

# Wikken en wegen: wat is de plaats van de allogene stamceltransplantatie bij volwassen patiënten met acute myeloïde leukemie in eerste complete remissie?

**Auteurs** T. Lodewyck en J.J. Cornelissen

**Trefwoorden** acute myeloïde leukemie, allogene stamceltransplantatie, therapiegerelateerde mortaliteit

## Samenvatting

Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) is een krachtige behandelingsmodaliteit voor patiënten met acute myeloïde leukemie (AML) in eerste of hogere remissie. Alhoewel alloSCT de recidiefkans significant terugdringt, kan therapiegerelateerde mortaliteit (TRM) dit gunstige effect gedeeltelijk tenietdoen. Bijgevolg is alloSCT vooral aangewezen bij AML-patiënten met een relatief hoog risico op recidief en een rela-

tief laag risico op TRM. Recente studies hebben risicofactoren onderzocht die nu toelaten om patiënten met een hogere recidiefkans enerzijds en patiënten met een hogere TRM anderzijds te identificeren. Er wordt besproken hoe deze recente ontwikkelingen ons kunnen helpen met de beslissing wanneer en bij welke patiënten tot alloSCT over te gaan.

*(Ned Tijdschr Hematol 2009;6:3-9)*

## Inleiding

Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) is de meest effectieve consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie (AML) in complete remissie. Deze behandelingsmodaliteit combineert de cytotoxiciteit door chemoradiotherapie met immunotherapie, ook wel het graft-versus-leukemie (GVL)-effect genoemd. Alhoewel alloSCT het risico op recidief krachtig terugdringt, is de winst in overleving beperkt door het optreden van therapiegerelateerde mortaliteit (TRM). TRM ontstaat als gevolg van orgaan toxiciteit door de conditionering enerzijds en 'human leukocyte antigen' (HLA)-verschillen tussen de donor en de ontvanger anderzijds. Dit laatste kan leiden tot omgekeerde afstoting ('graft-versus-host disease'; GVHD) en een vertraagd herstel van de afweer met verhoogde vatbaarheid voor infecties tot gevolg. Dit artikel gaat in op de indicaties voor alloSCT bij AML in eerste complete remissie (CR1)

en laat zien hoe een zorgvuldige weging van de risico's op recidief en TRM toelaat de meest geschikte patiënten te selecteren.

## AlloSCT met een HLA-identieke familiedonor bij jonge patiënten met AML in CR1

AML is een zeer heterogene aandoening met grote verschillen in prognose, die onder andere afhangt van cytogenetische afwijkingen in de leukemie bij diagnose. Bij patiënten tot de leeftijd van 60 jaar worden doorgaans 3 cytogenetische risicocategorieën (laag, intermediair en hoog) onderscheiden, met een recidiefkans na het behalen van een CR1 van respectievelijk ongeveer 30, 50 en 80% (zie *Tabel 1* op pagina 4). Wat is de plaats van alloSCT in elk van deze risicocategorieën? Gerandomiseerde studies zijn de gouden standaard om de effectiviteit van een behandeling aan te tonen. Tot op heden zijn

**Tabel 1. Drie cytogenetische risicocategorieën bij patiënten tot de leeftijd van 60 jaar.**

Risicoprofiel	Cytogenetische afwijkingen
laag	t(8;21) en WBC $\leq 20 \times 10^9/l$ in de afwezigheid van ongunstige cytogenetische afwijkingen; inv/del(16) in de afwezigheid van ongunstige cytogenetische afwijkingen
intermediair	patiënten die niet in de laag- of de hoogrisicogroep vallen
hoog	complex karyotype ( $\geq 3$ ); del(5q)/-5; del(7q)/-7; afw(3q); t(6;9)/t(9;22); afw(11q23); en late CR*

