

Transplantácia krvotvorných buniek pre myelodysplastický syndróm

Doc. MUDr. Martin Mistrík CSc., MUDr. Stanislava Kubalová, MUDr. Lenka Masáková,
doc. MUDr. Angelika Bátorová, CSc.

Klinika hematológie a transfuziológie LF UK, SZU a UNB, Bratislava

Myelodysplastický syndróm (MDS) je heterogénna skupina chronických myeloidných neoplázií, ktorých pôvod sa začína v hematopoetickej kmeňovej bunke kostnej drene. MDS postihuje vyše 80 % pacientov starších ako 60 rokov, čo komplikuje použitie transplantácie krvotvorných buniek. Navyše, v súčasnosti sa zlepšila podporná liečba a netransplantačná terapia s cieľom predĺžiť prežívanie. Ovšem, zavedenie redukovaného prípravného režimu pred transplantáciou krvotvorných buniek a nepríbuzní darcovia umožňujú poskytnúť túto potenciálne kuratívnu liečbu väčšiemu počtu i starších chorých.

Kľúčové slová: myelodysplastický syndróm, transplantácia krvotvorných buniek, redukovaný prípravný režim

Transplantation of hematopoietic stem cell for myelodysplastic syndrome

Myelodysplastic syndrome (MDS) is a heterogeneous group of chronic myeloid neoplasias, the origin of which begins in the hematopoietic bone marrow stem cells. MDS affects over 80% of patients older than 60 years, that complicates hematopoietic stem cell transplantation application. Moreover, nowadays improved supportive care and nontransplant treatment with intention to prolong survival. However, the introduction of reduced conditioning regimen before hematopoietic stem cell transplantation and unrelated voluntary donors provide the possibility to offer this potentially curative therapy to a greater group of patients and to older patients.

Key words: myelodysplastic syndrome, hematopoietic stem cell transplantation, reduced conditioning

Onkológia (Bratisl.), 2014; roč. 9(5): 320–322

Viac ako 80 % chorých s myelodysplastickým syndrómom (MDS) je starších ako 60 rokov, pričom chorí s pokročilým MDS prežívajú 2 roky iba v 20 % (1). V ostatných rokoch sa zlepšila nielen podporná liečba (krvotvorné rastové faktory, transfúzie a antimikrobiálne lieky), ale aj terapia s potenciálom predĺžiť prežívanie. Hypometylačné látky môžu zlepšiť funkciu kostnej drene, oddialiť transformáciu do akútnej leukémie a predĺžiť celkové prežívanie. Pravdaže, jedinou liečbou, ktorá vedie k úplnej a pretrvávajúcej eradikácii MDS klonu, ostáva alogénna transplantácia krvotvorných buniek (TKB) (1). Na druhej strane, aj keď vybraní chorí nad 60 rokov sa môžu podrobiť myeloablatívnemu prípravnému (Myeloablative = MA) režimu, takáto TKB súvisí s vysokou peritransplantačnou mortalitou (2). Zavedenie redukovaného prípravného režimu (Reduced Intensity Conditioning = RIC), neablatívnej TKB (Nonablative Stem Cell Transplant = NST) a široké použitie nepríbuzných darcov rozšírili možnosť poskytnúť TKB väčšiemu počtu pacientov s MDS. Neustály vývoj medikamentóznej a transplantačnej terapie robí rozhodovanie o terapii chorého s MDS čoraz zložitejším.

Retrospektívna analýza IBMTR porovnávala netransplantovaných chorých z International MDS Risk Analysis Workshop a dva súbory transplantovaných, jeden s MDS a druhý so sekundárnou AML po MDS (3). Pacienti s IPSS so stredným-2 a vysokým rizikom profitovali z okamžitej TKB od zhodných príbuzných darcov (matched related

