

Original

# Efectos adversos relacionados a infusión endovenosa de ciclofosfamida en pacientes de un hospital de referencia

María Elvira Miskinich Lugo<sup>1</sup>, César Damián Riveros Duré<sup>1</sup>, Auda Alice Quintana Rotela<sup>1</sup>, Elvis Javier Ibáñez Franco<sup>1</sup>, José David Cabañas Cristaldo<sup>1</sup>, Mónica Martínez Ruiz Díaz<sup>1</sup>, Delcy Verónica Britez<sup>1</sup>, Kathia Gisselle Medina Méreles<sup>1</sup>, Dora Elizabeth Montiel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Nacional de Itapúa. Facultad de Medicina. Postgrado en Medicina Interna. Encarnación, Paraguay

<sup>2</sup>Hospital Nacional de Itauguá, Departamento de Medicina Interna. Itauguá, Paraguay

## RESUMEN

### Fecha de envío

24/02/22

### Fecha de aprobación

15/05/22

### Palabras claves

Ciclofosfamida, efectos adversos, efectos colaterales, enfermedades autoinmunes

### Autor para correspondencia

Correo electrónico:  
marielvi2280@gmail.com  
(M. E. Miskinich Lugo)

**Introducción:** La ciclofosfamida es un fármaco de la familia de agentes alquilantes utilizada como antineoplásico e inmunodepresor. Es un fármaco muy tóxico y tiene muchos efectos adversos por lo que, dentro de las enfermedades autoinmunes, se reserva a aquellos con afectación severa para inducir la remisión de la enfermedad.

**Objetivos:** Determinar los efectos adversos relacionados a la infusión endovenosa de ciclofosfamida en pacientes del Hospital Nacional, Itauguá, periodo 2020-2021.

**Métodos:** Se realizó estudio prospectivo, observacional, descriptivo. Los datos se obtuvieron de una encuesta realizada a los pacientes al momento del reclutamiento y se extrapolaron a una planilla Excel y analizados mediante el programa estadístico EPI INFO 7.

**Resultados:** La muestra estuvo compuesta de 70 pacientes, con edad media de 38±15 años, 44 (63%) fueron mujeres, 51 (73%) recibió como tratamiento inmunosupresor en enfermedades autoinmunes y 19 (27%) como tratamiento antineoplásico. Las comorbilidades detectadas fueron hipertensión arterial en 37 pacientes (47%), diabetes mellitus en 1 paciente (1%) y asma bronquial en 2 pacientes (3%). Presentaron efectos adversos 51 pacientes (73%), se identificaron 82 eventos adversos, los cuales fueron hiponatremia en 25 (36%), taquicardia en 19 (27%), náuseas en 18 (26%), leucopenia en 15 (20%), y prolongación del QTc en 5 (7%).

**Conclusión:** Predominó el sexo femenino con edad media de 38 años. El efecto adverso más frecuente fue hiponatremia, siendo severa en 3 pacientes. Los demás efectos adversos fueron la taquicardia, leucopenia, prolongación del QTc y náuseas.

## Adverse effects related to intravenous infusion of cyclophosphamide in patients in a referral hospital

## ABSTRACT

### Keywords

Cyclophosphamide, adverse effects, side effects, autoimmune diseases

**Introduction:** Cyclophosphamide (CYC) is an alkylating agent used as an antineoplastic and immunosuppressant. In view of its toxicity and adverse safety profile, amid autoimmune diseases, it is reserved for remission induction in those with high disease activity or end organ damage.

**Objectives:** To determine the adverse effects related to the intravenous infusion of CYC in

patients of the Hospital Nacional de Itauguá between the years 2020 and 2021.

**Methods:** A prospective, observational, descriptive study was carried out. Data was obtained from a survey filled by patients at the time of recruitment. Later, it was extrapolated to an Excel spreadsheet and analyzed using the statistical program EPI INFO 7.