*afw=afwijkingen, CR=complete remissie, WBC=witte bloedcellen, \*=behalve voor de patiënten met gunstige cytogenetica.*

er echter geen gerandomiseerde studies verricht, die alloSCT vergeleken hebben met andere consolidatiebehandelingen, zoals chemotherapie of een autologe stamceltransplantatie. Daar het al dan niet hebben van een HLA-identieke familiedonor een toevallig gegeven is, kan dit als een biologische randomisatie worden gebruikt. Van dit gegeven hebben de donor-versus-no-donoranalyses gebruik gemaakt om de plaats van alloSCT bij AML te onderzoeken. Deze analyses zijn gedaan binnen enkele grootschalige AML-studies die er naar streefden om patiënten met een HLA-identieke familiedonor in CR1 te behandelen met een alloSCT.<sup>1-4</sup> Al deze studies laten zien dat de recidiefkans in de donorgroep significant lager is. Daartegenover staat echter een hogere TRM. Het nettoresultaat is weliswaar een significante verbetering van de ziektevrije overleving, maar het effect op de globale overleving bleek in de verschillende studies niet significant.

Ook waren de resultaten binnen de cytogenetische subgroepen niet eenduidig. De 'Medical Research Council' (MRC)- en de Bordeaux-Grenoble-Mar-

seille-Toulouse (BGMT)-studies toonden een betere ziektevrije overleving voor intermediair-risico-AML, terwijl dit in de 'European Organisation for Research and Treatment of Cancer' (EORTC)/'Gruppo Italiano per le Malattie Ematologiche dell'Adulto' (GIMEMA)-analyse alleen voor hoogrisico-AML het geval was.<sup>1-3</sup> Vervolgens liet de HOVON/'Swiss Group for Clinical Cancer Research' (SAKK)-analyse een betere ziektevrije overleving zien in zowel de intermediair- als de hoogrisicogroep.<sup>4</sup> Vanwege deze niet-eenduidige bevindingen en het ontbreken van een significant overlevingsvoordeel, werd een meta-analyse verricht met de verzamelde data van de MRC-, de EORTC-, de BGMT- en de HOVON-studies.<sup>4</sup> Recidiefkans, TRM, ziektevrije en globale overleving werden geanalyseerd aan de hand van donorbeschikbaarheid, voor alle patiënten en ook meer specifiek voor de verschillende cytogenetische risicocategorieën (zie *Tabel 2 en 3*). In de donorgroep werd in elke studie en in elke risicocategorie een halvering van de recidiefkans gezien. Bij patiënten met een laagrisicoprofiel werd geen overlevingsvoordeel

**Tabel 2. Meta-analyse van recidiefkans aan de hand van donorbeschikbaarheid.<sup>4</sup>**

Categorie	Aantal patiënten		'Hazard ratio' met 95% BI		p-waarde
	Donor	No-donor			
studiegroep (referentie)					
MRC <sup>1</sup>	333	639	0,64	(0,52-0,78)	<0,001
EORTC <sup>2</sup>	293	441	0,56	(0,44-0,73)	<0,001
BGMT <sup>3</sup>	182	290	0,49	(0,37-0,64)	<0,001
HOVON <sup>4</sup>	326	599	0,53	(0,44-0,65)	<0,001
risicogroep					
gunstig	169	311	0,69	(0,47-0,99)	<0,01
niet gunstig	748	1.372	0,58	(0,51-0,66)	<0,001
alle patiënten	1.134	1.969	0,56	(0,50-0,63)	<0,001

*BI=betrouwbaarheidsinterval, MRC='Medical Research Council', EORTC='European Organisation for Research and Treatment of Cancer', BGMT=Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse, HOVON=stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland.*

**Tabel 3. Meta-analyse van globale overleving aan de hand van donorbeschikbaarheid.<sup>4</sup>**

Categorie	Aantal patiënten		'Hazard ratio' met 95% BI		p-waarde
	Donor	No-donor			
studiegroep (referentie)					
MRC <sup>1</sup>	333	639	0,90	(0,75-1,09)	NS
EORTC <sup>2</sup>	293	441	0,85	(0,67-1,08)	NS
BGMT <sup>3</sup>	182	290	0,81	(0,63-1,05)	NS
HOVON <sup>4</sup>	326	599	0,89	(0,74-1,08)	NS
risicogroep					
gunstig	169	311	1,37	(0,96-1,95)	NS
niet gunstig	748	1.372	0,84	(0,74-0,95)	0,006
alle patiënten	1.134	1.969	0,87	(0,79-0,97)	0,01