donors = MRD). Odloženie TKB bolo prínosom pre chorých s IPSS s nízkym a stredným-1 rizikom. Väčšina transplantačných centier si osvojila odporúčenie odložiť TKB pri MDS s nízkym alebo stredným-1 rizikom a ponúknuť TKB pacientom s MDS so stredným-2 a vysokým rizikom. Novšie navrhnutý model rizika pre *de novo* MDS a sekundárny MDS používa ako nezávislé nepriaznivé faktory zlý klinický stav, vyšší vek, trombocytopeniu, anémiu, zrnčenie blastových buniek v kostnej dreni, leukocytózu, abnormality chromozómu 7 alebo komplexné (≥ 3) a transfúzie. A WHO klasifikácia a WPSS má takisto významný vplyv na výsledok TKB (4). Päťročné celkové prežívanie po TKB pre refraktérnu anémiu (RA) je 80 %, ale iba 57 % pri RA s mnoholíniovou dyspláziou, 51 % pri RA so zrnčením blastov RAEB-1, 28 % pri RAEB-2 a 25 % pri akútnej leukémii vychádzajúcej z MDS. So zvyšovaním závažnosti choroby sa zvyšuje 5-ročná pravdepodobnosť relapsu a peritransplantačnej mortality (Transplant Related Mortality = TRM). Závislosť od transfúzií súvisí so skráteným prežívaním a zvýšenou TRM. A aj keď chelatačná liečba má potenciál zlepšiť výsledok TKB, je primerané zvážiť TKB u chorých s nízkym IPSS rizikom, keď sa stanú závislí od transfúzií, a neodpovedajú na medikamentóznou liečbu. Negatívny vplyv viaclíniovej dysplázie a závislosti od transfúzií na celkové prežívanie a TRM platí aj pre chorých bez zrnčenia blastov. Preto v súčasnosti nie je jedinou indikáciou na TKB pri MDS IPSS stredné-2

a vysoké riziko. Optimálne načasovanie TKB pri sekundárnom MDS, ktorý má horšiu prognózu ako *de novo* MDS, nie je známe.

Okamžitá transplantácia, indukcia alebo hypometylačné látky pred TKB

Relaps je veľkou prekážkou pre úspech TKB pri MDS. Relaps je pravdepodobnejší po RIC a NST ako po MA TKB, hlavne pri pokročilom MDS (5). Vyššie IPSS skóre a potreba transfúzií sú známe ukazovatele horšieho celkového prežívania. Intenzívna chemoterapia a následná TKB dosahujú 4-ročné prežívanie bez choroby približne u 30 % chorých. Štúdiá porovnávajúca indukčnú chemoterapiu pred MA TKB proti okamžitej TKB pre MDS RAEB-t a sekundárnu AML nezistila štatisticky významný rozdiel v prežívaní. Je preto možné, že indukčná chemoterapia vedie k vyššej TRM, a tak anuluje prínos cytoredukcie pred TKB, prinajmenej s MA režimom. Navyše, indukčná chemoterapia nie je vhodná pre mnohých chorých s MDS. Hypometylačné látky môžu zlepšiť východisko pred TKB. V súčasnosti nie sú jasné údaje o vplyve intenzívnej chemoterapie alebo hypometylačných látok na výsledok TKB pre MDS. Okamžitá TKB a TKB po indukčnej chemoterapii alebo hypometylačných látkach sú všetko validné prístupy pri pokročilom MDS. Pri pokročilom MDS decitabín dosahuje lepšie celkové prežívanie v porovnaní s intenzívnou chemoterapiou vďaka nižšej včasnej mortalite, nie vyšším výskytom odpovede.

V štúdiu MA TKB od MRD alebo MUD jedna skupina MDS chorých dostala pred TKB 1 až 7 cyklov azacytidínu (6). Pravdepodobnosť ročného celkového prežívania bola porovnateľná so skupinou bez predliečenia pred TKB (64 % verus 70 %).

