

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови с использованием режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью у пациентов с миелодиспластическим синдромом

Ю.В. Рудницкая^{1,2}, Е.В. Морозова^{1,2}, Н.Н. Мамаев^{1,2}, Е.В. Бабенко¹,
А.Л. Алянский^{1,2}, Ю.Р. Залялов¹, Е.В. Семенова^{1,2},
Л.С. Зубаровская^{1,2}, Б.В. Афанасьев^{1,2}

РЕФЕРАТ

Allogeneic allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome

Y.V. Rudnitskaya^{1,2}, E.V. Morozova^{1,2}, N.N. Mamaev^{1,2},
E.V. Babenko¹, A.L. Alyansky^{1,2}, Y.R. Zalyalov¹,
E.V. Semenova^{1,2}, L.S. Zubarovskaya^{1,2}, B.V. Afanasyev^{1,2}

SUMMARY

Effectiveness of RIC allo-HSCT from related or unrelated donor in patients with high risk MDS in different age groups is discussed. Allo-HSCT is the only curative treatment for patients with MDS. Nevertheless, allo-HSCT in MDS patients is associated with high mortality rate related to transplant procedure. Long-term survival after allo-HSCT in MDS may also depend on the toxicity of conditioning regimens. Myeloablative conditioning regimens (MAC) and the reduced intensity conditioning (RIC) are used for allo-HSCT in MDS patients. RIC is less toxic but may increase the frequency of relapses after allo-HSCT. In our study 5-years overall survival (OS) was 67% after unrelated allo-HSCT and was comparable with 5-years OS after related allo-HSCT. 5-years EFS was 67% after unrelated allo-HSCT and 34% after related allo-HSCT. RFS was 50%. Age > 40 y is a negative factor that increases TRM and reduces OS.

Keywords: allogeneic hematopoietic stem cell, myelodysplastic syndrome, reduced-intensity conditioning regimen.

¹ Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantation, St. Petersburg

² Transfusion and Transplantation, I.P. Pavlov State Medical University, St. Petersburg

Контакты: rudnitskaya@mail.ru

Принято в печать: 6 октября 2011 г.

Цель исследования — оценить эффективность использования режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью (РКСИ) у пациентов с миелодиспластическим синдромом (МДС) высокого риска в различных возрастных группах после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) от родственного или неродственного донора. Единственным радикальным методом лечения МДС служит аллоТГСК. В качестве режимов кондиционирования используются миелоаблативные режимы кондиционирования и РКСИ. РКСИ, обладая меньшей токсичностью, может увеличивать частоту рецидивов основного заболевания. Общая 5-летняя выживаемость (ОВ) пациентов в нашем исследовании составила 67%, при этом не было получено статистически значимого различия в ОВ в зависимости от типа донора. 5-летняя бессобытийная выживаемость после неродственной аллоТГСК была выше, чем при родственной, и составила 67 и 34% соответственно. Безрецидивная выживаемость составляет 50%. Возраст старше 40 лет — значимый отрицательный фактор, увеличивающий смертность, связанную с трансплантацией, и снижающий ОВ пациентов.

Ключевые слова:

аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, миелодиспластический синдром, режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью.

ВВЕДЕНИЕ

Миелодиспластический синдром (МДС) — клональное заболевание, которое возникает на уровне кроветворной стволовой клетки, характеризуется признаками дисплазии клеток костного мозга, неэффективным кроветворением, повышенным риском трансформации в острый лейкоз. В основном МДС встречается в старшей возрастной группе, около 80% случаев МДС приходятся на лиц старше 60 лет.

С развитием молекулярной биологии, иммунологии, цитогенетики в последнее десятилетие появились новые данные о патогенезе МДС, достигнут определенный прогресс

в совершенствовании методов диагностики и лечения [1–5]. Лечение МДС вышло за рамки наилучшей поддерживающей терапии (заместительные гемотрансфузии и ростовые факторы), проводившейся с целью облегчить симптомы. Общая выживаемость (ОВ) пациентов, получающих только поддерживающую терапию, достаточно низка и существенно отличается в различных группах в зависимости от варианта заболевания в соответствии с классификацией ВОЗ (медиана выживаемости пациентов с рефрактерной анемией составляет 63 мес., с рефрактерной анемией с кольцевыми сидеробластами — 77 мес., с рефрактерной цитопенией с мультилинейной

¹ Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург

² Кафедра гематологии трансфузиологии и трансплантологии ФПО, ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

дисплазией — 86 мес., с рефрактерной анемией с избытком бластов-I — 27 мес., с рефрактерной анемией с избытком бластов-II — 15 мес.) [6].

