

Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda

David Gómez-Almaguer, Juan Antonio Flores-Jiménez, Olga Cantú-Rodríguez, César Homero Gutiérrez-Aguirre

RESUMEN

El trasplante de células hematopoyéticas en sus diversas modalidades se ha utilizado como tratamiento de la leucemia mieloide aguda, sobre todo en pacientes en recaída leucémica. Hoy en día diferentes marcadores citogenéticos y moleculares han permitido orientar el tratamiento de cada paciente en forma individualizada. De esta manera es posible evaluar el riesgo y con ello el pronóstico de dicho paciente. La supervivencia a largo plazo sigue siendo un reto para el clínico con números no muy alentadores para países como el nuestro. La adición de medicamentos, como el ácido holo-transretinoico a esquemas de quimioterapia ha demostrado una excelente respuesta y tasas de curación en la leucemia promielocítica. La combinación de citotoxicidad y efecto de injerto *versus* leucemia han permitido al trasplante de células hematopoyéticas consolidarse como un recurso terapéutico importante, siempre orientado por variables como la edad y condición clínica del paciente, grupo de riesgo y disponibilidad de donador compatible.

Palabras clave: leucemia mieloide aguda, trasplante de células hematopoyéticas, marcadores citogenéticos.

ABSTRACT

Hematopoietic stem cell transplantation in its various forms has been used as a treatment for acute myeloid leukemia principally as rescue in relapsed leukemia. Today different cytogenetic and molecular markers have allowed guide treatment for each patient in a more individualized manner. In this way it is possible to assess the risk and thus the prognosis of the patient. The long-term survival remains a challenge for clinicians with not very encouraging numbers for developing countries. The addition of medications such as all-trans retinoic acid to chemotherapy regimens has demonstrated an excellent response and cure rates in promyelocytic leukemia. The combination of cytotoxicity and graft versus leukemia effect has allowed hematopoietic stem cell transplantation to be considered as an important therapeutic resource always guided by variables such as age, clinical condition, risk group and matched donor availability.

Key words: acute myeloid leukemia, hematopoietic stem cell transplantation, cytogenetics.

La leucemia mieloblástica aguda es una enfermedad clonal de las células hematopoyéticas que han perdido la capacidad de responder a los mecanismos que regulan la proliferación celular. En las últimas dos décadas se ha observado mejoría importante en el pronóstico de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda, esto puede ser explicado por diferentes factores, entre otros la aparición de

tratamientos específicos como el ácido holo-transretinoico en la leucemia promielocítica aguda, mejor técnica para el trasplante de células hematopoyéticas, advenimiento de los trasplantes de intensidad reducida y, por supuesto, a la mayor facilidad de acceso a la terapia de apoyo o soporte de medicina transfusional, además de la aparición de nuevos y mejores antibióticos, antimicóticos, antivirales, etc.

Un estudio reciente demostró que en los países desarrollados la supervivencia a cinco años del diagnóstico aumentó en pacientes jóvenes, siendo del orden de 52.3% en población entre 15 y 34 años (años 2000-2004).¹ Sin embargo, a pesar de estos avances el índice de remisión inicial es de 70% en adultos jóvenes, 50% en adultos de mediana edad y sólo de 25% en adultos mayores.²

La leucemia mieloblástica aguda puede clasificarse morfológicamente con histoquímica y por citometría de flujo. Se reconocen los ocho grupos clásicos de la clasificación franco-américo-británica (FAB) que van del M0 a

Servicio de Hematología. Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, NL. México.

Correspondencia: Dr. David Gómez Almaguer. Madero y Gonzalitos sin número. Colonia Centro. Monterrey 64460, Nuevo León. Correo electrónico: ramonmartinezfm@hotmail.com

Este artículo debe citarse como: Gómez-Almaguer D, Flores-Jiménez JA, Cantú-Rodríguez O, Gutiérrez-Aguirre CH. Utilidad del trasplante de células hematopoyéticas en la leucemia mieloide aguda. Rev Hematol Mex 2012;13(2):74-79.