**Results:** The sample consisted of 70 patients, with a mean age of  $38 \pm 15$  years, 44 (63%) were women. 51 (73%) received CYC as immunosuppressive treatment in autoimmune diseases and 19 (27%) as antineoplastic treatment. The comorbidities detected were arterial hypertension in 37 patients (47%), diabetes mellitus in 1 patient (1%) and asthma in 2 patients (3%). 51 patients (73%) presented adverse effects. 82 adverse events were identified: hyponatremia in 25 (36%) patients, tachycardia in 19 (27%), nausea in 18 (26%), leukopenia in 15 (20%), and QTc prolongation in 5 (7%).

**Conclusion:** Patients were predominantly women, with a mean age of 38 years. The most frequent adverse effect was hyponatremia, which was severe in 3 patients. Other adverse effects identified were tachycardia, leukopenia, QTc prolongation and nausea.

**Corresponding author**

Email:  
marieivi2280@gmail.com  
(M. E. Miskinich Lugo)

## INTRODUCCIÓN

La ciclofosfamida se utiliza como inmunosupresor desde hace más de 50 años, ampliando sus indicaciones, variando la vía de administración y la dosis utilizada, logrando llegar a dosis más adecuadas, logrando de esta manera prevenir muchos de sus efectos tóxicos<sup>1</sup>. La terapia con ciclofosfamida ha modificado la respuesta del compromiso de órganos blanco en enfermedades autoinmunes<sup>2</sup>.

La ciclofosfamida es un agente alquilante, análogo de la mostaza nitrogenada, presentándose como fármaco inactivo, cuyo efecto está mediado por sus metabolitos activos como la mostaza fosforamida y la aldosfosfamida<sup>3</sup>.

Por sus propiedades inmunosupresoras ha sido ampliamente utilizado en enfermedades no neoplásicas que amenazan órganos vitales como el lupus eritematoso sistémico, vasculitis sistémicas<sup>4</sup>. Además en neoplasias como linfomas Hodgkin y no Hodgkin, leucemia linfóide crónica, leucemia linfóide aguda, cáncer de mama y mieloma, por su espectro antitumoral<sup>5</sup>. Su actividad citotóxica se explica por la gran afinidad que muestra por el ADN y las proteínas, a los que se le suma sus radicales altamente reactivos, formando puentes intercatenarios e intracatenarios en la doble hélice del ADN (alquilación), evitando así la replicación del ADN y la transcripción del ARN, altera los mecanismos fundamentales del crecimiento celular<sup>1</sup>. La citotoxicidad es mediada por la alquilación del ADN<sup>6</sup>.

Entre sus efectos adversos se han descrito infecciones, mielosupresión, cistitis hemorrágica, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad digestiva, hepática, pulmonar, cardíaca, neurológica, esterilidad y síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética<sup>7</sup>.

Otro efecto adverso importante a mencionar de la ciclofosfamida es la toxicidad ovárica en las mujeres en edad fértil. La falta ovárica reportada en los estudios varía entre 11 a 59%<sup>2</sup>.

La ciclofosfamida es capaz de inducir cardiotoxicidad aguda que puede manifestarse desde alteraciones electrocardiográficas sutiles hasta miocardiopatía incluso fatal. Su efecto es dosis-dependiente y es más frecuente a dosis mayores a 200 mg/kg. Sus efectos fatales se han reportado hasta en 11% de los casos. Las manifestaciones pueden aparecer dentro de las primeras semanas<sup>8</sup>. En comparación la ciclofosfamida vía oral es más tóxica que la terapia en bolos endovenosos por lo que se prefiere esta última<sup>2</sup>.

El uso de ciclofosfamida parenteral es muy frecuente en nuestro centro, ya sea para enfermedades inmunológicas como neoplásicas, por lo que nos propusimos determinar los efectos adversos asociados a su uso.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** diseño de tipo observacional, descriptivo, prospectivo.

**Metodología:** la recolección de datos se realizó mediante una encuesta durante el reclutamiento de los pacientes. Se tomó muestra de sangre y electrocardiograma antes de la infusión y lo mismo se repitió una hora después. También se realizó control de hemograma al decimoquinto día de la infusión. Los efectos adversos clínicos fueron evaluados durante la infusión de ciclofosfamida y hasta una hora después de la infusión.