При лечении пациентов с МДС малыми дозами цитарабина медиана ОВ находится в пределах 15 мес. [7].

В большинстве протоколов интенсивной химиотерапии МДС используются комбинации различных доз цитарабина с антрациклинами, флударабином, этопозидом, топотекаином. Вследствие высокой частоты рецидивов отдаленные результаты интенсивной полихимиотерапии при МДС также остаются неудовлетворительными. По результатам ретроспективного анализа у 998 пациентов с МДС и вторичным острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), получивших высокодозную химиотерапию, 2-летняя ОВ пациентов составила 16 %, 5-летняя — 7 %. Через 5 лет в ремиссии заболевания находилось 13 % пациентов [4].

При лечении пациентов старшей возрастной группы с МДС высокого риска или вторичным ОМЛ малыми дозами мелфалана частота полных клинико-гематологических ответов достигает 30 %, но длительность ремиссий составляет 12–55 нед. [8].

Вероятность метилирования генов-супрессоров опухолевого роста возрастает по мере прогрессирования МДС и служит важным фактором прогноза заболевания [9]. Препараты с гипометилирующим механизмом действия представляются перспективным направлением терапии МДС, позволяющей стабилизировать течение заболевания, уменьшить гемотранфузионную зависимость.

Терапия препаратами эпигенетического действия (гипометилирующие препараты: децитабин, 5-азациитидин) сопровождается статистически значимым увеличением частоты гематологических ответов (30 vs 7 % при поддерживающей терапии; $p < 0,001$). Однако между группами больных, которые получали лечение децитабином и поддерживающую терапию, статистически значимого различия в длительности периода до трансформации в ОМЛ или смерти не выявлено (12,1 и 7,8 мес. соответственно; $p = 0,16$). Выживаемость больных в группах также не различается: 14 и 14,9 мес. соответственно ($p = 0,636$) [4]. В рандомизированном исследовании III фазы у пожилых пациентов (медиана возраста 70 лет) с медианой периода наблюдения 20,1 мес. ОВ в группе 5-азациитидина составила 24,5 мес., а в группе стандартной терапии (47 % пациентов — наилучшая поддерживающая терапия, 34 % — малые дозы цитарабина, 19 % — интенсивная химиотерапия) — 16 мес.; 2-летняя ОВ достигла 50 и 16 % соответственно ($p = 0,001$). Длительность госпитализаций в группе азациитидина была меньше, чем в группе стандартного лечения [10]. Использование ингибиторов гиперметилирования позволяет улучшить качество жизни пациентов за счет хорошей переносимости препаратов, низкой токсичности, возможности проведения курса терапии в амбулаторных условиях, что может быть применимо при подготовке пациента к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) [4, 11].

Таким образом, использование иммунодепрессантов, химиотерапии, дифференцировочных и гипометилирующих препаратов, несмотря на вероятность достижения ответа и улучшение показателей выживаемости, не снижает риск прогрессирования МДС [12].

Интенсификация лечения с помощью аутологичной ТГСК не дала обнадеживающих результатов: ОВ пациентов равна 25 %, частота рецидивов основного заболевания — более 65 % [13].

Единственным радикальным методом лечения МДС служит аллоТГСК [14–16].

Применение аллоТГСК у пациентов с МДС может быть ограничено из-за их возраста, тяжелой сопутствующей патологии, отсутствия HLA-совместимого донора. На результаты аллоТГСК большое влияние оказывают прогностический индекс по шкале IPSS и M.D. Anderson [17], количество гемотрансфузий и связанная с ними перегрузка железом [18], степень «предлеченности» [19–21], варианты цитогенетических поломок [22].

