

골수형성이상증후군의 동종조혈모세포이식 치료

가톨릭대학교 의과대학 성모병원 조혈모세포이식센터

김 유 진

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes

Yoo-Jin Kim, M.D.

*Catholic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Center, St. Mary's Hospital,
College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HCT) offers potentially curative therapy for patients with myelodysplastic syndromes (MDS). However, who should and can be transplanted, with which approach, and when is a matter of debate. Even with the recent advances in the field of HCT, more than 50% of the patients failed to benefit from transplantation either due to treatment-related mortality or to relapse. Disease stage, patient age, comorbidity, pre-transplant chemotherapy, type of donor, source of stem cells, and possibly other factors, need to be considered to decide to perform transplantation in an individual patient. Offering HCT to patients who were not candidates for transplant in the past is now possible with the development of new transplant strategies. The introduction of reduced-intensity conditioning has significantly reduced the treatment-related mortality but did not affect the risk of relapse. New effective drugs, such as hypomethylating agents, histone-deacetylase inhibitors or lenalidomide, can be used alone or in combination to reduce MDS burden before HCT or to prevent relapse after transplantation as maintenance or consolidation therapy. And also, immunotherapy can be adopted to improve transplant outcomes. (Korean J Med 76:126-136, 2009)

Key Words: Myelodysplastic syndromes; Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

서 론

동종조혈모세포이식(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, 이하 동종이식)은 골수형성이상증후군(myelodysplastic syndromes, 이하 MDS)의 유일한 완치법이다¹⁾. 그러나 MDS 환자들이 대개 고령으로, 형제간 공여자도 제한되고 동반된 신체의 이상(comorbidity)이 빈번하여 골수과괴성 전 처치를 사용하는 표준이식은 제한적으로 시행되어 왔다. 표준이식을 시작한 초창기에는 강력한 전처지만이 효과적으로 암세포를 제거할 수 있다고 인식하였으나 많은 이식의 경험을 통해 동종이식의 효과의 상당부분은 면역반응에 따른 이식편대백혈병(graft-versus-leukemia, 이하 GVL) 효과 때문이라는 것이 입증되었다^{2,3)}. 이러한 인식에 기반하여 저강도전처치 조혈모세포이식(reduced-intensity conditioning stem cell transplantation, 이하 RIST)이 MDS를 대상으로 시행되어 긍정적인 성과를 보이고 있으며 기존의 동종이식의 패러다임의 변화를 초래하고 있다. 또한 azacytidine, decitabine, lenalidomide 등과 같은 표적치료제의 도입과 수혈의존성을 포함한 새로운 예후인자의 발굴, 수혈에 따른 철분침착과 이식성적과의 관련성 등이 밝혀지면서 MDS 치료 전체의 패러다임 또한 급속히 변화되고 있다.

이상과 같은 이유로 현 시점에서 개별 환자에게 동종이식을 결정하고 적절한 이식법을 선택하며 여타의 치료법과 결합하는 일은 용이하지 않은 작업이다. 본 논문에서는 현

이식과 같은 이유로 현 시점에서 개별 환자에게 동종이식을 결정하고 적절한 이식법을 선택하며 여타의 치료법과 결합하는 일은 용이하지 않은 작업이다. 본 논문에서는 현

재까지 알려진 MDS에서의 이식의 성과와 예후인자 등을 살펴보고 최근의 다양한 시도들을 소개함으로써 MDS 치료에 있어 동종이식의 현주소를 재조명해보고자 한다.

본 론

HLA가 적합한 공여자를 지닌 환자에게 동종이식을 결정할 때 의사는 우선 이식이 환자의 장기생존에 도움이 될 것인지 고민하게 되고 그 후 구체적인 이식의 방법을 고민하게 될 것이다. 불과 수년 전까지만 해도 이러한 고민에 대한 답은 비교적 단순하고 명쾌했다. ‘상대적으로 젊고 활동상태가 양호하고 여타의 신체이상이 동반되지 않은 진행된 병기의 MDS를 대상으로 표준이식을 시행하는 것’이었다. 그러나 새로운 약제와 RIST의 도입이 가져온 MDS 치료패러다임의 전반적이고 급격한 변화로 인해 위의 고민에 대한 답은 간단하지 않다. 이는 최근의 많은 발전에도 불구하고 기본적으로 MDS라는 질환이 이질적인 특성을 지닌 다양한 질환을 포함하고 있으며 치료기관별로 다양한 이식기법들이 때론 급성골수성백혈병을 포함하여, 다양하게 적용, 보고되고 있어 최근의 학문적 성과를 임상에 실시간으로 적용하는 데에도 어려움이 있기 때문이다. 개개인의 환자에게 합리적으로 이식을 결정하고 적절한 이식법을 설계하는데 도움이 되고자 크게 세 가지 주제 즉, 1. 합리적인 이식 대상군의 선정과 이식시기 2. 적절한 이식법의 선택 3. 이식성적의 개선을 위한 다양한 노력 등에 대한 그간의 연구결과를 종합해 보고자 하였다.

1. 이식 대상군의 선정과 이식시기

이식의 성적을 결정하는 주요한 변수는 질환의 재발과 이식관련사망율(transplantation-related mortality, 이하 TRM)이다. 재발에 영향을 미치는 가장 중요한 인자는 MDS의 병기^{4,8)}와 염색체의 이상^{9,11)}으로, 이를 반영한 International prognostic scoring system (IPSS)이나 WHO-based prognostic scoring system (WPSS)이 재발의 예측을 위해 이용되고 있다^{12, 13)}. TRM에 영향을 미치는 인자로 연령¹⁴⁻¹⁷⁾, comorbidity 등이 대표적으로 알려져 있고 최근 수혈의존성 및 철분침착이 관련이 있는 것으로 보고되고 있으며¹⁸⁾ MDS의 병기 또한 TRM에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다¹³⁾. 병기와 TRM 외에 이식의 성적을 결정하는 주요한 변수는 사용 가능한 조혈모세포의 특성으로 조혈모세포의 공급원(source)이나 혈연관계, HLA의 적합성 등이 영향을 미친다.