www.nietoeditores.com.mx

M7.³ Para propósitos de riesgo existen diversos factores de mal pronóstico, como mayor edad del paciente, cifra elevada de leucocitos al diagnóstico, leucemia secundaria a un síndrome mielodisplásico o tratamiento citotóxico para otra neoplasia, falta de respuesta con el primer ciclo de quimioterapia, etc.⁴ Sin embargo, en la actualidad se utiliza más frecuentemente la clasificación citogenética, que es más precisa si se combina con la información molecular.^{5,6} Se reconocen tres grupos de riesgo: bajo, intermedio y alto.⁷ Esta clasificación es útil para elegir la mejor opción de consolidación luego que el paciente logre la remisión con el esquema de inducción, ya sea quimioterapia o un trasplante de células hematopoyéticas. Por ejemplo, un paciente con inversión del cromosoma 16 tiene riesgo bajo; un paciente con cariotipo normal tiene riesgo intermedio y un paciente con monosomía de los cromosomas 5 o 7 tiene riesgo alto. Esto permite con gran certeza conocer el futuro del paciente y sus posibilidades de supervivencia si solo se trata con quimioterapia convencional. La decisión de trasplantar a un paciente joven, con buena respuesta a la quimioterapia suele depender en gran parte de esta información. En los pacientes con citogenética normal resultan de gran utilidad los marcadores moleculares, como el FLT3-ITD, CEBPA y NPM1, marcadores de pronóstico para identificar el riesgo de recaída después de que se ha logrado la remisión completa.⁸

Otro ejemplo notable es el caso de la variante M3, leucemia que es identificada por la translocación balanceada entre los cromosomas 15 y 17, con su gen quimérico PML-RAR, la cual no debe considerarse candidata a trasplante a menos que el paciente tenga una recaída o resistencia al tratamiento moderno que puede incluir el ácido holo-transretinoico y el trióxido de arsénico.⁹⁻¹²

El tratamiento convencional de la leucemia mieloblástica aguda (con excepción de la leucemia promielocítica o M3) se basa en quimioterapia denominada 3+7, que incluye inicialmente tres dosis de antraciclina (daunomicina 45-90 mg por día por 3 días) y siete días de citarabina 100 a 200 mg/m²/día intravenosos en infusión continua por siete días.^{13,14} Una vez obtenida la remisión se utilizan dosis altas de citarabina por 2-3 ciclos y termina el tratamiento.¹⁵ Aun en el mejor de los casos, es decir pacientes jóvenes con riesgo bajo, la cifra de 40-50% de supervivencia es lo habitual.¹⁶ En el tercer mundo las cifras son mucho menos alentadoras, en nuestro país difícilmente logramos cifras superiores al 20% a cinco años del diagnóstico.¹⁷

TRASPLANTE VS QUIMIOTERAPIA

Una vez que el paciente se encuentra en su primera remisión, el tratamiento de consolidación debe ser elegido de acuerdo con el grupo de riesgo del paciente. Los pacientes de riesgo bajo o habitual [t(8;21), inv(16), t(16;16)] deben recibir terapia con dosis altas de citarabina.¹⁵ Estos pacientes pueden tener una supervivencia de 60% cuando se utilizan 2 a 4 ciclos de consolidación con dosis altas de citarabina. Los pacientes de riesgo bajo no obtienen beneficio si reciben un trasplante autólogo o alogénico cuando están en su primera remisión por lo que no está indicado en estos pacientes. Los pacientes de riesgo intermedio y alto idealmente deben ser candidatos a un trasplante de células hematopoyéticas ya que cuando se utiliza solamente quimioterapia (dosis altas de Ara-C) como consolidación, la supervivencia es menor al 20%.¹⁸ El trasplante autólogo de células hematopoyéticas (auto-TCH) es una opción que puede utilizarse principalmente en los pacientes que no disponen de un donador HLA compatible o en pacientes mayores de 70 años con co-morbilidades que limitan la realización de un trasplante alogénico. Vellenga y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado de pacientes con leucemia mieloblástica aguda en primera remisión, que los pacientes que recibieron un auto-TCH tienen menos recaídas que los que recibieron solamente quimioterapia (58% vs 70%, p=0.02).¹⁹ De acuerdo con el CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) la supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda que reciben un auto-TCH en etapa inicial de la enfermedad es de 45% a cinco años. En el Cuadro 1 se señalan algunos de los estudios publicados.

