik hematopoetik kök hücre naklini ayrı bir başlık altında incelemek daha uygun olacağından, burada özellikle yüksek doz tedavi ve/veya takiben otolog hematopoietik kök hücre nakli ile ilgili hematolojik malign hastalıklarda son veriler ışığında tedaviyi nasıl yönlendireceğimiz tartışılacaktır.

Multiple Myeloma:

Son yıllarda thalidomid ve türevleri, bortezomib gibi ilaçların klinik kullanıma girmesiyle artık tartışılır olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda YDT'yi takiben OHKH'nin konvensiyonel tedavilere üstün olduğu gösterilmiştir. Ancak tam kür şansı oldukça zordur. Randomize kontrollü çalışmalardan Intergroup Francais du Myeloma 90 (IFM90) ve Medical Research Council (MRC) II'de tedaviyle hastalığın remisyona girmesi ve hastalıksız yaşam süresindeki artışla birlikte total yaşam süresinde de uzama izlenirken, bu konudaki diğer üç randomize çalışmada total yaşam süresinde uzama gözlenmemiştir. Bu çalışmalarda transplant ilişkili mortalite %1, transplanta alınamama oranı %25 olarak saptanmıştır. Total yaşam süresinde uzama izlenmeyen çalışmalardan US Intergroup Trial'da yaşam süresinin yanında tam cevap oranında da standart tedavi ile YDT arasında fark olmadığını, The Spanish Cooperative Group (PETHEMA)'da ise tam cevap oranları daha yüksek olmasına kar-

şın hastalıklı yaşam ve total yaşam sürelerinde değişiklik olmadığını görmekteyiz. Ardışık yapılan (tandem) transplantasyona ait çalışmalarda, bir kez yapılan transplantasyona oranla remisyon oranlarının daha yüksek ve hastalıklı yaşam sürelerinin daha uzun olduğu izlenirken, French Myeloma Group'un yaptığı çalışmada (IMF94) yaşam süresinin de daha uzun olduğu ve serum bazal β_2 mikroglobulin, LDH ve yaştan yaşam süresiyle ilişkili olduğu gösterildi.

LENFOMA

Yavaş seyirli (Low Grade, indolen)

Lenfomalar:

Genellikle ileri yaşlarda görülen, yavaş bir seyir izleyen bu hastalık grubunda hastalar semptomatik olmadığı sürece tedavi düşünülmemekte ve gerektiğinde hastalıklı yaşam süresini etkileyebilecek tedavi yaklaşımları planlanmaktadır. Ancak genç ve yüksek riskli hastalarda daha agresif tedavi yaklaşımı gerekmektedir. Fludarabin, rituximab gibi ilaçların kullanıma girmesiyle YDT ve takiben OHKH gündeme gelmeye başlamıştır. Hızlı seyir gösteren genç hastalarda YDT'yi takiben OHKH ile 5 yıllık hastalıklı yaşam süresinin %50 civarında olduğunu görmekteyiz. Gerek Fransız lenfoma çalışma grubu (GELA) gerekse Alman low-grade lenfoma çalışma grubu (GLSG) ve Groupe Ouest Est des Leucemies et Autres Maladies du Sang (GOLELAMS)'nın yaptığı çalışmalarda YDT ile hastalıklı yaşam süresinin daha uzun olduğu hatta GELA'nın çalışmasında total yaşam süresinin de uzadığı gösterilmiştir. Yine bu çalışmalarda transplant ilişkili mortalitenin %5'in altında olduğu, hatta hatta deneyimli merkezlerde bu oranın %1'in altına düşebileceği belirtilmektedir. Tedavi sonrası hastalığın tekrarladığı folliküler lenfomalı hastalarda YDT ve takiben OHKH ile %90'ın üzerinde tedavi yanıtı sağlanırken transplant ilişkili mortalitenin %5'in altında olduğu görülmekte, ancak bu hastalarda tam kür şansı oldukça zor olduğundan 5-10 yıl içinde hastalığın tekrarı izlenilmektedir. Tanı anından itibaren tedavi yanıtı izlenmeyen hastalarda OHKH sonuçları oldukça kötü olup bu tür hastalarda azaltılmış yoğunlukta kemoterapiyi takiben allojeneik kök hücre nakli graft versus lenfoma etkisi ile total ve hastalıklı yaşam süresinde uzamaya yol açmaktadır.