Vek a prípravný režim

Prevažná väčšina diagnóz MDS sa vyskytuje u jedincov vo veku nad 55 – 60 rokov, čo sa často považuje za hranicu na použitie plnej myeloablácie. Štúdia MA TKB pre včasnú a pokročilú hematologickú malignitu ukázala TRM v deň +100 a deň +365, 13 a 30 % je pre včasnú chorobu a 21 a 49 % pre pokročilé štádium choroby (7). Určujúcimi faktormi TRM u starších chorých je pokročilá choroba a stupeň II – IV reakcie štepu proti príjemcovi (Graft Versus Host Disease). TRM je významne vyššia u jedincov nad 50 rokov v deň +30 pri MA TKB. MA HCT od MRD vedie k 27 % nerelapsovej mortalite (NRM) bez relapsu v deň +100 a až k 43 % mortalite po 3 rokoch. A hoci MA TKB môže byť voľbou pre vybraných chorých nad 50 rokov, relatívne vysoká TRM/NRM bola podnetom na použitie NST a RIC u chorých nad 55 – 60 rokov a u chorých s komorbiditami. Takýto prístup môže znížiť 3-ročnú nerelapsovú mortalitu na 21 % u chorých so štandardným rizikom a mediánom veku 55 rokov (8). Retrospektívna analýza porovnávajúca NST a MA u chorých > 50 rokov s rôznymi hematologickými malignitami ukázala trend na zlepšenie 2-ročného prežívania po NST bez rozdielu v PFS (9). Riziko relapsu po NST prípravnom režime je vyššie, ale NRM je nižšia. Aj keď údaje o NRM nehovoria jednoznačne v prospech RIC pre chorých vo veku 50 – 60 rokov, neexistujú štúdie pri MDS, ktoré by favorizovali MA TKB v zmysle celkového prežívania a prežívania bez choroby (DFS). GVHD je častejšia u starších. RIC a NST vedú k nižšiemu výskytu akútnej GVHD v porovnaní s MA prípravným režimom. Tento moment môže favorizovať použitie RIC u jedincov vo veku nad 50 rokov.

Zdroj krvotvorných buniek

Pri MA TKB štep periférnych krvotvorných buniek v porovnaní s kostnou dreňou vedie k rýchlejšiemu zotaveniu neutrofilov a trombocytov a nižšiemu výskytu relapsu do 3 rokov (21 %) bez ohľadu na štádium choroby. Pravdaže, štep periférnych krvotvorných buniek zvyšuje riziko akútnej a chronickej GVHD. Pri NST štep periférnych krvotvorných buniek urýchlil zotavenie neutrofilov, znižuje nároky na transfúzie, ale zvyšuje riziko chronickej GVHD (10). Štep periférnych krvotvorných buniek znižuje výskyt zlyhania

liečby a dosahuje v 50 % 2-ročné prežívanie bez udalosti (EFS). Štep periférnych krvotvorných buniek je výhodnejší pre chorých s pokročilým MDS, pretože môže znížiť riziko relapsu pre zvýšenie riziko GVHD (11).

Autológna transplantácia krvotvorných buniek

Autológna TKB sa používa ako konsolidačná liečba pri akútnej myeloblastovej leukémii (AML) v prvej kompletnej remisii (KR1) u chorých bez vhodného darcu. Menej je známe jej použitie pri MDS. Dlhodobé sledovanie v ojedinelých štúdiách ukázalo jej uskutočnenie približne u 60 % chorých, ktorí dosiahnu KR po intenzívnej chemoterapii, ale výskyt relapsu je 58 – 75 % a prevažne do dvoch rokov od TKB. Použitie periférnych krvotvorných buniek urýchljuje zotavenie krvotvorby, ale výsledky sú podobné ako pri kostnej dreni (12). Porovnanie alogénnej (MUD a MRD) a autológnej TKB ukázalo 3-ročné prežívanie bez choroby pre MUD 25 %, MRD 36 % a autológnu TKB 30 % (13). Novšia retrospektívna analýza ukazuje lepšie výsledky 3-ročného celkového prežívania, pri MUD v KR1 50 %, autológna TKB v KR1 41 % a okamžitá MUD v 40 %. Významne vyšší je výskyt relapsu po autológnej TKB v KR1 (62 %) ako po MUD v KR1 (24 %) a prvotíniovej MUD (30 %) (14). Autológna TKB môže byť uskutočnená a poskytuje dlhodobé prežívanie bez choroby u niektorých MDS chorých, ale vysoký výskyt relapsu všeobecne favorizuje alotransplantáciu.