1) 병기에 따른 이식대상자의 선정

A. 저위험군의 MDS

저위험군(Low 또는 intermediate-1의 IPSS 그룹)에서 이식의 목적은 혈구저하를 개선하고 백혈병으로의 전환을 예방하는 것으로 표준이식의 경우 장기적인 무병생존율(disease free survival, 이하 DFS)은 50% 이상으로 보고되고 있다. Markov decision-making statistical analysis는 고위험군(intermediate-2 또는 high의 IPSS 그룹)의 경우 조기이식이 유리한 반면 저위험군의 MDS에서는 수년 경과 후 혹은 백혈병 전환 직전에 이식을 시행하는 것이 유리함을 보여주고 있다¹⁹⁾. 이는 저위험군은 상대적으로 생존기간이 길고 백혈병 전환의 위험성이 낮기 때문이다. 그러므로 저위험군의 경우 생명을 위협하는 심각한 백혈구저하나 혈소판저하가 관찰되는 경우에 국한하여 조기이식을 시행하고 다양한 치료를 통해 혈구감소의 개선을 도모하고 질환의 진행여부를 추적하게 된다.

그러나 IPSS를 기준으로 하는 위험군의 분류는 시간적 경과에 따른 질환성격의 변화와 새롭게 알려진 다양한 예후인자들을 반영하지 못하는 한계를 지니고 있다. 최근 multilineage dysplasia와 적혈구 수혈의존성을 지닌 저위험군 MDS는 여타의 저위험군에 비해 예후가 불량한 것이 밝혀져^{20, 21)} 이러한 부류의 환자에서의 이식의 유용성에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또한 Intermediate군에서 진단시의 낮은 혈색소 수치가 불량한 예후와 관련이 있는 반면 백혈구나 혈소판감소 정도와는 무관함이 밝혀졌다²²⁾. 현재는 저위험군이라는 형태로 함께 분류되어있는 다양하고 이질적인 MDS로부터 적절한 이식대상군을 선별하기 위한 노력이 계속 필요한 상태이다.

B. 고위험군의 MDS

고위험군은 진단과 더불어 조기에 이식을 시행하는 것이 재발율과 TRM을 줄여 더 좋은 이식성적을 기대할 수 있는 것으로 알려져 있다^{19, 23)}. 고위험군의 경우 TRM도 높은데다 이식 후 재발이 이식실패의 주요한 원인이 되어 저위험군에 비해 성적이 불량한 것으로 보고되고 있다. EBMT의 보고에 의하면 저위험군과 고위험군에서의 재발율은 13%와 43%, DFS는 55%와 28%로 보고하고 있다²⁴⁾. 결국 고위험군 모두 즉각적인 이식을 필요로 하나 이식의 독성을 견딜 수 있는 환자 및 이식법의 선별이 실질적인 고민거리가 되는 것이다.

2) 이식대상 선정에 있어서의 독성관련 위험인자

MDS는 이식이 시행되는 다양한 혈액질환 중에서 TRM이 높은 질환으로 알려져 있으며 가장 영향을 미치는 인자는 환자의 연령과 comorbidity이다.

A. 환자의 연령

표준이식을 받은 MDS에서 45세나 50세 이상의 연령이 TRM이나 생존율에 불량한 예후인자라는 사실은 유럽 BMT 그룹(EBMT)이나 국제 BMT 등록(IBMTR)과 같은 대규모 연구를 통해 잘 알려져 있다^{24, 25}. 그러나 busulfan (Bu)의 혈중 농도를 고려한 전처치를 사용한 경우 55세 이상의 고령의 환자에서도 양호한 이식성적이 보고되어 고령의 환자에서도 표준이식이 성공적으로 수행될 수 알려졌다^{26, 27}. 더구나 60세 이상의 환자를 대상으로 한 비혈연간 RIST가 고무적인 결과를 보여주고 있어²⁸ 연령이 이식 가능여부를 판단하는 단독의 잣대가 될 수 없음을 시사하고 있다. 그러므로 환자의 병기나 comorbidity, 그리고 이식법 등에 대한 총체적인 접근을 하는 가운데 연령이라는 변수가 고려되어야 함을 말하고 있다.

B. Comorbidity

MDS는 대부분 고령의 환자에서 발생하기 때문에 comorbidity는 MDS의 이식의 성패를 좌우하는 주요 인자 중의 하나이다. 임상에서 comorbidity에 따른 TRM을 예측하는 실질적인 이유는 이식가능여부를 판단하고 표준이식 혹은 RIST와 같은 전처치법을 결정하려는 것이다. Seattle 그룹에서 comorbidity에 흔히 이용되는 Charlson's comorbidity index를 이용, 처음으로 이식의 결과에 영향을 미치는 comorbidity를 객관화하고자 하였으며 이후 동종이식에 특이적인 hematopoietic cell transplantation comorbidity index (HCT-CI)를 개발, 이식 후 TRM과 생존율을 예측하는데 유용함을 보고하였다^{29, 31}. 동일한 연구자들은 HCT-CI가 급성골수성백혈병과 MDS 환자에서도 유용함을 보고하였다³². 이와는 별도로 pre-transplantation assessment of mortality score는 comorbidity 외에 연령, 이식법, 질환의 상태 등의 변수를 포함하여 이식결과를 예측할 수 있음을 보고하였다³³. 이와 같이 comorbidity를 객관화하고 정량화하여 이식의 결과를 예측하려는 시도들은 그 유의미성에도 불구하고 아직은 후향적 연구결과에 기초하고 있으며 연구자들이 이용한 환자 코호트 이외의 다른 환자군에서 그 유용성이 확립되지 않은 한계가 있다³⁴.

2. 적절한 이식법의 선택

1) 전처치의 강도

A. 표준강도의 전처치

MDS를 대상으로 한 동종이식이 처음으로 보고된 1984년 이후³⁵ total body irradiation (TBI)/cyclophosphamide (Cy) 혹은 Bu/Cy를 근간으로 하는 골수파괴성 전처치가 동종이식에 이용되어 왔다. 13개의 비교적 큰 연구결과의 종합에 의하면 표준이식은 23~63%의 무병생존율, 20~68%의 TRM을 보이는 것으로 알려져 있으며³⁶ EBMT에서 128개 센터, 993명의 이식 중 표준이식을 받은 621명에 대한 최근의 후향적 분석 결과, 3년 생존율은 45%였고 3년 비재발성사망율(nonrelapse mortality, 이하 NRM)은 32%였다³⁷. RIST가 도입된 현재의 상황에서는 이와 같은 표준이식의 성적에 대한 재해석이 불가피한 상황이지만 표준이식은 RIST와 견주어 독성은 높이고 재발율이 낮기 때문에 상대적으로 젊고 comorbidity가 없는 고위험군 MDS에게 적합한 전처치로 생각된다.