Agresif lenfoma:

En sık görülen tipinin diffüz büyük B hücreli lenfoma olduğu agresif lenfomalar öncelikle siklofosamid, adriamisin, vinkristin, prednisolon (CHOP) içeren kombinasyon kemoterapisi ile

tedavi edilmekte ve International Prognostic Index (IPI) değerlerine bağlı olarak uzun süreli remisyon ve tam kür şansı %30-50 arasında değişmektedir. Son yıllarda monoklonal bir antikor olan rituximab'ın bu kombinasyon tedavisine ilavesi ile kür oranlarının daha da arttığını görmekteyiz. Başlangıç tedavisine yanıt vermeyen veya tedavi sonrası tekrarlama gözlenen hastalarda YDT ve takiben OHKH önerilirken, ilk tanı anında IPI skoru yüksek olan hastalarda YDT ve OHKH'nin yeri henüz tartışmalıdır. Yapılan randomize çalışmaların çoğunda standart kemoterapiden belirgin bir farklılığı olmadığı gözlenirken, GELA çalışmasında IPI değeri yüksek genç hastalarda YDT ve OHKH ile yaşam süresinin daha uzun olduğu belirtilmektedir. Oysaki hastalığın tekrarladığı hastalarda yapılan randomize çalışmaların hepsinde 65 yaş altındaki hastalarda YDT ve OHKH'nin belirgin olarak üstün olduğunu görülmektedir. Ancak bu olumlu veriler YDT'nin bir parçası olan ve hastalıkta remisyon sağlamak için verilen kurtarma tedavilerine yanıtı olmayan hastalarda izlenmemekte ve bu hastalara azaltılmış yoğunlukta allojeneik kök hücre nakli önerilmektedir. Kurtarma tedavisine yanıt alınan, bir başka deyişle kemoterapiye hassas olan hastalarda OHKH sonuçları oldukça iyi olduğundan, son yapılan çalışmalarda kurtarma tedavisi sonrası pozitron-emission tomography (PET) ile hastalık saptanmayanların tedavi sonuçları, hastalık saptananlara göre belirgin olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir. Bu veriler doğrultusunda YDT ve OHKH öncesi PET önerilmektedir.

Kötü tedavi yanıtı ve kısa yaşam süresine sahip olan Mantle hücreli lenfomalarda YDT takiben HKH denenmiş ve sınırlı verilere rağmen yaşam süresine etkisi olduğu belirtilmekle birlikte multiple myelomaya benzer tarzda hastalığın bir süre sonra tekrarladığını görmekteyiz. Lenfoblastik ve Burkitt's lenfoma gibi yüksek grade'li lenfomalarda remisyonu takiben OHKH'nin yararlı olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur.

Hodgkin's Lenfoma:

İleri evre hastalarda dahi radyoterapiyle birlikte veya yalnızca kemoterapi ile tedavi cevapları oldukça iyi olduğundan, hodgkin's lenfomalı hastalarda YDT ve takiben OHKH non-hodgkin lenfomalı hastalara göre sınırlı sayıda hastada kullanılmaktadır. Yapılan bir faz III çalışmada tanı sonrası standart tedaviyi (ABVD vb.) izleyen yüksek doz tedavi ve takiben OHKH'nin tek başına standart tedaviye bir üstünlüğü olmadığı gözlenmiş olup, yüksek LDH, geniş mediastinal kitle,