Myeloablatívna transplantácia krvotvorných buniek

Od roku 2000 24 štúdií hodnotilo použitie myeloablatívnej alotransplantácie pri MDS. Väčšina chorých bola transplantovaná do jedného roka od diagnózy, vekový rozsah bol 32 – 59 rokov. Väčšina štúdií zahŕňala aj chronickú myelomonocytovú leukémiu, myeloproliferatívne neoplázie a AML a ani jedna iba *de novo* MDS. Navyše, používali rôzne typy darcov: MRD, MUD, syngénnych, nezhodných príbuzných a pupočníkovú krv. Zdrojom krvotvorných buniek bola kostná dreň a periférne krvotvorné bunky. Najčastejšie sa používajú prípravné režimy BuCy a Cy/TBI a cyklosporín A v profylaxii GVHD. Nie je rozdiel medzi režimom BuCy a Bu/TBI. Riziko akútnej GVHD stupňa II – IV je v rozsahu 18 až 100 % a výskyt relapsu 24 % do 1 roka a 36 % do 5 rokov. Po TKB pre RA/RARS je riziko relapsu do 5 rokov nižšie (12 %) (15). Celkové prežívanie 4 roky po MA TKB je v 52 % a NRM 19 % do dňa +100 a 61 % do 5 rokov. Výskyt primár-

neho zlyhania štepu je do 9 %. Transplantácia krvotvorných buniek ostáva jedinou kuratívnu liečbou MDS. MA TKB má vysokú TRM a je limitovaná pre mladších chorých.

Nemyeloablatívny (NST) alebo redukovaná intenzita prípravného režimu (RIC) transplantácie krvotvorných buniek

MA TKB u starších chorých súvisí s 43 % NRM do troch rokov. Preto NST a RIC je priechodnejší, ale miernejšia cytoredukcia môže zvýšiť výskyt relapsu. Nepozoruje sa rozdiel medzi NST a RIC TKB u pacientov s MDS a AML (16). Štúdie zahŕňajú pacientov s mediánom veku > 40 rokov. V štúdiách s NST je dlhší interval medzi diagnózou a TKB v porovnaní s MA TKB. Iba malá časť chorých dostala indukčnú chemoterapiu v štúdiách s NST. Popri pacientoch s MDS štúdie zahŕňali chorých so sekundárnou AML, tAML, chronickou myelomonocytovou leukémiou, *de novo* AML, myeloproliferatívnu neopláziu a lymfómom, čo prekryvalo výsledky pri MDS. Štepy boli od MRD, nezhodných príbuzných darcov, MUD a nezhodných nepríbuzných darcov. Zdrojom krvotvorných kmeňových buniek bola periférna krv, kostná dreň a pupočníková krv. Najbežnejšie sa prípravný režim zakladal na fludarabíne a cyklosporín A a takrolimus sa najčastejšie použili na profylaxiu GVHD. Primárne zlyhanie štepu sa vyskytovalo v 15 %, akútna GVHD stupňa II – IV v 9 – 63 %. Riziko relapsu medzi 6 až 61 %. Celkové prežívanie sa pohybuje v rozsahu medzi 44 % do 1 roka a 46,1 % do 5 rokov. NRM medzi 0 % v deň +100 a 33,9 % do 5 rokov. Medián sledovania pacientov v štúdiách bol 14 mesiacov do viac ako 4 rokov. V štúdiách je všeobecne vysoký výskyt relapsu, prekvapivo nízke zlyhanie prihojenia a nízka NRM. RIC a NST sú vhodné liečebné možnosti pre starších chorých s MDS. Vo veľkom rozsahu sa prekývajú v publikovaných štúdiách výskyt celkového prežívania a prežívania bez choroby po MA a RIC/NSTTKB. Preto je možné, že aj pre mladších chorých s MDS, ktorí sú schopní tolerovať MA TKB, môže byť primeraná RIC a NST TKB. Túto dilemu nie je možné rozriešiť na základe súčasne dostupných údajov.