Los efectos sobre el sodio y el QTc fueron evaluados una hora posterior a la culminación de la infusión, y los efectos sobre los glóbulos blancos fueron evaluados al decimoquinto día de la infusión.

**Población de estudio:** varones y mujeres mayores de 18 años en tratamiento con infusión de ciclofosfamida en el Hospital Nacional de Itauguá, periodo 2020-2021.

**Criterios de inclusión:** Pacientes que se encuentran recibiendo ciclos de infusión endovenosa de ciclofosfamida.

**Criterios de exclusión:** Paciente que se esté encontrando con ciclofosfamida por otras vías, falta de consentimiento informado.

**Muestreo:** Muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

**Reclutamiento:** Los pacientes fueron reclutados al ingreso a Hospital día y Servicio de Clínica Médica. La infusión de ciclofosfamida se realizó según el protocolo del servicio que incluye: la administración endovenosa de metoclopramida 10 mg y clorfenamina 10 mg, 1 hora antes de la infusión de la ciclofosfamida, como premedicación. Además de la administración de suero fisiológico como expansión antes y después de la infusión. La dosis utilizada varía entre 500 y 1000 mg de acuerdo a la enfermedad en cuestión, que se diluye en 250-500 ml de suero fisiológico para una velocidad de 2 horas. Se realiza control de hemograma 15 días después de la infusión.

**Tamaño de la muestra:** Para un universo de 1200 pacientes que reciben infusión de ciclofosfamida en Hospital Nacional durante el periodo de estudio, frecuencia esperada de efectos colaterales de ciclofosfamida igual a 10%, precisión 5%, IC 95%, el tamaño mínimo a incluir fue 124 pacientes, sin embargo, durante el periodo de estudio se reclutaron a 70 pacientes.

#### **Variables:**

- Variables independientes: Demográficas (edad, sexo), clínicas (patología por la cual recibe ciclofosfamida, comorbilidades), tratamiento concomitante (AINES, corticoides) y dosis utilizada de ciclofosfamida.
- Variable dependiente: presencia de efectos adversos (hiponatremia, leucopenia, náuseas, vómitos, taquicardia y alteración del QTc en el electrocardiograma).

**Consideraciones éticas:** se respetaron los principios de declaración de Helsinki. No hubo discriminación

hacia los pacientes. No se sacó provecho de sujetos vulnerables. Se respetó la privacidad y no se divulgaron datos personales. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la UNI.

## **RESULTADOS**

La muestra estuvo compuesta de 70 pacientes que recibieron tratamiento con ciclofosfamida IV, la edad media de la muestra fue de  $38 \pm 15$  años, 44 (63%) fueron mujeres, las comorbilidades presentes fueron la hipertensión arterial en 37 pacientes (47%), diabetes en 1 paciente (1%) y asma bronquial en 2 pacientes (3%).

De los 70 pacientes, 51 (73%) con enfermedades autoinmunes: lupus eritematoso sistémico en 38 pacientes (75%), artritis reumatoide en 2 (3%), anemia hemolítica en 2 (3%), vasculitis en 5 (7%) y mononeuritis en 1 (1%). El otro grupo que recibió ciclofosfamida fueron pacientes con neoplasia, en total 19 (27%): 13 (68%) por cáncer de mama, 4 (21%) por mieloma y 2 (10%) por linfoma.

Recibían tratamiento concomitante con corticoides 51 (73%) de los pacientes y 19 (27%) recibían AINES. De los 70 pacientes, 51 (73%) presentaron efectos adversos a la infusión de ciclofosfamida: se identificaron 82 eventos adversos. En la tabla 1 se detallan los efectos adversos clínicos y electrocardiográficos.

En lo que respecta a los efectos adversos laboratoriales, de los 51 pacientes que presentaron efectos adversos, 25 presentaron hiponatremia. El descenso del sodio fue de  $9 \pm 5$  meq/L en promedio, en el grupo en que el descenso fue leve la media fue de 7 meq/L, en el grupo de descenso moderado fue de 10 meq/L y los que presentaron hiponatremia severa el descenso del sodio promedio fue de 15 meq/L. Por otro lado, de 52 pacientes que recibieron dosis menor o igual a 500 mg, 9 presentaron leucopenia, y de 18 pacientes que recibieron dosis superiores a 1000 mg se evidenció leucopenia en 6 de los mismos. Los resultados de laboratorio se detallan en la tabla 2.