birden fazla ektranodal tutulum, düşük hemoglobin değeri gibi yüksek risk faktörlerine sahip hastalarda dahi mevcut durumun değişmediği izlenmiştir. Buna karşılık standart tedavi sonrası tekrar izlenen hastalarda yapılan çalışmalarda ise remisyon süresinden bağımsız olarak YDT ve takiben OHKH'nin daha iyi sonuçlara sahip olduğunu görmekteyiz. Kurtarma tedavisi sonrası hastalığın PET ile değerlendirilmesi YDT ve OHKH'nin başarısı açısından son derece önemli olup, kurtarma tedavileri sonrası PET ile hastalık bulgusu saptanmayan hastalarda hastalıksız yaşam, PET ile hastalık saptananlardan belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Ancak randomize kontrollü çalışmalarda gösterildiği gibi hastanın total yaşam süresiyle ilişkilendirilememiştir. Birden çok tekrar gösteren hastalarda ise elimizde kesin bir veri bulunmamaktadır. Buna karşın kısa sürede tekrar izlenen, ileri evre hastalığı ve anemisi olan hastalarda ise YDT'yi takiben OHKH'nin başarı oranının düşük olduğunu görmekteyiz. Standart tedaviye yanıtızlık izlenen hastalarda kurtarma tedavisi ile remisyon izlenirse OHKH yapılabilir. Bu tedaviye yanıt izlenmezse kemoterapiye direnç söz konusu olduğundan YDT ve OHKH düşünülmemelidir. Dolayısıyla tedavi sonrası erken tekrar izlenen ve kurtarma tedavisine cevap vermeyen hastalarda allojeneik hematopoetik kök hücre naklini öncelikli tedavi seçeneği olarak düşünmeli, myeloablatif allojeneik transplantasyonun transplant ilişkili mortalitesinin yüksekliğinden ve tümörün kemoterapiye dirençli olduğu varsayılarak azaltılmış yoğunlukta (mini-allo) allojeneik transplantasyon denenmelidir. Ancak son yayınlanan faz II çalışmada tedaviye yanıtız veya tekrar gösteren Hodgkin's lenfomalı hastalarda iki kür dexametazon, yüksek doz sitozin arabinosid, cisplatin (DHAP) takiben remisyon sağlanırsa, siklofosfamid, metotraksat, vinkristin ve etoposid'den oluşan ikinci farklı bir tedavi rejiminin verilmesi ile OHKH yapıldığında hastalıksız ve total yaşam süresinin arttığı belirtilmektedir.

Akut Myeloid Lösemi:

Myeloid lösemilerde yüksek riskli hastalarda YDT'yi takiben allojeneik kök hücre nakli gerek hastalıksız yaşam, gerekse total yaşam süresinin uzamasını sağlamaktadır. Ancak bu yaklaşımın en önemli yan etkisi transplant ilişkili komplikasyonlar ve mortalitenin yüksek olmasıdır. Buna karşılık OHKH yapıldığında ise relaps oranının arttığını görmekteyiz. Dolayısıyla allojeneik kök hücre nakli bu tür hastalarda daha uygun bir yaklaşım ola-

caktır. Ancak uygun donör bulunmayan hastalarda hastalıksız yaşam süresini artırdığından dolayı OHKH düşünülmelidir. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) verilerinde ilk remisyon sonrası otolog ve allojeneik kök hücre naklinin hastalıksız yaşam süresini sadece kemoterapiye göre belirgin olarak uzattığını görmekteyiz. Benzer sonuçlar oranlar daha düşük olmakla birlikte ikinci remisyon esnasında da izlenmektedir.

Akut Lenfoblastik Lösemi:

Bu hastalık günümüzde özellikle çocukluk yaş grubunda kemoterapi ile yüksek sağ kalım oranlarına sahiptir. Ancak erişkin ve yüksek riskli hastalarda allojeneik kök hücre nakli hayat kurtarıcı olurken, donör bulunamayan hastalarda yapılan otolog kök hücre naklinin sonuçları umut verici olmamıştır. Buna karşılık idame tedavisinin çeşitli nedenlerden dolayı sağlanamadığı hastalarda ilk remisyondan sonra OHKH'nin etkin olduğu görülmektedir.

Kronik Lenfositik Lösemi:

Hastalık genellikle yaşlı popülasyonda izlendiğinden dolayı bu yaş grubu hastalarda YDT uygun bir tedavi yaklaşımı olamamakta, buna karşılık uygun genç hastalarda YDT sonrası otolog ve/veya allojeneik kök hücre nakli tedavi seçenekleri arasında düşünülmelidir. Bu tedavi yaklaşımları hastalığın remisyona girmesinde etkili olurken, hastalıksız yaşam süresine etkileri konusundaki veriler değişkenlik göstermektedir. Hastalıkta tam kür ancak uygun vakalarda transplant ilişkili mortalite yüksek olmasına karşın, allojenik kök hücre naklinde izlenebilmektedir.