표준전처치를 변형하여 이식성적을 개선하고자 하는 노력도 있었는데, 전처치를 더 강화하여 재발을 줄이고자 하는 노력은 TRM의 심각한 증가를 야기하여 오히려 생존율의 저하를 가져왔다^{38, 39}. 기존의 Bu/Cy를 다소 변형한 형태로서 cyclophosphamide를 fludarabine (Flu)으로 대체하고 Bu를 표준용량대로 사용한 전처치는 표준이식에 비해 유사한 재발율과 낮은 TRM을 보여주고 있어 표준이식이 불가능한 고위험군을 대상으로 한 연구가 필요할 것으로 생각된다^{8, 40}.

B. 저강도 전처치 요법

동종면역반응에 대한 이해의 증가로 탄생한 저강도 전처치 요법의 특징은 골수억제의 강도를 줄이고 면역억제 기능을 강화시킨 것으로 Flu를 근간으로 하여 Bu이나 melphalan (Mel)과 같은 알킬화제제나 200 cGy 정도의 저용량의 TBI를 병합한다. 여러 연구자들에 의해 다양한 강도의 전처치들이 다양하게 시도되고 있으므로 개별 전처치 요법별로 이식성적을 분석하는 것이 필요하다⁴¹. Flu과 TBI (200 cGy)를 병합한 경우 약 15%에서 생착부전이 관찰되었고, 3년 NRM 32%, 3년 생존율 27%, 3년 재발율 41%로 보고되었다⁴². Flu/Bu 병합요법은 가장 흔히 이용되는 전처치로서 30~40% 전후의 생존율을 보이고 있으며 graft-versus-host disease (GVHD)의 발생을 억제할 목적으로 alemtuzumab이나 anti-thymocyte globulin (ATG)를 병합하는 경우가 흔하다. 급성

GVHD (aGVHD)는 8~23%, 만성 GVHD (cGVHD)는 31~49% 정도로 보고되고 있으며 고령의 환자에게도 비교적 안전하게 사용할 수 있는 요법이다^{8, 37, 43-45}. 그외 Flu/Mel 요법이나⁶ Flu와 2개의 알칼화제제(BCNU와 Mel)를 병합한 FBM 요법도 시도되어 3년 및 5년의 생존율이 각각 44.6%와 42.4%로 긍정적인 결과를 보여주고 있다⁴⁶.

RIST를 받은 대부분의 환자들이 고령, comorbidity, 선행 이식 등으로 인해 과거에는 이식을 생각할 수도 없었던 경우이므로 저강도 전처치가 이식의 범위를 확대하여 일부에서 장기생존을 유도한 점에서 매우 의미있는 시도라 할 수 있다. 그러나 높은 재발율이 과제로 남아있으며 RIST 내에서도 전처치의 강도에 따라 재발율에 차이가 있는 것으로 알려져 있어^{8, 47} 전처치 강도의 조절을 포함한 다양한 노력들이 재발을 억제할 목적으로 시도되고 있으며 이를 통해 이식독성의 감소라는 RIST의 장점을 더욱 극대화할 수 있을 것으로 생각된다.

2) 공여자 혹은 조혈모세포원(stem cell source)의 선택

HLA가 동일한 형제간 이식은 GVHD의 발생율이 낮고 생존율이 더 높은 것으로 잘 알려져 있다. 표준이식을 받은 452명의 MDS 환자를 대상으로 한 IBMTR의 보고에 의하면 3년에서의 TRM 37%, 재발율 23%, DFS 40%, 전체생존율 42%였다²⁵. 2도 이상의 aGVHD와 전신성 cGVHD의 발생율은 각각 36%와 22%였다. 131명의 환자를 분석한 EBMT의 결과는 5년 TRM은 44%, DFS 및 전체생존율은 각각 34%와 41%였다²³.

형제간 공여자를 지닌 환자는 전체 환자의 1/3미만이므로 비혈연간 이식의 건수는 점차로 늘고 있는 상황으로 510건의 이식을 분석한 NMDP의 분석에 의하면 2년 TRM이 54%로 높고 DFS는 29%였다⁴⁸. 표준이식 후 높은 TRM은 다른 연구결과와도 유사하였지만^{38, 49}, 형제간 이식(23~39%)에 비해 상대적으로 낮은 재발율(14%)은 GVL 효과가 타인간 이식에서 더 효과적임을 시사하고 있다^{23, 25, 48}. Lim 등은 FBC를 전처치로 사용하여 비혈연간 이식을 시행한 75예의 결과를 보고하였는데, 상당수의 환자가 comorbidity를 지니고 있었고, HLA가 완전일치되지 않았음에도 3년 전체생존율 43%, DFS 41%, TRM은 30%였다. 27% 환자에게 donor lymphocyte infusion (DLI)이 시행되었으며 전신성 cGVHD는 22%였다⁵⁰. 비혈연간 이식분야도 RIST의 도입으로 이식대상 환자가 증가되고 있으며 HLA 검사법과 보조치료의 개선으로 점진적인 이식결과와 향상이 관찰되고 있다⁵¹.

제대혈 이식은 단시간내 이식을 시행할 수 있고 HLA의 불일치를 극복할 수 있는 장점이 있음에도 불구하고 생착부전에 대한 우려로 성인에서는 적극적으로 시행되어오지 못하였다. 그러나 생착에 대한 우려는 과거와 비해 많이 떨어진 상황이고^{52, 53} 성인 급성백혈병을 대상으로 이식결과는 비혈연간 골수이식과 유사한 생존을 보여⁵⁴ 적절한 공여자가 없는 환자에게 제대혈 이식이 충분한 대안이 될 수 있음을 시사하고 있다. 또한 RIST의 도입으로 제대혈이식도 고령의 환자에게도 적용할 수 있는 치료법으로 인식되기 시작하였다⁵⁵.