*BI=betrouwbaarheidsinterval, MRC='Medical Research Council', EORTC='European Organisation for Research and Treatment of Cancer', BGMT=Bordeaux-Grenoble-Marseille-Toulouse, HOVON=stichting Hemato-Oncologie voor Volwassenen Nederland, NS=niet significant.*

gevonden als gevolg van toegenomen TRM, maar een duidelijke overlevingswinst van 12% kon aangetoond worden bij alle overige patiënten (intermediair en hoog risico tezamen) ondanks de ook daar aanwezige TRM. Samengevat laat deze analyse zien dat alloSCT bij een TRM van 20% een verbetering van de overleving geeft, zodra de recidiefkans van de AML zonder alloSCT hoger is dan 30 tot 40%. Minstens de helft van de AML in CR1 heeft een intermediair-risicoprofiel. Alhoewel de meerderheid hiervan een normaal karyotype heeft, kunnen meestal moleculaire afwijkingen met een meer specifieke prognose gevonden worden. Ongeveer 50% van de AML-patiënten met een normaal karyotype heeft een mutatie in het *nucleophosmin (NPM1)*-gen. De prognostische betekenis van deze mutatie hangt af van een eventuele interne tandemduplicatie in de FLT3-tyrosinekinasereceptor (FLT3/ITD). In de afwezigheid van een FLT3/ITD hebben AML-patiënten met de *NPM1*-mutatie een gunstige prognose, met een recidiefkans onder de 30%. Daarentegen is AML met FLT3/ITD geassocieerd met een ongunstige prognose, onafhankelijk van de aanwezigheid van de *NPM1*-mutatie.<sup>5-6</sup> Wat is de plaats van alloSCT bij deze moleculaire subcategorieën van AML? In de meta-analyse werd geen overlevingsvoordeel gezien bij laagrisico-AML met een recidiefkans onder de 35%, omdat de TRM het antileukemisch effect tenietdoet.<sup>4</sup> Een analoog resultaat kan ook verwacht worden in de moleculaire subgroepen met een recidiefkans onder de 35%. Voorbeelden zijn de AML met normale cytogenetica en de *NPM1*-mutatie in

afwezigheid van FLT3/ITD alsmede de AML met de *CEBPA*-mutatie, die eveneens met een betere prognose geassocieerd is.<sup>5-7</sup> Daarentegen hebben patiënten met de *NPM1*-mutatie en ook een FLT3/ITD een minder gunstige prognose en kan alloSCT deze waarschijnlijk verbeteren.<sup>8</sup>

#### AlloSCT met alternatieve stamceldonoren

Ongeveer 70% van de transplantatiekandidaten heeft geen HLA-identieke familiedonor. Bij een aantal van deze patiënten met AML in CR1 kan een transplantatie met een HLA-identieke onverwante donor ('matched unrelated donor'; MUD) overwogen worden. MUD-alloSCT werd omwille van een hogere TRM lange tijd alleen voor de behandeling van recidief-AML voorbehouden. Het zeer hoge risicoprofiel van een recidief-AML werd namelijk geacht de hogere TRM van een MUD-alloSCT te rechtvaardigen. Door een aantal ontwikkelingen is de TRM van een MUD-alloSCT door de jaren heen afgenomen. Bovendien is recentelijk een beter inzicht ontstaan in de factoren die de TRM bepalen. De eerste resultaten van de Duitse AML 01/099-studie werden door Krauter et al. beschreven.<sup>9</sup> AML-patiënten in CR1 met een hoogrisicoprofiel op basis van cytogenetica of een hoog blastenpercentage op dag 15 van de inductie, kwamen in aanmerking voor een MUD-alloSCT indien er geen HLA-identieke familiedonor voor handen was. De eerste resultaten tonen een betere globale overleving na alloSCT in vergelijking met autologe stamceltransplantatie,