Kronik Myelositer Lösemi:

Günümüzde tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanılmaya başlaması ile gerek allojeneik gerekse kısmen uygulanan otolog kök hücre nakli gittikçe azalmaya başlamıştır. Bu tedavilere dirençli hastalarda allojeneik kök hücre nakli halen küratif özelliğe sahip ilk tedavi seçeneği olup, seçilmiş vakalarda bcr-abl kaybolduğunda toplanan otolog kök hücre ilerideki refrakterlik durumlarında alternatif tedavi olarak kullanılabilir.

Solid Tümörler:

Başlıca meme kanseri, over kanseri, germ hücreli tümör, akciğer kanseri, beyin tümörü olmak üzere birçok solid tümörde YDT ve takiben OHKH denenmiş olup, literatürde Faz III çalışmalarının yapıldığını görmekteyiz. Ancak genel olarak

baktığımızda bu tedavi yaklaşımının tümörün kemosensitivitesine bağlı olarak total yaşam süresine etkilerinin belirgin olmadığını görmekteyiz. Genellikle hastalıklı yaşam süresine etkili olabilmektedirler. Ancak yüksek riskli meme kanserli vakalarda yapılan çalışmalarda total yaşam süresinin de uzadığı bildirilmektedir. Kısaca belirtmek gerekirse solid tümörlü hastalarda seçilmiş vakalar dışında YDT ve takiben OHKH klinik çalışmalar kapsamında uygulanması gereken tedavi yöntemleri arasında yer almaktadır.

KAYNAKLAR

- Schriber JR, Forman SJ. Autologous transplantation for hematologic malignancies and solid tumors. *Hematology Basic Principle and Practice*. Fourth Edition. 2005. p: 1727-1738.
- The EBMT Handbook. Haemopoietic Stem Cell Transplantation. 2004.
- Attal M, Harousseau JL, Facon T, Guilhot F, Doyen C, Fuzibet JG, et al. InterGroupe Francophone du Myelome. Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 25;349:2495-502.
- Child JA, Morgan GJ, Davies FE, Owen RG, Bell SE, Hawkins K, et al. Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2003; 8;348:1875-83.
- Fernand JP, Katsahian S, Divine M, Leblond V, Dreyfus F, Macro M, et al. Group Myelome-Autogreffe. High-dose therapy and autologous blood stem-cell transplantation compared with conventional treatment in myeloma patients aged 55 to 65 years: long-term results of a randomized control trial from the Group Myelome-Autogreffe. *J Clin Oncol*. 2005; 20;23:9227-33.
- Barlogie B, Kyle RA, Anderson KC, Greipp PR, Lazarus HM, Hurd DD, et al. Standard chemotherapy compared with high-dose chemoradiotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup Trial S9321. *J Clin Oncol*. 2006; 20;24:929-36.
- Blade J, Rosinol L, Sureda A, Ribera JM, Diaz-Mediavilla J, Garcia-Larana J, et al. Programa para el Estudio de la Terapeutica en Hemopatía Maligna (PETHEMA). High-dose therapy intensification compared with continued standard chemotherapy in multiple myeloma patients responding to the initial chemotherapy: long-term results from a prospective randomized trial from the Spanish cooperative group PETHEMA. *Blood*. 2005; 1;106:3755-9.
- Cavo M, Tosi P, Zamagni E, Cellini C, Tacchetti P, Patriarca F, et al. Prospective, randomized study of single compared with double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma: Bologna 96 clinical study. *J Clin Oncol*. 2007; 10;25:2434-41.
- Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A. Hematological malignancies: myeloma. *Ann Oncol*. 2006; 17 Suppl 10:x137-43.
- Martelli M, Gherlinzoni F, De Renzo A, Zinzani PL, De Vivo A, Cantonetti M, et al. Early autologous stem-cell transplantation versus conventional chemotherapy as front-line therapy in high-risk, aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an Italian multicenter randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003; 1;21:1255-62.
- Kluin-Nelemans HC, Zagonel V, Anastasopoulou A, Bron D, Roozendaal KJ, Noordijk EM, et al. Standard chemotherapy with or without high-dose chemotherapy for aggressive non-Hodgkin's lymphoma: randomized phase III EORTC study. *J Natl Cancer Inst*. 2001; 3;93:22-30.
- Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M, et al. German Low-Grade Lymphoma Study Group. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood*. 2004; 1;104:2667-74.
- Deconinck E, Foussard C, Milpied N, Bertrand P, Michenet P, Cornillet-LeFebvre P, et al. High-dose therapy followed by autologous purged stem-cell transplantation and doxorubicin-based chemotherapy in patients with advanced follicular lymphoma: a randomized multicenter study by GOELAMS. *Blood*. 2005; 15;105:3817-23.
- Hamlin PA, Zelenetz AD, Kewalramani T, Qin J, Satagopan JM, Verbel D, 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; 15;102:1989-96.
- Blay J, Gomez F, Sebban C, Bachelot T, Biron P, Guglielmi C, et al. The International Prognostic Index correlates to survival in patients with aggressive lymphoma in relapse: analysis of the PARMA trial. *Parma Group*. *Blood*. 1998; 15;92:3562-8.
- 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; 7;333:1540-5.
- Seyfarth B, Josting A, Dreyling M, Schmitz N. Relapse in common lymphoma subtypes: salvage treatment options for follicular lymphoma, diffuse large cell lymphoma and Hodgkin disease. *Br J Haematol*. 2006; 133:3-18.
- Tarella C, Gianni AM. Bone marrow transplantation for lymphoma CR1. *Curr Opin Oncol*. 2005; 17:99-105.
- Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C, et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006; 15;108:2540-4.