Эффективность аллоТГСК при МДС сопряжена с высокой летальностью, которая зависит от развития таких осложнений, как неприживление/отторжение трансплантата, реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), токсических и инфекционных осложнений [20].

Ввиду имеющихся особенностей выбор оптимального режима кондиционирования перед аллоТГСК при МДС может иметь принципиальное значение при оценке эффективности трансплантации. По результатам клинических исследований, опубликованных в 2002 г. J. Sierra и соавт., у 452 пациентов (средний возраст 38 лет), перенесших миелоаблативный режим кондиционирования (МАК) с последующей аллоТГСК от полностью совместимых сиблингов, 3-летняя смертность, связанная с трансплантацией, составила 37 %, безрецидивная выживаемость (БРВ) — 40 %, ОВ — 42 % [23]. Режимы кондиционирования со сниженной интенсивностью (РКСИ) привлекают наличием меньшей токсичности по сравнению с МАК, однако более часто приводят к рецидиву заболевания у значительного числа больных. Так, частота рецидивов заболевания в группе пациентов с МАК составляет 27 %, в группе РКСИ — 45 %, смертность, связанная с трансплантацией, — 32 и 22 % соответственно [20]. При этом 2-летняя ОВ в группе РКСИ в ряде исследований практически не отличается от таковой в группе пациентов с МАК (33 vs 35 %; $p > 0,1$) [24].

Возраст старше 50 лет считается значимым отрицательным фактором, увеличивающим частоту рецидивов заболевания и смертность, связанную с трансплантацией. Частота рецидивов после МАК в группе пациентов с МДС моложе 50 лет составляет 28 %, в старшей возрастной группе — 38 %, смертность, связанная с трансплантацией, — 29 и 57 % соответственно. После РКСИ частота рецидивов в группе пациентов моложе 50 лет составила 51 %, в группе старше 50–59 % смертность, связанная с лечением, была соответственно 18 и 37 % [20].

Эффективность аллоТГСК напрямую зависит от источника трансплантата. Так, использование периферических стволовых клеток крови (ПСКК) приводит к более быстрому приживлению, снижает частоту рецидивов и улучшает БРВ у пациентов с МДС по сравнению с пациентами, получившими костный мозг (КМ). При МДС БРВ в группе ПСКК составила 68 %, в группе КМ — 48 % [25]. Частота острой РТПХ одинакова в обеих группах, тогда как частота хронической РТПХ выше в группе пациентов, получивших ПСКК в качестве трансплантата [26].

Использование неродственного донора в случае отсутствия HLA-совместимого родственного донора приводит к достаточно высокой смертности, связанной с трансплантацией, — от 30 до 58 %, по данным разных авторов [27, 28]. Смертность, связанная с лечением, в случае использования неродственного донора увеличивается в основном за счет большей частоты острой РТПХ (вероятность острой РТПХ после HLA-совместимой родственной аллоТГСК, по обобщенным данным, составляет 30–50 %, после неродственной аллоТГСК — 60–80 %). Однако в настоящее время результаты неродственной аллоТГСК сопоставимы с таковыми родственной аллоТГСК ввиду введения новых режимов кондиционирования и профилактики острой и хронической

РТПХ, использования антитимоцитарного (АТГ) или антилимфоцитарного глобулина [29, 30]. Так, не было получено различий в 2-летней ОВ и БРВ между неродственной и родственной аллотГСК (36 и 34 % соответственно) в группе из 26 пациентов с МДС и вторичным ОМЛ (медиана возраста 60 лет), получивших РКСИ, включавший тресульфат, флударабин и АТГ [31].

Также на ОВ (результаты многофакторного анализа 3-летней смертности, связанной с трансплантацией, медиана 36 мес.) статистически значимо влияет клеточность трансплантата — результаты хуже в группе пациентов, получивших CD34 менее $5,5 \times 10^6/\text{кг}$ для ПСКК и менее $2,2 \times 10^6/\text{кг}$ для КМ [16].