**Tabel 4. Therapiegerelateerde mortaliteit (TRM) na 2 jaar volgens de 'hematopoietic cell transplantation comorbidity index' (HCT-CI).**

Studie*	TRM (%) volgens HCT-CI		
	0	1-2	≥3
Sorrer et al. <sup>11</sup>			
'training set' (n=708)	9	14-27	41-43
'validation set' (n=346)	14	19-22	40-41
Sorrer et al. <sup>12</sup>	7	19-21	27-31

*\*Deze studies bevatten zowel HLA-identieke sibling als onverwante donortransplantaties, na myeloablatieve of niet-myeloablatieve conditionering.*

onafhankelijk van het donortype. Een belangrijke ontwikkeling met het oog op een vermindering van de TRM na MUD-alloSCT is de moleculaire of hoge resolutie HLA-typing. Recentelijk toonden Lee et al. aan dat de TRM evenredig is met het aantal HLA-mismatches en werd het belang benadrukt van goed geselecteerde donoren met maximaal 1 mismatch uit 8 (voor HLA-A, -B, -C, -DRB1).<sup>10</sup> De TRM voor patiënten met een 8/8- en 7/8-match werd geschat op respectievelijk 36 en 45%. Opmerkelijk was de TRM van minder dan 20% bij jonge patiënten met een 8/8-match, wat het belang van de leeftijd met betrekking tot TRM illustreert. Andere relevante variabelen voor TRM zijn cytomegalovirus (CMV)-status, geslachtscombinatie en in het bijzonder comorbiditeit. De invloed van comorbiditeit werd door Sorror et al. onderzocht en resulteerde in de 'hematopoietic cell transplantation-comorbidity index' (HCT-CI). Deze werd ontwikkeld in een cohort van 708 alloSCT-patiënten en vervolgens gevalideerd bij 346 patiënten (zie *Tabel 4*).<sup>11</sup> Patiënten met HCT-CI-scores van 0, 1 en 2 hadden, respectievelijk, een TRM na 2 jaar van ongeveer 10, 15-20, en 20-25%. Een hogere CI (3 of meer) bleek geassocieerd met een TRM van 40-45%.<sup>13</sup> Deze gegevens tonen dat ook bij MUD-alloSCT een acceptabele TRM verwacht kan worden als patiënten jong zijn en weinig of geen comorbiditeit hebben. Daarmee wordt het mogelijk om de recidiefkans en de TRM zorgvuldig te wegen en de meest geschikte patiënten te selecteren. Bij een recidiefkans boven de 50% en een TRM-kans van 20-25% is een duidelijk overlevingsvoordeel te verwachten. Om die reden is het dan ook te verantwoorden om patiënten zonder geschikte familiedonor in aanmerking te nemen voor een MUD-alloSCT, ook in CR1, maar na zorgvul-

dige weging van het TRM-risico. Zo kan ook een TRM van ongeveer 30-35% nog steeds aanvaardbaar zijn, als de kans op recidief van de AML heel hoog (>80%) wordt ingeschat. In afwezigheid van een geschikte familie- of onverwante donor kunnen tegenwoordig ook alternatieve stamcelbronnen, met name navelstrengbloed en haplo-identieke familiedonoren, overwogen worden. De hogere TRM bij deze transplantaties is echter alleen te rechtvaardigen in geval van hoge kans op recidief als er geen alloSCT wordt toegepast.