3) GVHD 예방 및 능동적 조절

RIST는 생착부전의 극복 및 동종면역반응의 극대화를 위해 가동화된 말초혈액 조혈모세포(peripheral blood stem cell, 이하 PBSC)을 사용하게 되는데 PBSC의 사용은 경미한 aGVHD의 증가와 전신성 만성 GVHD의 발생을 증가시키는 것으로 알려져 있다⁵⁶⁻⁵⁸. 많은 연구들이 cyclosporine과 단기간의 methotrexate 병합요법을 근간으로 하여 체외 혹은 체내 T세포제거를 시도하였다. 2도 이상의 aGVHD (aGVHD)는 13~48%에서 발생하였고, 3도 이상의 심각한 aGVHD의 발생율은 대부분 20% 미만이었다. aGVHD의 발생율이 가장 높았던 Hamaki의 연구에서는 이식 전 ATG를 사용한 환자가 적은데다 모두 가동화된 말초혈액 조혈모세포를 사용하였고 cyclosporine 단독 예방이 많았던 때문으로 생각된다⁵⁹. Alemtuzumab을 전처치에 사용하였던 Ho의 연구에서는 cyclosporine 단독예방을 하였는데 3도 이상의 aGVHD가 형제간 이식에서는 발생하지 않았고, HLA 불일치가 13례나 포함된 타인간 이식의 경우에도 9%에 불과하여 오랜 반감기를 지닌 alemtuzumab이 aGVHD의 발생을 억제하는데 기여한 것으로 생각된다⁴³. cGVHD는 대부분의 연구에서 약 반수 이상에서 발생하는 것으로 보고하였으며, extensive type이 반 이상에서 관찰되는 경우도 있었다. Alemtuzumab을 사용한 경우 aGVHD와 cGVHD의 발생율이 현격히 감소하였지만 더욱 잦은 DLI로 인해 실제 GVHD의 발생은 Flu/Bu 전처치의 경우와 유사하였다. Alemtuzumab이나 ATG 등의 사용은 GVHD의 발생과 이에 따른 사망율을 유의하게 감소시켰지만 이식 후 면역재건의 지연에 따른 재발의 증가와 바이러스 감염과 같은 부작용을 유발하는 한계가 있다^{43, 60-63}.

RIST는 동종면역에 의한 GVL 효과를 기대할 수 있음에도 여전히 이식 후 재발을 증가시키는 인자로 인식되고 있

다. 그러나 본 연구자의 기관에서 22명의 MDS 환자를 대상으로 RIST를 시행한 경험에 의하면 전신선 cGVHD는 골수 내 모세포의 비율 및 WHO 병기와 함께 무사건생존율에 영향을 미치는 유의한 인자였다⁶⁴. 더구나 AML 및 고위험군의 MDS를 대상으로 한 스페인의 다기관 임상연구에서도 cGVHD는 병기와 더불어 무병생존율의 유의한 인자였으며 전체생존율을 결정짓는 유일한 예후인자였다⁶⁵. 이와 같은 결과들은 cGVHD와 동반된 GVL 효과가 MDS에서의 이식의 결과를 결정짓는 중요한 요소임을 시사하고 있어 GVHD에 의한 독성으로부터 GVL 효과를 분리하는 전략이 중요함을 다시 상기시켜 주고 있다. 이를 위한 대안으로 백혈병특이항원에 대한 면역반응을 증가시키거나 동종감작된 T 세포를 이식원으로부터 제거하고자 하는 노력들이 다양하게 진행되고 있다⁶⁶.

3. 이식성적의 개선을 위한 다양한 노력

1) TRM의 개선을 위한 노력

TRM을 줄이기 위한 일차적인 노력은 이식대상 환자의 연령과 comorbidity 등을 고려하여 조절모세포 이식원을 결정하고 적절한 전처치 요법을 선택하는 것이다. 앞서 기술한 RIST의 도입과 GVHD의 조절 등의 노력에도 불구하고 불가피하게 발생하는 독성을 줄이기 위한 다양한 보조요법들이 개발되어 왔으며 일부 이러한 노력의 결과로 이식성적은 과거에 비해 개선되고 있는 상황이다⁵¹. 적혈구 수혈에 따른 철분과잉이 이식의 성적에 악영향을 미치는 것으로 알려져 있어^{18, 67-69} 이식대상 환자에게 철분제거술을 시행하는 것도 TRM을 줄일 수 있는 방도로 생각된다. 다만 기존의 연구들이 후향적 연구여서 철분제거술의 효능에 대한 전향적 연구가 필요한 상태이다.

2) 재발방지를 위한 노력

A. 이식 전 치료

i. 항암치료

이식 당시 골수 모세포의 비율이 낮은 MDS 환자의 이식 성적이 더 양호한 것은 잘 알려진 사실이다^{5, 6, 24, 43, 48, 70, 71}. 그러나 골수 모세포가 많은 MDS에서 이식 전 관해유도항암치료(induction chemotherapy, 이후 IC)의 역할은 명확하지 않은 상태지만 일부의 연구들이 AML과 유사한 이식 전 IC가 이식성적을 개선시킴을 보고하였다^{24, 72}. Yakoub-Agha 등은 IC의 시행여부가 재발율을 낮추는 경향을 보였으며, IC에 따른 관해는 재발율과 무사건생존률에 긍정적인 예후인

자임을 보고하였다⁷². 그러나 IC 후 비관해 상태의 환자가 IC를 받지 않은 환자들보다 더 불량한 이식성적을 보였고 IC를 받지 않은 환자군에 대한 상세한 정보를 제시하지 않았다. 후향적 분석에 기초한 앞서의 주장들은 IC에 따른 선택치우침(selection bias) 즉, IC에 반응하는 비교적 순한 MDS를 지닌 환자들이 이식에 의해서도 좋은 결과를 나타냈을 가능성을 시사하고 있어 이식 전 AML식 IC의 필요성에 의문을 갖게 한다. 또한 MDS에서는 IC에 의한 관해율이 높지 않고 IC에 따른 사망이나 합병증 등으로 이식의 기회를 놓치거나 이식이 지연될 수 있어 이식 전 IC에 회의적인 의견들이 많은 상황이다^{5, 73}. IC에 따른 관해의 획득이 이식 성적에 미치는 영향은 전향적 무작위 연구를 시행 중인 EBMT의 결과가 나올 때까지는 판단을 유보해야 할 것으로 생각된다.