Представленные литературные данные свидетельствуют о чрезвычайной актуальности анализа всех возможностей терапии пациентов с МДС. В настоящее время аллотГСК признана единственным методом, направленным на излечение больных МДС. Неудачи при аллотГСК связаны главным образом с токсичностью режимов кондиционирования и высокой частотой рецидивов МДС.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность использования РКСИ у пациентов с МДС высокого риска в различных возрастных группах после аллотГСК от родственного или неродственного донора.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

АллотГСК выполнена у 12 пациентов: родственная аллотГСК — у 6 (50 %), неродственная аллотГСК — у 6 (50 %). Ввиду развития рецидива или отторжения трансплантата 4 (33 %) пациента перенесли повторную аллотГСК от того же донора. Средний возраст пациентов составил 24 года (диапазон 7–53 года). По международной прогностической системе IPSS к группе высокого риска относилось 4 пациента, промежуточного-1 — 4 пациента, промежуточного-2 — 4 пациента (табл. 1).

Прогностически неблагоприятный кариотип — комплексные нарушения кариотипа и аномалии хромосомы 7 — был у 5 пациентов. Все пациенты получили флударабинсодержащие РКСИ. Профилактику острой РТПХ проводили в стандартных дозах препаратами такролимус или циклоспорин А в комбинации с метотрексатом (короткий курс). При аллотГСК от неродственного донора использовали антилимфоцитарный глобулин в дозе 60–80 мг/кг. Источник трансплантата: КМ — у 7 пациентов, ПСКК — у 9 пациентов. Медиана клеточности трансплантата по CD34 равнялась $3,6 \times 10^6/\text{кг}$ (диапазон $1,0–16,4 \times 10^6/\text{кг}$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

5-летняя ОВ пациентов составила 67 %, при этом не было получено статистически значимого различия в ОВ в зависимости от типа донора ($p = 0,9$) (рис. 1). 5-летняя бессобытийная выживаемость (БСВ) после неродственной аллотГСК была выше, чем после родственной, и составила 67 и 34 % соответственно ($p = 0,3$). БРВ достигла 50 %. 5-летняя ОВ у пациентов до 40 лет была равна 75 %, БСВ — 62 %, у пациентов старше 40 лет — 50 и 26 % соответственно (рис. 2 и 3). 5-летняя смертность, связанная с лечением, при аллотГСК от неродственного донора не превышала 20 % и была сравнима с таковой при аллотГСК от родственного донора (34 %; $p = 0,5$) (рис. 4).

Таблица 1. Характеристика пациентов с МДС и осложнения после аллотГСК

Показатель	Число пациентов
Соотношение мужчины/женщины	5:7
Медиана возраста (диапазон), лет	24 (7–53)
Диагноз	
ХММЛ	1
РА	2
РАКС	2
РЦМД	1
РАИБ-I	1
РАИБ-II	5
Риск по IPSS	
Высокий	4
Промежуточный-1	4
Промежуточный-2	4
Режимы кондиционирования	
Флударабин + бусульфат	10
Флударабин + мелфалан	2
АллотГСК	
Родственная	6
Неродственная	6
Повторная	4
Источник трансплантата	
ПСКК	7
КМ	9
Медиана CD34 (диапазон), $\times 10^6/\text{кг}$	3,6 (1,0–16,4)
Совпадение по полу, донор → реципиент	
Совпадение	5
Женщина → мужчина	1
Мужчина → женщина	6
Совпадение по группе крови, донор → реципиент	
Совпадение	6
Малая несовместимость	3
Большая несовместимость	3
Осложнения	
Острая РТПХ I–II степени	6
Острая РТПХ III–IV степени	3
Геморрагический цистит	2
Инфекционные осложнения:	7
• грибковые	5
• бактериальные	2
Геморрагический цистит	2
Токсический гепатит	2
Мукозит III–IV степени	2
Отторжение трансплантата	3
Рецидив	3