Onverwante navelstrengbloedtransplantatie is in opmars, met op heden ongeveer 8.000 behandelingen en ruim 250.000 getypeerde eenheden in de wereldwijde donorbank. Het lage aantal stamcellen in navelstrengbloed is de grootste hinderpaal gebleken voor succesvolle alloSCT bij volwassen patiënten. Studies hebben aangetoond dat de totale celdosis van het transplantaat een cruciale rol speelt bij zowel engraftment, TRM en overleving, waarbij tegenwoordig een totale celdosis van  $2,5 \times 10^7/\text{kg}$  en  $1,7 \times 10^5/\text{kg}$  CD34-positieve cellen als het minimum worden beschouwd.<sup>14</sup> Door het langzame hematologische en immunologische herstel na navelstrengbloedtransplantatie zijn patiënten langdurig vatbaar voor infecties, die de voornaamste oorzaak van mortaliteit zijn. Een belangrijke ontwikkeling in dit verband is de dubbele navelstrengbloedtransplantatie, waarbij 2 eenheden navelstrengbloed worden toegediend. Verder heeft ook de ontwikkeling van de niet-myeloablatieve (NMA) conditionering een belangrijke bijdrage geleverd aan een lagere TRM.<sup>15</sup> De resultaten van navelstrengbloedtransplantatie en onverwante donortransplantatie komen dankzij deze inspanningen steeds dichterbij elkaar, zoals recente vergelijkende studies hebben aangetoond.<sup>16</sup> Een alternatief voor transplantatiekandidaten die geen geschikte sibling of onverwante donor hebben, zijn stamcellen van een haplo-identieke familiedonor. De groep van Perugia heeft systematisch een protocol ontworpen dat bestaat uit een intensieve conditionering (totale lichaamsbestraling, thiotepa, fludarabine, anti-thymocytenglobuline) en de toediening van grote hoeveelheden T-celgedepleteerde stamcellen.<sup>17</sup> Het antileukemisch effect ontstaat door de cytotoxiciteit van de conditionering en door NK-celreactiviteit bij een 'killer-cell immunoglobulin-like receptor' (KIR)-mismatch tussen donor en patiënt. Haplo-identieke alloSCT wordt gekenmerkt door een hoge kans op 'engraftment', lage kans op GVHD en een ziektevrije overleving rond de 45-50% bij

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Allogene stamceltransplantatie (alloSCT) is de meest effectieve consolidatiebehandeling voor acute myeloïde leukemie (AML) in eerste complete remissie (CR1).
2. Patiënten met AML met een gunstig risicoprofiel komen niet in aanmerking voor alloSCT in CR1, omdat therapiegerelateerde mortaliteit (TRM) het gunstig effect voor een groot deel tenietdoet.
3. Patiënten met AML met een intermediair- of hoogrisicoprofiel komen in aanmerking voor alloSCT met stamcellen van familiedonoren of van onverwante donoren, als de te verwachten TRM beperkt is.
4. Het is aan te bevelen om de HLA-typering van de directe familie van de patiënt (broers, zussen, ouders) vroegtijdig na diagnose van de AML uit te voeren.

AML in CR. De onmiddellijke beschikbaarheid van stamcellen is een groot voordeel van beide transplantatiemodaliteiten, vooral in vergelijking met de 2 tot 3 maanden die nodig zijn voor het vinden van een geschikte onverwante donor. Deze procedures zijn nog steeds met een hogere mortaliteit geassocieerd en zijn daarom enkel te verantwoorden bij patiënten met een hoge kans op recidief, zoals een AML in tweede of hogere remissie, maar eventueel ook een hoogrisico-AML in CR1, als er geen HLA-identieke familie- of onverwante donor voor handen is.