그러나 IC에 따른 관해 획득 여부보다는 IC를 통한 tumor burden의 감소가 이식성적에 영향을 미친다는 연구도 있다. AML에서 재발상태 혹은 2차 관해 사이에 이식성적의 차이가 없으며⁷⁴, 고위험군의 AML 혹은 MDS를 대상으로 한 Kolb 등의 연구에서 IC 직후의 RIST 혹은 추가적인 예방적 DLI를 병합한 이식이 상대적으로 우수한 성적을 보고하고 있어^{75, 76} IC의 역할에 대한 새로운 접근이 필요할 것으로 생각된다.

ii. 표적치료제

Azacitidine이나 decitabine과 같은 탈메틸화제제를 이식 전에 사용하여 이식성적을 개선시키려는 노력들이 최근 시도되고 있으며 초기의 결과들이 일부 보고되고 있다⁷⁷. 탈메틸화 치료는 약 52~83% 가량의 반응을 유도하였고, 이식 후 재발은 17~33% 정도로 보고되고 있으나 아직 추적관찰 기간이 짧아 재발억제 효과를 논하기에는 이른 시점이다. 다만 기존의 IC에 비해 상대적으로 낮은 치료독성으로 인해⁷⁸ 더욱 양호한 상태에서 이식을 받을 수 있어 이식까지의 좋은 가교치료가 될 것으로 생각된다. 탈메틸화제제의 효과를 극대화하기 위해 lenalidomide나 histone deacetylase 억제제 등의 병합치료도 향후 연구되어야 할 분야로 생각된다.

B. 이식 후 치료

i. DLI

표준이식 후 재발한 MDS를 대상으로 시행된 DLI에 대한 연구보고는 극히 적은 상태로 완전관해는 14~45%로 알려져 있으며 장기생존자는 지극히 적은 것으로 알려져 있다^{79, 80}.

상대적으로 많은 증례를 보고한 Campegher 등은 16명의 환자 중 3명에서 완전관해가 획득되었으며 그 중 2명이 5년 이상 장기간 생존했음을 보고하였고⁸⁰⁾, Depil 등은 14명의 환자 중 2명이 완전관해를 획득하여 24개월과 95개월간 생존했음을 보고하였다⁸¹⁾.

RIST 후 재발한 MDS의 임상경과를 분석한 연구는 2차 이식이나 DLI에 비해 항암치료가 더 우수함을 보고하기도 하였다⁸²⁾. RIST 후 GVL 효과를 극대화할 목적으로 예방적인 목적의 혹은 선제적 치료의 일환으로써 DLI를 사용하는 데 이식 후 3~4개월 이내의 DLI는 심각한 aGVHD의 발생을 초래하게 되므로 대부분의 100일 이후에 DLI를 사용하고 있다^{43, 63)}. 이러한 시도가 재발을 억제하는 것으로 보이나 예방적 DLI의 적절한 시기 및 세포수 등에 관한 연구가 필요한 상황이다.

ii. 백혈병 특이항원을 이용한 면역치료

동종이식을 통한 공여자 유래의 면역세포의 재건은 동종 면역치료를 시행할 수 있는 좋은 토대가 된다. 기존의 비특이적인 polyclonal DLI 보다 백혈병 특이항원에 대한 입양면역치로나 항암백신의 병합은 GVHD에 의한 독성을 최소화 하면서 미세잔류백혈병의 제거나 재발의 억제에 기여할 것으로 생각된다⁶⁶⁾. WT1, PR1, PHAMM 그리고 cancer-tesetis antigen 등이 유력한 항원으로 생각되며 이들을 이용한 치료들이 혈액암을 대상으로 시도되기 시작했으며 일부 MDS를 대상으로 한 임상연구의 결과들이 보고되고 있다^{83, 84)}.

iii. 표적치료제

재발한 AML 환자를 대상으로 azacitidine이나 decitabine을 DLI와 병합한 시도는 7명 중 6명에서 부분반응 이상의 효과를 보였으며 특기할 점은 상대적으로 GVHD의 발생이 낮았다는 점이다^{85, 86)}. MDS 환자에서 이식 후 재발이 임박한 환자에게 선제적 치료로서 혹은 관해상태에서 유지요법으로 azacitidine을 사용한 시도들도 있어⁷⁷⁾ 향후 연구결과가 주목되고 있다.

결 론

골수과피성 전치치를 사용하는 표준이식은 상대적으로 젊고 전신상태가 양호한 환자의 동종이식에 적합한 '표준' 이식이다. 표준이식의 경우 고위험군의 경우 즉각적인 이식이 이식성적의 향상에 도움이 되는 것으로 알려져 있으며 저위험군의 경우 경과관찰 후 이식시기를 결정하는 것이 바

람직한 것으로 알려져 있다. 고위험군의 경우 이식 당시의 병기를 낮춰 이식성적을 개선하려는 노력이 오랫동안 지속되어 오고 있으나 관해유도 항암치료의 역할은 명확하지 않은 상태이다. 병기와 더불어 표준이식의 성적을 결정하는 주요 변수는 연령과 comorbidity이다. 그러나 환자의 연령이 이식을 결정짓는 단독 변수는 될 수 없으며, comorbidity를 객관적으로 평가하려는 다양한 노력들이 시도되고 있다. 이식보조요법 등의 개선으로 이식이 도입된 초기에 비해 점진적인 이식성적의 개선이 관찰되고 있다. 또한 최근에는 철분과잉이 이식합병증에 영향을 끼치는 것으로 알려져 이를 개선하기 위한 이식 전 철분제거술 등이 임상에 적용되고 있다. 이상과 같은 표준이식에서 도출된 MDS와 관련한 많은 지식들은 RIST의 도입과 더불어 새로운 도전을 받고 있으며 많은 새로운 의문점에 대해 '현재로서는 답할 수 없는' 경우가 많다. 다만 확실한 것은 RIST의 도입은 표준이식이 불가능했던 많은 MDS 환자에게 이식의 기회를 제공하였으며 상당수의 환자에서 장기생존이 관찰되는 등의 긍정적인 성적이 보고되고 있다는 사실이다. 그러나 적은 합병증과 비골수과피라는 초기의 열광은 심각한 GVHD의 발생과 높은 재발이라는 한계를 직면하고 있다. 이는 개개인의 환자에게 완치의 기회를 최적화하기 위해서는 표준이식과 RIST를 합리적으로 적용하고 평가할 기준의 마련이 필요함을 의미한다. 최근 MDS에 대한 다양한 표적 치료제와 보조요법의 개선은 유일한 완치법으로서의 동종이식의 역할을 더 강화시키는데 기여할 것으로 생각되며 이들과의 적절한 병합치료에 대한 많은 연구들이 필요한 상태이다. 또한 동종이식을 통한 키메라를 기반으로 하는 동종 면역치료의 점진적인 발전은 향후 이식의 성적을 더욱 개선시킬 수 있는 방안이 될 것으로 생각된다.