**Tabla 1** Frecuencia de efectos adversos clínicos asociados al uso de ciclofosfamida (n 70).

Efectos adversos	n (%)
Taquicardia	19 (27)
Náuseas	18 (26)
Prolongación del QTc	5 (7)

**Tabla 2** Frecuencia de efectos adversos clínicos asociados al uso de ciclofosfamida (n 70).

Efectos adversos	n (%)
<b>Hiponatremia</b>	25 (36)
- Leve	17 (24)
- Moderada	5 (7)
- Severa	3 (5)
<b>Leucopenia</b>	15 (20)

## DISCUSIÓN

El estudio estuvo compuesto de 70 pacientes, se encontró que 51 (73%) presento algún tipo de reacción adversa, algunos con más de un evento adverso, en total se identificaron 82 eventos de reacción adversa y el más frecuente fue la hiponatremia (36%), seguida de la leucopenia (20%), datos similares a un estudio multicéntrico realizado en Buenos Aires en el que reportaron 105 eventos, los más frecuentes fueron infecciosos en un 45%, seguida de náuseas y vómitos (16%), y leucopenia (14%)<sup>9</sup>. Sin embargo, fue opuesto a lo hallado en el estudio realizado en Cuba por Neity Mendo y colaboradores donde sobresalió la leucopenia, seguido de taquicardia y náuseas<sup>10</sup>.

En nuestro estudio encontramos como efecto adverso las náuseas, sin embargo, ningún caso de vómito, esto varía con el estudio realizado por Escobar Torres en Cartagena donde los síntomas gastrointestinales se presentaron en un 74.16%<sup>5</sup>, diferencia que podría explicarse por los cuidados en la pre medicación con antieméticos que se realiza en nuestro servicio previo a la administración de la ciclofosfamida.

Se encontró como evento cardiovascular la taquicardia y la prolongación del QTc, sin embargo, estos no tuvieron repercusión clínica. Este hallazgo varía con el resultado de otros investigadores, quienes demostraron otros efectos adversos malignos como disfunción sistólica, edema agudo de pulmón, arritmias y pericarditis, asociados a dosis más altas de ciclofosfamida<sup>11,12</sup>. La diferencia de hallazgos puede deberse a la diferencia de dosis que se utilizó en nuestro estudio.

Se encontró como efecto adverso más frecuente a la hiponatremia, con un descenso significativo de la concentración del sodio plasmático, hallazgo que manifiesta que la ciclofosfamida induce hiponatremia y en algunos casos puede llegar a ser severas. Este efecto adverso se informó en un estudio realizado en Buenos Aires por Bonella, en 69 pacientes la incidencia de hiponatremia posterior al fármaco fue del 52%, 5,8% con niveles severos y un 8,7% fue sintomática (convulsiones), y la media de descenso de sodio fue de 6.7 meq/L<sup>13</sup>. En otra investigación se reportó un caso de hiponatremia sintomática severa que se desarrolló en

una paciente con cáncer de mama<sup>14</sup>, no obstante Chen en 2020<sup>15</sup>, encontró una frecuencia de 24,26% de hiponatremia, la mayoría fue leve y ningún paciente con hiponatremia severa.

La prevalencia de hiponatremia fue alta, esto obliga a intensificar el monitoreo del sodio, así como conductas activas urgentes a fin de evitar llegar a niveles de riesgo potencialmente mortales, y además evitar el uso de soluciones hipotónicas en el protocolo de preparación. Se recomienda conductas activas de control y corrección del sodio y por otro lado a realizar estudios más amplios y dirigidos a identificar los factores asociados al descenso del sodio en estos pacientes, ya que actualmente dosis bajas de ciclofosfamida se utilizan con mayor frecuencia de forma ambulatoria y un mayor conocimiento de esta complicación potencialmente mortal es necesario para así poder reducir riesgo de que se produzca.