TRASPLANTE ALOGÉNICO

El trasplante alogénico de células hematopoyéticas Alo-TCH es la mejor alternativa en pacientes con leucemia mieloblástica aguda de riesgo intermedio y alto ya que puede curar aproximadamente al 50% de estos enfermos. El efecto curativo de esta opción terapéutica se debe a la acción de la quimioterapia utilizada en el esquema de acondicionamiento, en combinación con la enfermedad injerto contra leucemia.²⁰ De acuerdo con datos del CIBMTR actualmente la leucemia mieloblástica aguda es la principal indicación para alo-TCH, con lo que se consigue una supervivencia en pacientes que se trasplantan en etapa

inicial de la enfermedad de 55% a cinco años contra 20% de los que se trasplantan en etapas avanzadas. Puede ser controversial realizar un alo-TCH en pacientes con bajo riesgo de recaída, pero en los de alto riesgo en primera remisión, segunda remisión o pacientes con enfermedad resistente, el alo-TCH es la mejor opción terapéutica. Además, es conveniente tomar en cuenta que los pacientes que se trasplantan en segunda remisión o con actividad leucémica tendrán menos posibilidades de lograr remisión con el trasplante.²¹ Una vez que se ha tomado la decisión de realizar un alo-TCH de donador relacionado es necesario elegir el esquema de acondicionamiento que se utilizara, tomando en cuenta las ventajas y desventajas que ofrecen los esquemas mieloablativos y los de intensidad reducida.

TRASPLANTE MIELOABLATIVO

Este tipo de trasplante se basa, en buena parte, en quimioterapia intensiva o radioterapia con quimioterapia, está indicado en pacientes jóvenes menores de 50 años y en buen estado físico. Es ideal para pacientes con resistencia a la quimioterapia o en segunda remisión. La quimioterapia intensiva puede, en teoría, eliminar una gran parte de la clona maligna y permitir que se establezca el efecto del injerto contra el tumor. Es un trasplante con gran riesgo que requiere obligatoriamente hospitalización y su costo es mayor al trasplante de intensidad reducida.

Si el trasplante se efectúa cuando aún se encuentran blastos en la médula ósea (más del 5%) o circulando, las posibilidades de remisión prolongada o curación se reducen notablemente. En un análisis del CIBMTR realizado en 1673 pacientes sin remisión al momento del trasplante, se documentó una supervivencia a cinco años del 17%.⁸ Esta cifra no es del todo mala si consideramos que la quimioterapia u otra modalidad no prolongan significativamente la supervivencia, dicho de otra manera, una modalidad otorga 17% y la otra 0%. Es evidente que el alo-TCH mieloablativo ha aumentado la supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda, pero su utilidad está reservada prácticamente para ciertos grupos de pacientes jóvenes.²² La mayoría de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda no pueden beneficiarse con esta opción terapéutica ya que la edad promedio al momento del diagnóstico es de 67 años.²² Las principales limitaciones de los esquemas mieloablativos son el costo,

la edad del paciente y la mortalidad relacionada con la toxicidad del esquema de acondicionamiento.

En un país con recursos limitados, la decisión de trasplantar a estos pacientes debe ser meditada cuidadosamente. Se debe insistir siempre en efectuar el trasplante en el momento de la remisión completa.

TRASPLANTE DE INTENSIDAD REDUCIDA

Las ventajas de este tipo de trasplante son múltiples: menos toxicidad, se puede efectuar en forma ambulatoria, no se requiere una unidad de trasplante de médula ósea convencional, se puede llevar a cabo en pacientes hasta de 70 años y es de menor costo. En un estudio mexicano multicéntrico se demostró que alrededor de 60% de los pacientes con leucemia mieloblástica aguda obtienen buenos resultados a mediano plazo.²³

De la misma forma que ocurre en el trasplante mieloablativo, los pacientes que se trasplantan en segunda remisión con esquemas de intensidad reducida tienen peor pronóstico. En un estudio realizado en México comparando el alo-TCH en pacientes con leucemia mieloblástica aguda en primera remisión vs segunda remisión se encontró que la frecuencia de recaída fue menos frecuente en el grupo trasplantado en primera remisión (35 vs 95%, $p < 0.05$) con supervivencia de 50% y 15%, respectivamente.²¹ (Cuadro 2)

Un estudio muy interesante, aunque retrospectivo, hace una comparación entre los pacientes con leucemia mieloblástica aguda de alto riesgo en primera remisión, los pacientes que tuvieron donador compatible trasplantados con un esquema de intensidad reducida y el resto recibió quimioterapia. El grupo de trasplante de intensidad reducida presentó supervivencia libre de enfermedad de 54% y el grupo de quimioterapia sólo 30% ($p < 0.01$).²⁴ Esta es también nuestra experiencia y siempre que existe un donador disponible y compatible, preferimos el trasplante a la quimioterapia, a menos que se trate de un paciente con muy buen pronóstico.