### AlloSCT voor AML bij oudere patiënten

In de meta-analyse van de donor-versus-no-donor-studies bleek de overleving na alloSCT sterk leeftijdsafhankelijk. Vanaf de leeftijd van 35-40 jaar werd het gunstige effect op de overleving heel gering.<sup>4</sup> Dit bleek vooral het gevolg van een hogere TRM op oudere leeftijd. Deze toegenomen TRM na myeloablatieve conditioning op hogere leeftijd is de drijvende kracht geweest achter de ontwikkeling van de NMA-conditioning. Verschillende retrospectieve studies hebben ondertussen een lagere TRM na NMA-alloSCT in vergelijking met myeloablatieve conditioning laten zien.<sup>13,18-24</sup> Overigens hadden patiënten in deze studies, naast een gemiddeld hogere leeftijd, ook meer comorbiditeit. Oefenen deze NMA-transplantaties een even krachtig antileukemisch effect uit? Door de beperkte antileukemische activiteit van de conditioning berusten deze proce-

dures vooral op het vermogen van donor-T en -NK-cellen om residuele leukemiecellen te doden, het zogenoemde GVL-effect. Het blijkt dat patiënten die geen GVHD ontwikkelen een hogere recidiefkans hebben dan patiënten met klinisch evidente GVHD.<sup>25</sup> Ook blijken onverwante donortransplantaties in vergelijking met familiedonortransplantaties geassocieerd met een lagere recidiefkans, door de grotere HLA-verschillen tussen donor en patiënt en dientengevolge krachtiger GVL-effect.<sup>26</sup> Al met al suggereren deze studies behalve een lagere TRM ook een wat hogere recidiefkans na NMA-alloSCT in vergelijking met myeloablatieve alloSCT.<sup>13,18-24</sup> Een recente donor-versus-no-donorvergelijking bij oudere AML-patiënten suggereerde al wel een betere ziektevrije overleving voor oudere AML-patiënten met een donor.<sup>27</sup>

Samengevat kan NMA-alloSCT de myeloablatieve alloSCT niet vervangen, maar zou wel selectief toegepast kunnen worden bij patiënten die omwille van leeftijd (>40 jaar) of comorbiditeit niet in aanmerking komen voor myeloablatieve conditioning. Het is evenwel belangrijk om te benadrukken, dat de waarde van NMA-alloSCT in verder prospectief onderzoek goed gevalideerd moet worden. Daarom zal binnenkort een Europese studie van start gaan, waarin oudere AML-patiënten (>60 jaar) in CR1 een dergelijke NMA-alloSCT in een gerandomiseerde opzet zal worden voorgelegd. Door de NMA-alloSCT in een echte randomisatie te vergelijken met een conventionele benadering, kan de waarde van zowel de familie als onverwante donor

alloSCT onderzocht worden. Verschillende Nederlandse transplantatiecentra zullen aan deze studie deelnemen.

## Conclusie

Door recente inzichten is het duidelijk dat niet alleen het risicoprofiel van de AML, maar ook de risicofactoren voor TRM meegenomen moeten worden bij de indicatiestelling voor alloSCT. Patiënten met intermediair- en hoogrisico-AML in CR1 komen in aanmerking voor alloSCT met een HLA-identieke familiedonor, vooral op jonge leeftijd. Onverwante donor alloSCT zou overwogen kunnen worden wanneer op basis van leeftijd, comorbiditeit en de graad van HLA-match een acceptabele TRM van maximaal 25% bij intermediair-risico-AML en maximaal 30-35% bij hoogrisico-AML kan worden ingeschat. Alternatieve donortransplantaties met navelstrengbloed of haplo-identieke familiedonoren hebben momenteel alleen een plaats bij AML met een heel hoog risico op recidief (>70-80%) en worden bij voorkeur in de context van klinische studies toegepast.