La leucopenia se detectó en un porcentaje similar a lo hallado por Neity y colaboradores<sup>10</sup>. El uso de ciclofosfamida puede producir otras citopenias por supresión medular ya que se describe su efecto mielotóxico<sup>16</sup>. Tashkin et al, informó en un estudio que incluyó a 158 pacientes tratados con ciclofosfamida, que la leucopenia a los 12 meses fue 10 veces más probable en el grupo de ciclofosfamida que en el grupo de placebo. La neutropenia fue ocho veces más probable a los 12 meses en el grupo de ciclofosfamida que en el grupo de placebo. Los autores del ensayo no informaron de más casos de leucopenia y neutropenia a los 24 meses<sup>17</sup>.

Considerando la frecuencia de este efecto adverso se sugiere realizar un control de hemograma de controlen las siguientes consultas de los pacientes que recibieron ciclofosfamida, educar a los pacientes a practicar medidas higienicodietéticas a fin de evitar adquirir infecciones durante el periodo de neutropenia y a reconocer síntomas de alarma.

En nuestro estudio no hemos observado cistitis hemorrágica. Se han propuesto varias estrategias clínicas para evitar esta complicación, incluyendo el aumento de la hidratación del paciente y la administración de mesna y furosemida<sup>18,19</sup>. En nuestro estudio hemos utilizado la hidratación como estrategia preventiva de esta complicación. En aquellos casos en los que el paciente padece una grave afectación renal grave, es preferible administrar mesna en lugar de hidratación, debido a la restricción hídrica del paciente<sup>19</sup>.

Como debilidades mencionamos que fue un estudio descriptivo y monocéntrico por lo que no puede ge-

neralizar los hallazgos. Otro punto negativo a mencionar es que no se utilizó MESNA como citoprotector en los pacientes con infusión de ciclofosfamida. No se estudiaron los efectos adversos a largo plazo como la presencia de infecciones o la toxicidad ovárica. Como fortaleza mencionamos: se realizó premedicación con hidratación parenteral y antieméticos (metoclopramida 10 mg una hora antes de la infusión) a todos los pacientes por lo que probablemente no se registró ningún paciente con vómitos ni cistitis hemorrágica. Otra fortaleza es el hallazgo de considerables eventos de hiponatremia, que fortalece la necesidad de conductas activas de control y de realizar estudios analíticos, pues este trabajo es el primero de su tipo realizado en nuestro medio, resaltando que todos los estudios similares al nuestro son internacionales.

## CONCLUSIONES

La muestra estuvo compuesta de 70 pacientes, predominó el sexo femenino en un 63%, la edad media fue de 38 años, las comorbilidades detectadas fueron la hipertensión arterial, diabetes y asma bronquial. Las patologías más frecuentes por las cuales se indicó ciclofosfamida fueron las enfermedades autoinmunes. El efecto adverso más frecuente fue la hiponatremia, que fue grave en 3 pacientes. Los otros efectos adversos encontrados fueron la taquicardia, leucopenia, prolongación del QTc y náuseas. Ningún paciente presentó complicaciones por hiponatremia, y las severas fueron corregidas.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

EJIF, MEML, KGMM y DVB han participado de concepción y diseño de estudio, análisis de datos, revisión crítica del contenido intelectual importante y aprobación de la versión a ser publicada. JDCC, MMRD, CDRD, AAQR y DEM, han participado de: obtención de datos, escritura del artículo, revisión crítica del contenido intelectual importante y aprobación de la versión a ser publicada.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baltar JM, Marín R, Ortega F. Ciclofosfamida en glomerulonefritis primarias y secundarias. *Nefroplus*. 2010;3(1):9-15.
2. Velasquez-Mendez MP, Ramirez-Ruiz FA, Vazquez-Duque GM, Ramirez-Gomez LA. Prevalencia de falla ovárica y factores de riesgo

en pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico tratadas con ciclofosfamida intravenosa. *Rev Colomb Reumatol*. 2006;13(3): 189-97.