El trasplante de intensidad reducida es comparable al convencional mieloablativo, si bien los pacientes recaen con mayor frecuencia con el trasplante de intensidad reducida, la mortalidad relacionada con el trasplante es menor y por ello las posibilidades de supervivencia son muy similares a largo plazo. En un estudio realizado recientemente se comparó la supervivencia de pacientes

Cuadro 1. Supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda y trasplante autólogo

<i>Estudio</i>	<i>Edad (límites)</i>	<i>Acondicionamiento</i>	<i>n</i>	<i>Recaída</i>	<i>MRT</i>	<i>Supervivencia</i>
Vellenga, et al ¹⁹ HOVON	49 (16-60)	Bu-Cy	258	58%	4%	44% en RC1
Thomas, et al ³⁰ GIMEMA	63 (60-69)	BAVC	35	57%	15%	39% en RC1
de Witte, et al ³¹	51 (16-67)	Cy-TBI or BuCy	65	60%	12%	37% en RC1
Martins, et al ³²	24 (2-56)	Bu-Mel Bu-V	42	48%	14%	52% en RC1

MRT=mortalidad relacionada con el trasplante, RC1= trasplante en primera remisión completa, RC2= trasplante en segunda remisión completa, Flu=fludarabina, Cy=ciclofosfamida, Bu=busulfán, Mel=melfalán, C=citarabina, Id=idarrubicina, ATG=globulina antitímocito, B=carmustine, A=amsacrina, V=etopósido, TBI=total body irradiation.

Cuadro 2. Supervivencia de pacientes con leucemia mieloblástica aguda y trasplante alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida

<i>Estudio</i>	<i>Edad</i>	<i>Acondicionamiento</i>	<i>n</i>	<i>Recaída</i>	<i>MRT</i>	<i>Supervivencia</i>
Gutiérrez, et al ²¹	31 (3-49)	Flu-Cy-Bu	31	54%	10%	50% en RC1 15% RC2
De Lima, et al ²⁶	58 (22-75)	Flu-Mel Flu-AraC-Id	11	40%	30%	40% en RC1
Blaise et al ²⁷	52 (26-60)	Flu-Bu-ATG	31	18%	9%	79% en RC1
Van Besien et al ²⁸	52 (17-71)	Flu-Mel-C	9	32%	11%	48% en RC1
Grigg et al ²⁹	45 (19-60)	Flu-Cy	34	37%	15%	68% en RC1

MRT=mortalidad relacionada con el trasplante, RC1=trasplante en primera remisión completa, RC2= trasplante en segunda remisión completa, Flu=fludarabina, Cy=ciclofosfamida, Bu=busulfán, Mel=melfalán, AraC=citarabina, Id=idarrubicina, ATG=globulina antitímocito, C=alemtuzumab.

con leucemia mieloblástica aguda que recibieron un alo-TCH con esquema de acondicionamiento mieloablatoivo vs un trasplante de intensidad reducida,²² se incluyeron 45 y 67 pacientes respectivamente, y no se encontró diferencia significativa a dos años, pero sí se observó mayor mortalidad por causa diferentes a la recaída leucémica en el grupo de trasplante mieloablatoivo (22 vs 8%). Es importante señalar que en muchos de los estudios comparativos entre trasplante con esquema mieloablatoivo o no mieloablatoivo, los pacientes que ingresan al grupo de trasplante de intensidad reducida son los que tienen mayor edad o peor estado general, por lo que no son candidatos a recibir un trasplante mieloablatoivo. Quizá si se incluyeran pacientes jóvenes rutinariamente para

recibir un trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida, los resultados serían aún mejores.²³