중심 단어: 골수형상이상증후군; 동종조혈모세포이식

REFERENCES

- 1) Deeg HJ, Guardiola P. Allogeneic hemopoietic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndrome or myelofibrosis. *Int J Hematol.* 76 Suppl 2:29-34, 2002
- 2) Gale RP, Champlin RE. How does bone-marrow transplantation cure leukaemia? *Lancet.* 2:28-30, 1984
- 3) Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, Ljungman P, Ferrant A, Verdonck L, Niederwieser D, van Rhee F, Mittermueller J, de Witte T,

- Holler E, Ansari H; European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. Blood. 86:2041-2050, 1995*
- 4) Graef T, Vaupel M, Fenk R, Ruf L, Zohren F, Germing U, Haas R, Kobbe G. *Prognostic factors for patients with acute myeloid leukaemia or high-risk myelodysplastic syndromes undergoing myeloablative or non-myeloablative allogeneic blood stem cell transplantation. Hematol Oncol. 25:170-177, 2007*
 - 5) Scott BL, Storer B, Loken MR, Storb R, Appelbaum FR, Deeg HJ. *Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome. Biol Blood Marrow Transplant. 11:65-73, 2005*
 - 6) Oran B, Giralt S, Saliba R, Hosing C, Popat U, Khouri I, Couriel D, Qazilbash M, Anderlini P, Kebriaei P, Ghosh S, Carrasco-Yalan A, de Meis E, Anagnostopoulos A, Donato M, Champlin RE, de Lima M. *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan. Biol Blood Marrow Transplant. 13:454-462, 2007*
 - 7) Sutton L, Chastang C, Ribaud P, Jouet JP, Kuentz M, Attal M, Reiffers J, Tigaud JM, Rio B, Dauriac C, Legros M, Dreyfus F, Lioure B, Troussard X, Milpied N, Witz F, Oriol P, Cahn JY, Michallet M, Gluckman E, Ifrah N, Pico JL, Vilmer E, Leblond V. *Factors influencing outcome in de novo myelodysplastic syndromes treated by allogeneic bone marrow transplantation: a long-term study of 71 patients Societe Francaise de Greffe de Moelle. Blood. 88:358-365, 1996*
 - 8) Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, Yeshurun M, Yerushalmi R, Avigdor A, Ben-Bassat I, Nagler A. *Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in AML and MDS using myeloablative versus reduced-intensity conditioning: the role of dose intensity. Leukemia. 20:322-328, 2006*
 - 9) van der Straaten HM, van Biezen A, Brand R, Schattenberg AV, Egeler RM, Barge RM, Cornelissen JJ, Schouten HC, Ossenkoppele GJ, Verdonck LF. *Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome who have chromosome 5 and/or 7 abnormalities. Haematologica. 90:1339-1345, 2005*
 - 10) Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, Ho VT, Cutler CS, Stone RM, Ritz J, Alyea EP, Antin JH, Soiffer RJ. *Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 13:655-664, 2007*
 - 11) Wong R, Shahjahan M, Wang X, Thall PF, De Lima M, Khouri I, Gajewski J, Alamo J, Couriel D, Andersson BS, Donato M, Hosing C, Komanduri K, Anderlini P, Molldrem J, Ueno NT, Estey E, Ippoliti C, Champlin R, Giralt S. *Prognostic factors for outcomes of patients with refractory or relapsed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 11:108-114, 2005*
 - 12) Appelbaum FR, Anderson J. *Allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome: outcomes analysis according to IPSS score. Leukemia. 12 Suppl 1:S25-29, 1998*
 - 13) Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, Van Lint MT, Falda M, Onida F, Bernardi M, Iori AP, Rambaldi A, Cerretti R, Marengo P, Pioltelli P, Malcovati L, Pascutto C, Oneto R, Fanin R, Bosi A; Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). *WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). Blood. 112:895-902, 2008*
 - 14) Deschler B, de Witte T, Mertelsmann R, Lubbert M. *Treatment decision-making for older patients with high-risk myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia: problems and approaches. Haematologica. 91:1513-1522, 2006*
 - 15) de Lima M, Giralt S. *Allogeneic transplantation for the elderly patient with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. Semin Hematol. 43:107-117, 2006*
 - 16) Estey E, de Lima M, Tibes R, Pierce S, Kantarjian H, Champlin R, Giralt S. *Prospective feasibility analysis of reduced-intensity conditioning (RIC) regimens for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) in elderly patients with acute myeloid leukemia (AML) and high-risk myelodysplastic syndrome (MDS). Blood. 109:1395-1400, 2007*
 - 17) Gupta V, Daly A, Lipton JH, Hasegawa W, Chun K, Kamel-Reid S, Tsang R, Yi QL, Minden M, Messner H, Kiss T. *Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. Biol Blood Marrow Transplant. 11:764-772, 2005*
 - 18) Armand P, Kim HT, Cutler CS, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, Soiffer RJ, Antin JH. *Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. Blood. 109:4586-4588, 2007*
 - 19) Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, Deeg HJ, Pérez WS, Anasetti C, Bolwell BJ, Cairo MS, Gale RP, Klein JP, Lazarus HM, Liesveld JL, McCarthy PL, Milone GA, Rizzo JD, Schultz KR, Trigg ME, Keating A, Weisdorf DJ, Antin JH, Horowitz MM. *A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. Blood. 104:579-585, 2004*
 - 20) Malcovati L, Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Boni M, Travaglino E, Passamonti F, Arcaini L, Maffioli M,