Transplantácia pupočníkovej krvi

Celková mortalita, TRM a zlyhanie terapie sú podobné pre transplantáciu pupočníkovej krvi (PuK). Prospektívna štúdia transplantácie PuK 13 dospelých s pokročilým MDS ukázala dvojročné prežívanie bez choroby 76,2 % a jediný chorý neprihobil štep (17). Porovnanie u starších chorých (nad 55 rokov) s AML/MDS po MRD

RIC alebo s transplantáciou PuK poukázala na porovnateľné 3-ročné prežívanie bez progresie (30 a 34 %) a celkové prežívanie (43 a 34 %) pri oboch typoch TKB. Porovnateľný bol výskyt akútnej GVHD stupňa II – IV a TRM do dňa +180, ale po transplantácii PuK bola zriedkavá chronická GVHD (17 % voči 40 % po MRD RIC) (18). Transplantácia PuK sa javí ako možná alternatíva pre chorých s vysokorizikovým MDS bez vhodného darcu. V súčasnosti veľký počet centier preferuje MUD pred štepom PuK, ale nižší výskyt GVHD a potenciálne použitie dvoch štepov PuK môže zmeniť výber štepu pre TKB.

Výzvy

Koncept použitia alogénnej TKB u MDS chorých s IPSS stredným-2 a vysokým rizikom sa opiera o štúdie registrov, ktoré zahrnuli mladších chorých s MRD MA TKB. Takýto prístup má niekoľko obmedzení. IPSS nezohľadňuje potrebu transfúzií a mnoholíniovú dyspláziu, ktorá ovplyvňuje prognózu pacientov s MDS. WHO klasifikácia a WPSS ukazujú úzku súvislosť medzi závažnosťou MDS a výsledkom TKB. Pacienti, ktorých jediným prejavom MDS je závislosť od transfúzií a neodpovedajú na rastové faktory alebo inú terapiu, môžu profitovať z TKB napríklad nízkemu IPSS skóre. Podobne MDS s monozómiou 7 alebo komplexným karyotypom sa v mnohých centrách okamžite transplantuje. Sekundárny MDS je ďalšia špeciálna indikácia TKB a jeho diagnózu by malo rýchlo nasledovať spustenie pátrania po darcovi. So zväčšovaním populácie prežívajúcej rakovinu sa stane MDS v súvislosti s terapiou predmetom klinického výskumu, ale v súčasnosti sa manažuje ako *de novo* MDS. Väčšina pacientov s MDS, ktorí sú indikovaní na TKB, sú starší a pravdepodobne dostanú RIC TKB. Navyše, alternatíva TKB teraz zahŕňa medikamentóznou terapiu, ktorá môže zlepšiť celkové prežívanie. Žiadna štúdia neporovnala výsledok RIC TKB so súčasnou medikamentóznou terapiou MDS. CIBMTR údaje o RIC a NST pre MDS sa vyvíjajú, zaujímavá by bola retrospektívna analýza týchto dvoch skupín chorých. Budúce prospektívne randomizované štúdie budú potrebovať podchytiť heterogénnu povahu MDS; možno použitím WHO klasifikácie a WPSS, ktoré sa v súčasnosti používajú.

Budúcnosť

Vyšší vek obmedzuje dostupnosť HLA zhodných súrodeneckých darcov pre pacientov s MDS. Použitie MUD a UCB pre TKB sa široko uplatňuje u dospelých s leukémiou. Menej sa vie o výsledkoch u pacientov s MDS. Zvýšený