Ввиду сопоставимости результатов оценка эффективности аллотГСК в зависимости от возраста, а также характер осложнений при использовании РКСИ оценивались суммарно, без деления на источник трансплантата (родственный vs неродственный донор, КМ vs ПСКК). Смертность, связанная с лечением, в старшей возрастной группе достигла 50 % по сравнению с 15 % у пациентов до 40 лет ($p = 0,1$) (рис. 5). Развитие острой РТПХ I–II степени отмечено у 6 (50 %) пациентов, III–IV степени — у 3 (12 %). Среди осложнений основную группу составили инфекционные осложнения в ранний (до 100 дней) период — 7 (58 %) пациентов. Из них грибковая инфекция развилась у 5 (72 %) больных, бактериальная — у 2 (28 %). У 2 пациентов был диагностирован геморрагический цистит вирусной этиологии. Токсические осложнения наблюдали у 4 пациентов (токсический гепатит — 2 случая, мукозит III–IV степени — 2). Рецидивы заболевания в ранний посттрансплантационный период развились у 3 (25 %) больных, отторжение трансплантата —

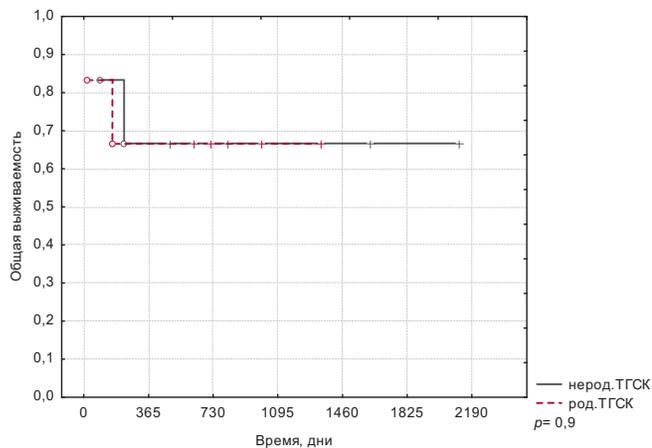


Рис. 1. Общая выживаемость пациентов после родственной ($n = 6$) и неродственной ($n = 6$) аллотГСК

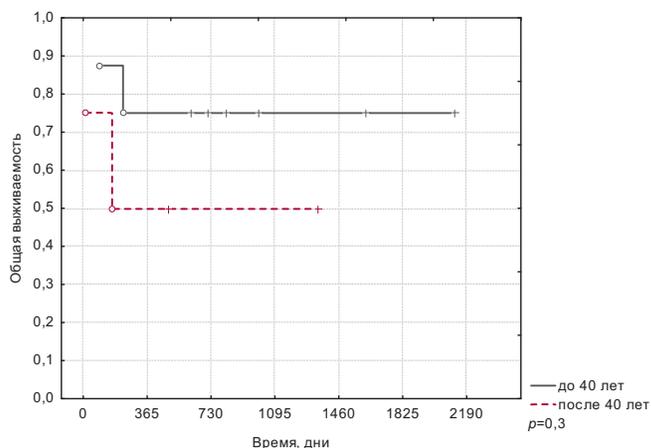


Рис. 2. Общая выживаемость пациентов после аллотГСК в разных возрастных группах (< и > 40 лет) ($n = 12$)

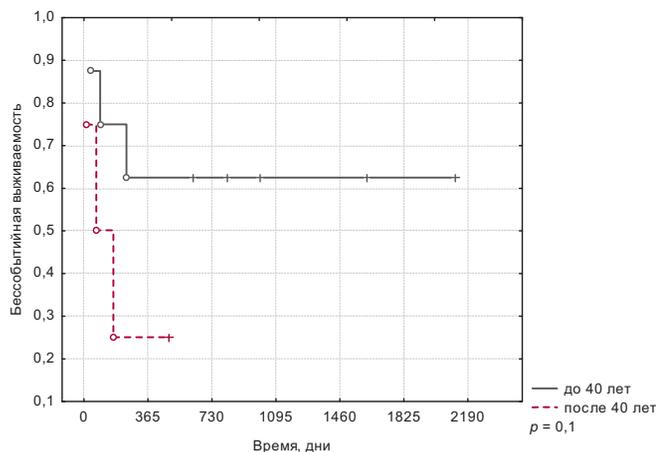


Рис. 3. Бессобытийная выживаемость пациентов после аллотГСК в разных возрастных группах (< и > 40 лет) ($n = 12$)