20. Moskowitz CH. Pretreatment prognostic factors and outcome in patients with relapsed or primary-refractory diffuse large B-cell lymphoma treated with second-line chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Ann Oncol.* 2006, 17 Suppl 4:iv37-9.
21. Zinzani PL. Salvage chemotherapy in follicular non-Hodgkin's lymphoma: focus on tolerability. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2006, 7:115-24.
22. Tarella C, Cuttica A, Vitolo U, Liberati M, Di Nicola M, Cortelazzo S, et al. High-dose sequential chemotherapy and peripheral blood progenitor cell autografting in patients with refractory and/or recurrent Hodgkin lymphoma: a multicenter study of the intergruppo Italiano Linfomi showing prolonged disease free survival in patients treated at first recurrence. *Cancer.* 2003, 1;97:2748-59.
23. Byrne BJ, Gockerman JP. Salvage therapy in Hodgkin's lymphoma. *Oncologist.* 2007, 12:156-67.
24. Murphy F, Sirohi B, Cunningham D. Stem cell transplantation in Hodgkin lymphoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2007, 7:297-306.
25. Özcan M. Lenfomalarda Kök hücre Transplantasyonu. *Türk Hematoloji Derneği, Klinisyen-Patolog Ortak Lenfoma Kursu.* 2004.
26. Ribera JM, Ortega JJ, Oriol A, Bastida P, Calvo C, Perez-Hurtado JM, et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic, or autologous stem-cell transplantation as postremission treatment for children with very high risk acute lymphoblastic leukemia: PETHEMA ALL-93 Trial. *J Clin Oncol.* 2007, 1;25:16-24.
27. Dhedin N, Dombret H, Thomas X, Lheritier V, Boiron JM, Rigal-Huguet F, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. *Leukemia.* 2006, 20:336-44.
28. Breems DA, Boogaerts MA, Dekker AW, Van Putten WL, Sonneveld P, Huijgens PC, et al. Autologous bone marrow transplantation as consolidation therapy in the treatment of adult patients under 60 years with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective randomized Dutch-Belgian Haemato-Oncology Co-operative Group (HOVON) and Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) trial. *Br J Haematol.* 2005, 128:59-65.
29. Peppercorn J, Herndon J 2nd, Kornblith AB, Peters W, Ahles T, Vredenburg J, et al. Quality of life among patients with Stage II and III breast carcinoma randomized to receive high-dose chemotherapy with autologous bone marrow support or intermediate-dose chemotherapy: results from Cancer and Leukemia Group B 9066. *Cancer.* 2005, 15;104:1580-9.