3. Batista S, Grass A, Avilés E, Torres-Pérez L, Fernández-Portelles A. Ciclofosfamida en el tratamiento de la esclerosis sistémica Cyclophosphamide in the Systemic Sclerosis Treatment. *Correo Cient Med*. 2015;19(4):706-17.
4. Espinosa G, Simeón CP, Plasín MÁ, Xaubet A, Muñoz X, Fonollosa V, et al. Eficacia de la ciclofosfamida endovenosa en el tratamiento de la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica. *Arch Bronconeumol*. 2011 May 1;47(5):239-45.
5. Escobar-Torres CA. Identificación de los efectos Tóxicos producidos por los Fármacos Antineoplásicos utilizados en el Centro Radiooncológico del Caribe en la Ciudad de Cartagena, durante el 2010. *Univ Nac Colomb Fac Med Dep Toxicol*. 2011;
6. Acosta L, Nuñez V, Vasquez J, Pino J SB. Dosis única de ciclofosfamida disminuye la calidad espermática y el epitelio germinal masculino en ratones Unique cyclophosphamide doses in male mice decrease the spermatid quality and germinal epithelium. 2012;19(2):193-8.
7. Martínez-Gabarrón M, Enriquez R, Sirvent AE, García-Sepulcre M, Millán I AF. Hepatotoxicidad tras tratamiento con ciclofosfamida en un paciente con vasculitis MPO-ANCA. *Nefrología*. 2011;31(4): 496-8.
8. Navarro-Ulloa OD, Barranco-Camargo LA, Jurado-López SP Z-CC y G-P LE. Muerte súbita debida a cardiotoxicidad aguda inducida por antirretrovirales. *Rev Colomb Cardiol*. 2018;25(1):1-7.
9. Bellomio V, Berman A, Spindler A, Lucero E PA et al. Ciclofosfamida (CIC) en lupus eritematoso sistémico (LES): dosis acumulada y eventos adversos. Estudio multicéntrico. *Rev Argent Reumatol*. 2010;2(21):46-53.
10. Mendo-Alcolea N, Cala-Calviño L, Miranda-Leyva T, Alvarez-Escalante L T-DN. Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con cáncer atendidos en el hospital Oncológico Docente Conrado Benitez. *Medisan*. 2017;21(11):3145-51.
11. Veronese P, Hachul-Tessariol D, Scanavacca-Ibrahim M, Tan-Chen H, Sacilotto L VC et al. Effects of anthracycline, cyclophosphamide and taxane chemotherapy on QTC measurements in patients with breast cancer. *PLoS One*. 2018;13(5):1-10.
12. Dulery R, Razan M, Labopin M, Sestili S, Malard F et al. Early Cardiac Toxicity Associated With Post-Transplant Cyclophosphamide in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *JACC Cardio-oncology*. 2021;3(2):250-9.
13. Bonella M. B, Warley F, Gutierrez G P, Elizondo M. C, Angriman F OV y FLB. Hiponatremia inducida por ciclofosfamida en altas dosis: estudio de cohorte retrospectiva. *Rev Fac Cienc Med*. 2017;74(2):201-6.
14. Elazzazy S, Mohamed EA GA. Cyclophosphamide-induced symptomatic hyponatremia, a rare but severe side effect: a case report. *Onco Targets Ther*. 2014;2(7):1641-5.
15. Chen J, Yuebo J, Chun L, Zhanguo L. Symptomatic hyponatremia induced by low-dose cyclophosphamide in patient with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(48):22498.
16. Servioli L, Facal J, Consani S, Maciel G, Fernández A. Citopenias hematológicas en enfermedades autoinmunes sistémicas [Internet]. [cited 2022 Mar 25].
17. Tashkin DP, Clements P, Roth M, Furst D, Strange C, Silver R, et al. Oral cyclophosphamide (CYC) vs placebo for treatment of scleroderma related interstitial lung disease (SSc ILD) main findings from the scleroderma lung study [Abstract]. *American Thoracic Society International Conference*; 2006 May 19-21; San Diego. 2006:A242
18. Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ, Winer EP. Update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, Chemotherapy, and Radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2002;20:2895-903.
19. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 1991;9:2016-20