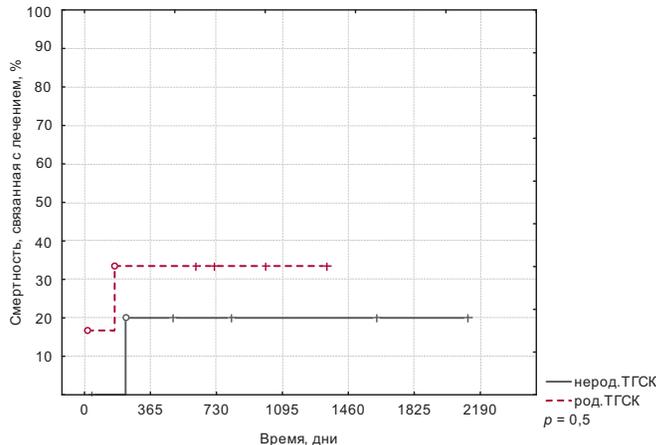


Рис. 4. Смертность, связанная с лечением (неродственная аллотГСК, $n = 6$; родственная аллотГСК, $n = 6$)

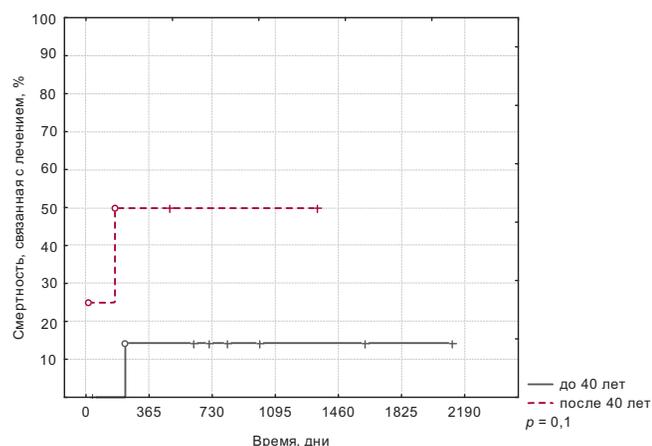


Рис. 5. Смертность, связанная с лечением, после аллотГСК в разных возрастных группах (< и > 40 лет) ($n = 12$)

у 3 (25%). Причины смерти: острая РТПХ — 1, первичное неприживление трансплантата — 1, прогрессия основного заболевания — 1, инфекционные осложнения — 1. Данные осложнения развились у 3 пациентов старше 40 лет.

ВЫВОДЫ

Использование РКСИ у пациентов с МДС высокого риска в разных возрастных группах — эффективный метод лечения и может быть рекомендован к широкому применению.

РКСИ позволяет уменьшить токсичность лечения, 5-летняя смертность, связанная с лечением, при аллотГСК от неродственного донора была сравнима с таковой при аллотГСК от родственного донора. БРВ пациентов составляет 50%. Возраст старше 40 лет служит значимым отрицательным фактором, увеличивающим смертность, связанную с трансплантацией, и снижающим ОВ пациентов, что обусловлено повышенным риском осложнений после аллотГСК. Профилактика и своевременное лечение осложнений в ранний и поздний периоды после аллотГСК позволяют увеличить ОВ и улучшить качество жизни пациентов с МДС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кохно А.В., Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н. и др. Циклоспорин А в терапии больших рефрактерными анемиями и острыми малопроцентными лейкозами. Пробл. гематол. и переливания крови 2002; 1: 44–5.
2. Bacher U., Haferlach C., Kroger N. et al. Diagnostic tools in the indications for allogeneic stem cell transplantation in myelodysplastic syndromes. Am. Soc. Blood Marrow Transplant. 2010; 16(1): 1–11.
3. Jiang Y., Dunbar A., Mohan S. et al. Aberrant DNA methylation is a dominant mechanism in MDS progression to AML. Blood 2009; 113: 1315–25.
4. Kantarjian H., Issa J.-P., Rosenfeld C. et al. Decitabin improves patient outcomes in myelodysplastic syndromes. Results of a phase III randomized study. Cancer 2006; 106: 1794–803.
5. Tiu R.V., Visconte V., Traina F. et al. Updates in cytogenetics and molecular markers in MDS. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2011; 6(2): 126–35.
6. Nosslinger Th., Reisner R., Koller E. et al. Myelodysplastic syndromes, from French-American-British to World Health Organization: comparison of classifications on 431 unselected patients from a single institution. Blood 2001; 98: 2935–41.
7. Cheson B.D., Jaspert D.M., Simon R. et al. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J. Clin. Oncol. 1986; 4: 1857–64.