## Referenties

1. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens RF, Hann IM, Rees JH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML10 Trial. *Br J Haematol* 2002;118:385-400.
2. Suci S, Mandelli F, De Witte T, Zittoun R, Gallo E, Labar B, et al. Allogeneic compared to autologous stem cell transplantation in the treatment of patients < 46 years old with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention to treat analysis of the EORTC/GIMEMA AML-10 trial. *Blood* 2003;102:1232-40.
3. Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N, Vey N, Marit G, Rigal-Huguet F, et al. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol* 2005;23:7676-84.
4. Cornelissen JJ, Van Putten WL, Verdonck LF, Theobald M, Jacky E, Daenen SM, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007;109:3658-66.
5. Falini B, Mecucci C, Tiacci E, Alcalay M, Rosati R, Pasqualucci L, et al. Cytoplasmic nucleophosmin in acute myelogenous leukemia with a normal karyotype. *N Engl J Med* 2005;352:254-66. Erratum in: *N Engl J Med* 2005;352:740.
6. Thiede C, Koch S, Creutzig E, Steudel C, Illmer T, Schaich M, et al. Prevalence and prognostic impact of NPM1 mutations in 1485 adult patients with acute myeloid leukemia (AML). *Blood* 2006;107:4011-20.
7. Fröhling S, Schlenk RF, Stolze I, Bihlmayr J, Benner A, Kreitmeier S, et al. CEBPA mutations in younger adults with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: prognostic relevance and analysis of cooperating mutations. *J Clin Oncol* 2004;22:624-33.
8. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, Fröhling S, Corbacioglu A, Bullinger L, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2008;358:1909-18.
9. Krauter J, Heil G, Hoelzer D. Role of consolidation therapy in the treatment of patients up to 60 years with high risk AML. *Blood* 2005;106:172 (abstract).
10. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, Baxter-Lowe LA, Confer DL, Eapen M, et al. High resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood* 2007;110:4576-83.
11. Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risks assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-9.
12. Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, De Lima M, Shahjahan M, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606-13.
13. Martino R, Valcárcel D, Brunet S, Sureda A, Sierra J. Comparable non-relapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:33-8.
14. Brunstein CG, Aker KS, Wagner JE. Umbilical cord blood transplantation for myeloid malignancies. *Curr Opin Hematol* 2007;14:162-9.
15. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Miller JS, Blazar BR, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. *Blood* 2007;110:3064-70.
16. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, Wagner JE, Zhang MJ, Champlin RE, et al. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia. *N Engl J Med* 2004;351:2265-75.
17. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol* 2005;23:1-8.

18. Scott BL, Sandmaier BM, Storer B, Maris MB, Sorrow ML, Maloney DG, et al. Myeloablative vs nonmyeloablative allogeneic transplantation for patients with myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia with multilineage dysplasia: a retrospective analysis. *Leukemia* 2006;20:128-35.

19. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. *Leukemia* 2006;20:322-8.

20. Aoudjhane M, Labopin M, Gorin NC, Shimoni A, Ruutu T, Kolb HJ, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia* 2005;19:2304-12.

21. Flynn CM, Hirsch B, Defor T, Barker JN, Miller JS, Wagner JE, 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;82:867-72.

22. Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, Van Biezen A, Finke J, 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.

23. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, DeAngelo DJ, Stone R, et al. Impact of Conditioning Regimen Intensity on Outcome of Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Advanced Acute Myelogenous Leukemia and Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006;12:1047-55.

24. Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, Mijovic A, Devereux S, Potter M, et al. Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. *Br J Haematol* 2002;119:144-54.

25. Martino R, Caballero MD, Simón JA, Canals C, Solano C, Urbano-Ispizua A, et al. For the AML and alloPBSCT subcommittees of the Spanish Group for Hematopoietic Transplantation (GETH). Evidence for a graft-versus-leukemia effect after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes. *Blood* 2002;100:2243-5.

26. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006;24:444-53.

27. Mohty M, De Lavallade H, Ladaïque P, Faucher C, Vey N, Coso D, et al. The role of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia: a donor vs no donor comparison. *Leukemia* 2005;19:916-20.

Ontvangen 8 oktober 2008, geaccepteerd 22 december 2008.

## Correspondentieadres

Dhr. drs. T. Lodewyck, internist-hematoloog  
Dhr. prof. dr. J.J. Cornelissen, internist-hematoloog

Erasmus MC-Daniel den Hoed  
Groene Hilledijk 301  
3075 EA Rotterdam  
Tel.: 010 704 13 67  
E-mailadres: t.lodewyck@erasmusmc.nl

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: geen gemeld.