výskyt GVHD, NRM a infekcií môže anulovať prínos alogénnej TKB v porovnaní s medikamentóznou liečbou. Jedine prospektívne štúdie pomôžu zistiť, ktorá liečba je lepšia. Črtá sa veľká štúdia na základe dostupnosti MRD a MUD. Avšak, takúto štúdiu môže urobiť jedine veľká pracovná skupina. Optimalizácia RIC režimov môže viesť k zlepšeniu celkového prežívania a prežívania bez choroby, ako napríklad busulfán vnútrožilovo jedenkrát denne, fludarabín a antitymocytovej globulín (19). Takýto režim u chorých v KR1 dosahuje 3-ročné prežívanie v 78 % a prežívanie bez udalostí v 74 %. Je známe, že TKB pre MDS so zmožením blastov (> 5 až 10 %) súvisí s vysokým rizikom relapsu, obzvlášť v kombinácii s RIC. Otázkou zostáva, či predliečenie cytostatikami a/alebo hypometylačnou liečbou pred TKB nezlepší OS a EFS, obzvlášť pri RIC. Prínos intenzívnej indukčnej terapie pred RIC nie je dokázaný. Mikrobiálna kolonizácia, zhoršenie celkového stavu a významná predtransplantačná mortalita môže viesť k horšiemu prežívaniu pri takomto prístupe. Hypometylačné látky sú dobre tolerované, podávajú sa ambulantne a môžu znížiť nálož blastov. Pravdaže, táto liečba nie je kuratívna a väčšina odpovedí je prechodná. Budúce štúdie by sa mali zamerať na optimalizáciu rozsahu hypometylačnej terapie pred TKB.

Literatúra

1. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002;99:1943–1951.
2. Wallen H, Gooley TA, Deeg HJ, Pagel JM, Press OW, Appelbaum FR, et al. Ablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults 60 years of age and older. *J Clin Oncol*. 2005;23:3439–3446.
3. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Perez WS, Anasetti C, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579–585.
4. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, et al. WHO classification and WPSS predict post transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the GITMO (gruppo italiano trapianto di midollo osseo). *Blood*. 2008;112:895–902.
5. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG, et al. Relapse risk in patients with malignant disease given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2007;110:2744–2748.
6. Field T, Perkins J, Alsina M, Ayala E, Fernandez HF, Janssen W, et al. Pre-transplant 5-Azacytidine may improve outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood*. 2006;108: abstract 3664.
7. Ditschkowski M, Elmaagacli AH, Trenscheil R, Steckel NK, Koldehoff M, Beelen DW. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in elderly patients. *Clin Transplant*. 2006;20:127–131.

8. Kahl C, Storer BE, Sandmaier BM, Mielcarek M, Maris MB, Blume KG, et al. Relapse risk in patients with malignant disease given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2007;110:2744–2748.
9. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood*. 2005;105:1810–1814.
10. Dey BR, Shaffer J, Yee AJ, McAfee S, Caron M, Power K, et al. Comparison of outcomes after transplantation of peripheral blood stem cells versus bone marrow following an identical nonmyeloablative conditioning regimen. *Bone Marrow Transplant*. 2007;40:19–27.
11. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, Ruutu T, Locatelli F, Boogaerts MA, et al. 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;99:4370–4378.
12. de Witte T, Brand R, van Biezen A, Delforge M, Biersack H, Or R, et al. The role of stem cell source in autologous hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes. *Haematologica*. 2006;91:750–756.
13. de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the chronic leukaemia working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2000;110:620–630.
14. Al-Ali HK, Brand R, van Biezen A, Finke J, Boogaerts M, Fauser AA, et al. A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2007;21:1945–1951.
15. Chang CK, Storer BE, Scott BL, Bryant EM, Shulman HM, Flowers ME, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia arising from myelodysplastic syndrome: Similar outcomes in patients with *de novo* disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorders. *Blood*. 2007;110:1379–1387.
16. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004;104:865–872.
17. Ooi J, Iseki T, Takahashi S, Tomonari A, Ishii K, Takasugi K, et al. Unrelated cord blood transplantation for adult patients with advanced myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2003;101:4711–4713.
18. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, Miller JS, Arora M. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:282–289.
19. Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, et al. Once daily IV busulfan and fludarabine (IV Bu-Flu) compares favorably with IV busulfan and cyclophosphamide (IV Bu-Cy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:672–684.

Doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc.

Klinika hematológie a transfuziologickej LF UK, SZU a UNB
Antolská 11, 851 07 Bratislava
mistrík@pe.unb.sk