8. Denzlinger C., Bowen D., Benz D. et al. Low-dose melphalan induces favourable responses in elderly patients with high-risk myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukaemia. *Br. J. Haematol.* 2000; 108: 93–5.
9. Baresova P., Chermak J. et al. An increase in aberrant p15INK4b gene methylation in myelodysplastic syndromes correlates with the number of bone marrow blasts and with the progression of the disease. *Leuk. Res.* 2007; 31 (Suppl.): Abs. P062.
10. Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.* 2010; 28: 562–9.
11. Steensma D.P. Decitabine treatment of patients with higher-risk myelodysplastic syndromes. *Leuk. Res.* 2009; 33: S12–7.
12. Warlic E.D., Smith B.D. Myelodysplastic syndromes: review of pathophysiology and current novel approaches. *Curr. Cancer Drug Target* 2007; 7: 541–58.
13. De Witte T., van Biezen A., Hermans J. et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. *Blood* 1997; 90: 3853–7.
14. Alessandrino E.P., Porta M.G., Bacigalupo A. et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *Blood* 2008; 112: 895–902.
15. Deeg H.J., Storer B., Slattery J.T. et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood* 2002; 100: 1201–7.
16. Runder V., de Witte T., Arnold R. et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 225–61.
17. Kantarjian H., O'Brien S., Ravandi F. et al. Proposal for a new risk model in myelodysplastic syndrome that accounts for events not considered in the original International Progn. Scoring Syst. *Cancer* 2008; 113(6): 1351–61.
18. Armand P., Kim H.T., Cutler C.S. et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109: 4586–8.
19. Lee H., Lim S.-N., Kim S.H., Kang Y.-A. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 450–7.
20. Martino R., Iacobelli S., Brand R. et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2006; 108: 836–46.
21. Kroger N. Epigenetic modulation and other options to improve outcome of stem cell transplantation in MDS. *Hematology* 2008: 60–7.
22. Jurado M., Deeg H.J., Storer B. et al. Hematopoietic stem cell transplantation for advanced myelodysplastic syndrome after conditioning with busulfan and fractionated total body irradiation is associated with low relapse rate but considerable nonrelapse mortality. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2002; 8(3): 161–9.
23. Sierra J., Perez W.S., Rozman C. et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood* 2002; 100(6): 1997–2004.
24. Flynn C.M., Hirsch B., Defor T. et al. Reduced intensity compared with high dose conditioning for allotransplantation in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome: a comparative clinical analysis. *Am. J. Hematol.* 2007; 82(10): 867–72.
25. Deeg H.J. Optimization of transplant regimens for patients with myelodysplastic syndromes. *Hematology (Am. Soc. Hematol. Educ. Program.)* 2005: 167–73.
26. Guardiola P., Runde V., Bacigalupo A. et al.; Subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Leukaemia Working Group of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002; 99: 4370–8.
27. Anderson J.E., Anasetti C., Appelbaum F.R. et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplasia (MDS) and MDS-related acute myeloid leukemia. *Br. J. Haematol.* 1996; 93: 59–67.
28. Arnold R., de Witte T., van Biezen A. et al. Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 21: 1213–6.
29. Martin M.G., Uy G.L., Procknow E. et al. Allo-SCT conditioning for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with clofarabine, cytarabine and ATG. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 13–7.
30. Mohty M., Labopin M., Balere M.L. et al. Antithymocyte globulins and chronic graft-vs-host disease after myeloablative allogeneic stem cell transplantation from HLA-matched unrelated donors: a report from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Leukemia* 2010; 24(11): 1867–74.
31. Kroger N., Shimoni A., Zabelina T. et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 339–44.