DONADOR NO RELACIONADO

Sólo 25% de los pacientes que requieren un trasplante alogénico tiene un donador HLA compatible. El uso de donadores HLA idénticos diferentes a los hermanos y de células del cordón umbilical permite que en los países desarrollados, virtualmente todos los pacientes con indicación puedan potencialmente ser trasplantados. Los resultados no son iguales, pero sí son mejores que la quimioterapia en pacientes de alto riesgo. Las unidades de células de cordón umbilical pueden utilizarse con algunos

antígenos HLA incompatibles entre unidad y receptor aumentando la posibilidad de encontrar una unidad compatible; sin embargo, muchas de las unidades de células de cordón no tienen el número suficiente de células hematopoyéticas, por lo que no pueden utilizarse en primera instancia. El trasplante haploidéntico promete ser una opción que podría llegar a sustituir a otras alternativas. Inicialmente el trasplante haploidéntico se utilizó en forma aislada debido a la alta incidencia de enfermedad injerto contra huésped en trasplantes no manipulados; sin embargo, actualmente con la posibilidad de realizar una selección de células hematopoyéticas CD34+ para ser trasplantadas, este tipo de trasplante se ha incrementado cuando no hay un donador HLA compatible. Existen otros métodos para evitar el rechazo y la enfermedad de injerto contra huésped, entre ellos alemtuzumab *in vivo* o *in vitro* y las dosis altas de ciclofosfamida postrasplante.³³ El trasplante haploidéntico se encuentra en una etapa de muy rápido desarrollo y es ya una opción interesante en nuestro medio. En un estudio publicado Aversa y colaboradores demostraron una supervivencia de 48% a 22 meses en 42 pacientes que recibieron un trasplante haploidéntico por leucemia mieloblástica aguda en primera o segunda remisión y con incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda de 8%.²⁵ El costo de este tipo de trasplante continúa siendo elevado para países en desarrollo lo que limita su aplicación rutinaria; sin embargo, es posible adaptarlo a las circunstancias mexicanas y de países en desarrollo.

CONCLUSIONES

Es necesario definir el grupo de riesgo al que pertenece cada paciente con leucemia mieloblástica aguda de acuerdo no sólo con la edad del paciente o variedad histológica de la leucemia, sino también empleando estudios de citogenética y marcadores moleculares con el fin de ofrecerle la mejor opción terapéutica. Es indudable que el trasplante de células hematopoyéticas continúa siendo un recurso curativo para los pacientes con leucemia mieloblástica aguda de riesgo intermedio o alto y pacientes de riesgo bajo en recaída. Los pacientes de riesgo alto e intermedio son candidatos a trasplante lo más pronto posible luego de la primera remisión. La elección del tipo de trasplante siempre deberá individualizarse tomando en cuenta las condiciones clínicas del paciente, su riesgo,

la disponibilidad de un donador compatible y las posibilidades económicas.

REFERENCIAS

1. Pulte D, Gondos A, Brenner H. Improvements in survival of adults diagnosed with acute myeloblastic leukemia in the early 21st century. *Haematologica* 2008;93(4):594-600.
2. Estey E, Dohner H. Acute myeloid leukaemia. *Lancet* 2006;368(9550):1894-907.
3. Drexler HG. Classification of acute myeloid leukemias—a comparison of FAB and immunophenotyping. *Leukemia* 1987;1(10):697-705.
4. Sekeres MA, Peterson B, Dodge RK, Mayer RJ, Moore JO, Lee EJ, et al. Differences in prognostic factors and outcomes in African Americans and whites with acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103(11):4036-42.
5. Olesen LH, Aggerholm A, Andersen BL, Nyvold CG, Guldberg P, Norgaard JM, et al. Molecular typing of adult acute myeloid leukaemia: significance of translocations, tandem duplications, methylation, and selective gene expression profiling. *Br J Haematol* 2005;131(4):457-67.
6. Estey EH. Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2001;92(5):1059-73.
7. Grimwade D, Walker H, Harrison G, Oliver F, Chatters S, Harrison CJ, et al. The predictive value of hierarchical cytogenetic classification in older adults with acute myeloid leukemia (AML): analysis of 1065 patients entered into the United Kingdom Medical Research Council AML11 trial. *Blood*. 2001;98(5):1312-1320.
8. Gupta V, Tallman MS, Weisdorf DJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia: myths, controversies, and unknowns. *Blood* 2011;117(8):2307-2318.
9. Niu C, Yan H, Yu T, Sun HP, Liu JX, Li XS, et al. Studies on treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide: remission induction, follow-up, and molecular monitoring in 11 newly diagnosed and 47 relapsed acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* 1999;94(10):3315-3324.
10. Mathews V, George B, Lakshmi KM, Viswabandya A, Bajel A, Balasubramanian P, et al. Single-agent arsenic trioxide in the treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia: durable remissions with minimal toxicity. *Blood* 2006;107(7):2627-2632.
11. Estey E, Garcia-Manero G, Ferrajoli A, Faderl S, Verstovsek S, Jones D, et al. Use of all-trans retinoic acid plus arsenic trioxide as an alternative to chemotherapy in untreated acute promyelocytic leukemia. *Blood* 2006;107(9):3469-3473.
12. Hu J, Liu YF, Wu CF, Xu F, Shen ZX, Zhu YM, et al. Long-term efficacy and safety of all-trans retinoic acid/arsenic trioxide-based therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(9):3342-3347.
13. Arlin Z, Case DC, Jr, Moore J, Wiernik P, Feldman E, Saletan S, et al. Randomized multicenter trial of cytosine arabinoside with mitoxantrone or daunorubicin in previously untreated adult patients with acute nonlymphocytic leukemia (ANLL). *Lederle Cooperative Group. Leukemia* 1990;4(3):177-183.

14. MacCallum PK, Davis CL, Rohatiner AZ, Lim J, Gupta RK, Whelan JS, et al. Mitoxantrone and cytosine arabinoside as treatment for acute myelogenous leukemia (AML) at first recurrence. *Leukemia* 1993;7(10):1496-1499.
15. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, Carroll A, Pettenati MJ, Tantravahi R, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res* 1998;58(18):4173-4179.
16. Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, Kiyoi H, Shinagawa K, Usui N, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood* 2011;117(8):2358-2365.
17. Lobato-Mendizabal E, Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, Ganci-Cerrud G, Lozano de la Vega A, Labardini-Mendez J. [Long-term treatment and prognostic factors in adult acute myeloblastic leukemia. Experience of the INNSZ group Puebla-Monterrey-Mexico]. *Rev Invest Clin* 1991;43(3):215-222.
18. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer* 2005;103(8):1652-1658.
19. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF, Theobald M, Cornelissen JJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood* 2011;118(23):6037-6042.
20. Kolb HJ. Graft-versus-leukemia effects of transplantation and donor lymphocytes. *Blood* 2008;112(12):4371-4383.
21. Gutierrez-Aguirre CH, Cantu-Rodriguez OG, Gonzalez-Llano O, Salazar-Riojas R, Martinez-Gonzalez O, Jaime-Perez JC, et al. Non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation is of limited value in advanced or refractory acute myeloblastic leukemia. The Mexican experience. *Hematology* 2007;12(3):193-197.
22. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, 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(2):322-328.
23. Ruiz-Arguelles GJ, Gomez-Almaguer D, David-Gomez-Rangel J, Vela-Ojeda J, Cantu-Rodriguez OG, Jaime-Perez JC, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with non-myeloablative conditioning in patients with acute myelogenous leukemia eligible for conventional allografting: a prospective study. *Leuk Lymphoma* 2004;45(6):1191-1195.
24. 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(6):916-920.
25. 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(15):3447-3454.
26. 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(3):865-872.
27. Blaise DP, Michel Boiron J, Faucher C, Mohty M, Bay JO, Bardoux VJ, et al. Reduced intensity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloblastic leukemia as a first-line treatment. *Cancer* 2005;104(9):1931-1938.
28. van Besien K, Artz A, Smith S, Cao D, Rich S, Godley L, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2005;23(24):5728-5738.
29. Grigg AP, Gibson J, Bardy PG, Reynolds J, Shuttleworth P, Koelmeier RL, et al. A prospective multicenter trial of peripheral blood stem cell sibling allografts for acute myeloid leukemia in first complete remission using fludarabine-cyclophosphamide reduced intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007;13(5):560-567.
30. Thomas X, Suci S, Rio B, Leone G, Brocchia G, Fillet G, et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMAAML-13 study. *Haematologica* 2007;92(3):389-396.
31. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, Belhabri A, Delforge M, Kobbe G, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica* 2010;95(10):1754-1761.
32. Martins C, Lacerda JF, Lourenco F, Carmo JA, Lacerda JM. Autologous stem cell transplantation in acute myeloid leukemia. Factors influencing outcome. A 13 year single institution experience. *Acta Med Port* 2005;18(5):329-337.
33. Reisner Y, Hagin D, Martelli M. Haploidentical hematopoietic transplantation: current status and future perspectives. *Blood* 2011;118 (23):6006-6017.