- Bernasconi P, Lazzarino M, Cazzola M. *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria: a basis for clinical decision making. J Clin Oncol.* 23:7594-7603, 2005
- 21) Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, Della Porta MG, Pascutto C, Invernizzi R, Giagounidis A, Hildebrandt B, Bernasconi P, Knipp S, Strupp C, Lazzarino M, Aul C, Cazzola M. *Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol.* 25:3503-3510, 2007
- 22) Kao JM, McMillan A, Greenberg PL. *International MDS risk analysis workshop (IMRAW)/IPSS reanalyzed: impact of cytopenias on clinical outcomes in myelodysplastic syndromes. Am J Hematol.* 83:765-770, 2008
- 23) Runde V, de Witte T, Arnold R, Gratwohl A, Hermans J, van Biezen A, Niederwieser D, Labopin M, Walter-Noel MP, Bacigalupo A, Jacobsen N, Ljungman P, Carreras E, Kolb HJ, Aul C, Apperley J. *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as first-line treatment in patients with myelodysplastic syndromes: early transplantation is associated with improved outcome. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Bone Marrow Transplant.* 21:255-261, 1998
- 24) de Witte T, Hermans J, Vossen J, Bacigalupo A, Meloni G, Jacobsen N, Ruutu T, Ljungman P, Gratwohl A, Runde V, Niederwieser D, van Biezen A, Devergie A, Cornelissen J, Jouet JP, Arnold R, Apperley J. *Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic 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 (EBMT). Br J Haematol.* 110:620-630, 2000
- 25) Sierra J, Pérez WS, Rozman C, Carreras E, Klein JP, Rizzo JD, Davies SM, Lazarus HM, Bredeson CN, Marks DI, Canals C, Boogaerts MA, Goldman J, Champlin RE, Keating A, Weisdorf DJ, de Witte TM, Horowitz MM. *Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. Blood.* 100:1997-2004, 2002
- 26) Deeg HJ, Shulman HM, Anderson JE, Bryant EM, Gooley TA, Slattery JT, Anasetti C, Fefer A, Storb R, Appelbaum FR. *Allogeneic and syngeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome in patients 55 to 66 years of age. Blood.* 95:1188-1194, 2000
- 27) Finke J, Nagler A. *Viewpoint: What is the role of allogeneic haematopoietic cell transplantation in the era of reduced-intensity conditioning--is there still an upper age limit? A focus on myeloid neoplasia. Leukemia.* 21:1357-1362, 2007
- 28) Spyridonidis A, Bertz H, Ihorst G, Grulich C, Finke J. *Hematopoietic cell transplantation from unrelated donors as an effective therapy for older patients (> or = 60 years) with active myeloid malignancies. Blood.* 105:4147-4148, 2005
- 29) Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorror ML, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM, Storb R. *Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared with myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. Blood.* 104:1550-1558, 2004
- 30) Sorror ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R. *Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: influence of pretransplantation comorbidities. Blood.* 104:961-968, 2004
- 31) Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, Storer B. *Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood.* 106:2912-2919, 2005
- 32) Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, Maris MB, Baron F, Maloney DG, Scott BL, Deeg HJ, Appelbaum FR, Storb R. *Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Clin Oncol.* 25:4246-4254, 2007
- 33) Parimon T, Au DH, Martin PJ, Chien JW. *A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation. Ann Intern Med.* 144:407-414, 2006
- 34) Xhaard A, Porcher R, Chien JW, de Latour RP, Robin M, Ribaud P, Rocha V, Devergie A, Ferry C, Martin PJ, Socié G. *Impact of comorbidity indexes on non-relapse mortality. Leukemia.* 22:2062-2069, 2008
- 35) Appelbaum FR, Storb R, Ramberg RE, Shulman HM, Buckner CD, Clift RA, Deeg HJ, Fefer A, Sanders J, Stewart P. *Allogeneic marrow transplantation in the treatment of preleukemia. Ann Intern Med.* 100:689-693, 1984
- 36) Anderson JE. *Bone marrow transplantation for myelodysplasia. Blood Rev.* 14:63-77, 2000
- 37) Martino R, Iacobelli S, Brand R, Jansen T, van Biezen A, Finke J, Bacigalupo A, Beelen D, Reiffers J, Devergie A, Alessandrino E, Mufti GJ, Barge R, Sierra J, Ruutu T, Boogaerts M, Falda M, Jouet JP, Niederwieser D, de Witte T; Myelodysplastic Syndrome subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. *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.* 108:836-846, 2006
- 38) Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, Gooley T, Anasetti C, Bensinger WI, Bryant E, Buckner CD, Chauncey T, Clift RA. *Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic*

- syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. J Clin Oncol. 14:220-226, 1996*
- 39) Kim YJ, Kim DW, Lee S, Min CK, Lee DG, Choi SM, Eom KS, Kim HJ, Lee JW, Min WS, Kim CC. *Comparison of 2 preparative regimens for stem cell transplantation from HLA-matched sibling donors in patients with advanced myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 82:66-71, 2005*
- 40) Andersson BS, de Lima M, Thall PF, Wang X, Couriel D, Korbling M, Roberson S, Giralt S, Pierre B, Russell JA, Shpall EJ, Jones RB, Champlin RE. *Once daily i.v. busulfan and fludarabine (i.v. Bu-Flu) compares favorably with i.v. busulfan and cyclophosphamide (i.v. BuCy2) as pretransplant conditioning therapy in AML/MDS. Biol Blood Marrow Transplant. 14:672-684, 2008*
- 41) Barrett AJ, Savani BN. *Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Semin Hematol. 45:49-59, 2008*
- 42) Laport GG, Sandmaier BM, Storer BE, Scott BL, Stuart MJ, Lange T, Maris MB, Agura ED, Chauncey TR, Wong RM, Forman SJ, Petersen FB, Wade JC, Epner E, Bruno B, Bethge WA, Curtin PT, Maloney DG, Blume KG, Storb RF. *Reduced-intensity conditioning followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndrome and myeloproliferative disorders. Biol Blood Marrow Transplant. 14:246-255, 2008*
- 43) Ho AY, Pagliuca A, Kenyon M, Parker JE, Mijovic A, Devereux S, Mufti GJ. *Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia using fludarabine, busulfan, and alemtuzumab (FBC) conditioning. Blood. 104:1616-1623, 2004*
- 44) Kröger N, Bornhäuser M, Ehninger G, Schwerdtfeger R, Biersack H, Sayer HG, Wandt H, Schäfer-Eckardt K, Beyer J, Kiehl M, Zander AR; German Cooperative Transplant Study Group. *Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. Ann Hematol. 82:336-342, 2003*
- 45) Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, Gribben J, DeAngelo DJ, Lee SJ, Windawi S, Ritz J, Stone RM, Antin JH, Soiffer RJ. *Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. Blood. 105:1810-1814, 2005*
- 46) Marks R, Potthoff K, Hahn J, Ihorst G, Bertz H, Spyridonidis A, Holler E, Finke JM. *Reduced-toxicity conditioning with fludarabine, BCNU, and melphalan in allogeneic hematopoietic cell transplantation: particular activity against advanced hematologic malignancies. Blood. 112:415-425, 2008*
- 47) de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, Shahjahan M, Ueno N, Ippoliti C, Andersson BS, Gajewski J, Couriel D, Cortes J, Donato M, Neumann J, Champlin R, Giralt S. *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. 104:865-872, 2004*
- 48) Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, Ramsay N, Collins R, Dharan B, King R, Deeg HJ. *Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. Blood. 99:1943-1951, 2002*
- 49) Arnold R, de Witte T, van Biezen A, Hermans J, Jacobsen N, Runde V, Gratwohl A, Apperley JF. *Unrelated bone marrow transplantation in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia: an EBMT survey. European Blood and Marrow Transplantation Group. Bone Marrow Transplant. 21:1213-1216, 1998*
- 50) Lim ZY, Ho AY, Ingram W, Kenyon M, Pearce L, Czepulkowski B, Devereux S, Duarte RF, Pagliuca A, Mufti GJ. *Outcomes of alemtuzumab-based reduced intensity conditioning stem cell transplantation using unrelated donors for myelodysplastic syndromes. Br J Haematol. 135:201-209, 2006*
- 51) Karanes C, Nelson GO, Chitphakdithai P, Agura E, Ballen KK, Bolan CD, Porter DL, Uberti JP, King RJ, Confer DL. *Twenty years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation for adult recipients facilitated by the National Marrow Donor Program. Biol Blood Marrow Transplant. 14:8-15, 2008*
- 52) Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, Koc ON, Rizzieri DA, Wagner JE, Gerson SL, Lazarus HM, Cairo M, Stevens CE, Rubinstein P, Kurtzberg J. *Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. N Engl J Med. 344:1815-1822, 2001*
- 53) Sanz GF, Saavedra S, Planelles D, Senent L, Cervera J, Barragán E, Jiménez C, Larrea L, Martín G, Martínez J, Jarque I, Moscardó F, Plumé G, Andreu R, Regadera AI, García I, Mollá S, Solves P, de La Rubia J, Bolufer P, Benlloch L, Soler MA, Marty ML, Sanz MA. *Standardized, unrelated donor cord blood transplantation in adults with hematologic malignancies. Blood. 98:2332-2338, 2001*
- 54) Rocha V, Labopin M, Sanz G, Arcese W, Schwerdtfeger R, Bosi A, Jacobsen N, Ruutu T, de Lima M, Finke J, Frassonni F, Gluckman E; Acute Leukemia Working Party of European Blood and Marrow Transplant Group; Eurocord-Netcord Registry. *Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. N Engl J Med. 351:2276-2285, 2004*
- 55) Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, Thomas AJ, Miller JS, Arora M, Kaufman DS, Burns LJ, Slungaard A, McGlave

- PB, Wagner JE, Weisdorf DJ. *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. 14:282-289, 2008*
- 56) Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, Zhang MJ, Klein JP, Rizzo JD, Loberiza FR, Gratwohl A, Champlin RE; International Bone Marrow Transplant Registry; European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: A report from the International Bone Marrow Transplant Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood. 108:4288-4290, 2006*
- 57) Schmitz N, Beksac M, Bacigalupo A, Ruutu T, Nagler A, Gluckman E, Russell N, Apperley J, Szerm J, Bradstock K, Buzyn A, Schlegelberger B, Matcham J, Gratwohl A. *Filgrastim-mobilized peripheral blood progenitor cells versus bone marrow transplantation for treating leukemia: 3-year results from the EBMT randomized trial. Haematologica. 90:643-648, 2005*
- 58) Mohty M, Kuentz M, Michallet M, Bourhis JH, Milpied N, Sutton L, Jouet JP, Attal M, Bordignon P, Cahn JY, Boiron JM, Blaise D; Société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC). *Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation: long-term results of a randomized study. Blood. 100:3128-3134, 2002*
- 59) Hamaki T, Kami M, Kim SW, Onishi Y, Kishi Y, Murashige N, Hori A, Kojima R, Sakiyama M, Imataki O, Heike Y, Tanosaki R, Masuo S, Miyakoshi S, Taniguchi S, Tobinai K, Takaue Y. *Reduced-intensity stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor in patients with myeloid malignancies. Bone Marrow Transplant. 33:891-900, 2004*
- 60) Pérez-Simón JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, Chopra R, García-Conde J, Milligan DW, Schey S, Urbano-Ispizua A, Parker A, Leon A, Yong K, Sureda A, Hunter A, Sierra J, Goldstone AH, Linch DC, San Miguel JF, Mackinnon S; Spanish and United Kingdom Collaborative Groups for Nonmyeloablative Transplantation. *Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. Blood. 100:3121-3127, 2002*
- 61) Bacigalupo A. *Antilymphocyte/thymocyte globulin for graft versus host disease prophylaxis: efficacy and side effects. Bone Marrow Transplant. 35:225-231, 2005*
- 62) Parker JE, Shafi T, Pagliuca A, Mijovic A, Devereux S, Potter M, Prentice HG, Garg M, Yin JA, Byrne J, Russell NH, Mufti GJ. *Allogeneic stem cell transplantation in the myelodysplastic syndromes: interim results of outcome following reduced-intensity conditioning compared with standard preparative regimens. Br J Haematol. 119:144-154, 2002*
- 63) Tauro S, Craddock C, Peggs K, Begum G, Mahendra P, Cook G, Marsh J, Milligan D, Goldstone A, Hunter A, Khwaja A, Chopra R, Littlewood T, Peniket A, Parker A, Jackson G, Hale G, Cook M, Russell N, Mackinnon S. *Allogeneic stem-cell transplantation using a reduced-intensity conditioning regimen has the capacity to produce durable remissions and long-term disease-free survival in patients with high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplasia. J Clin Oncol. 23:9387-9393, 2005*
- 64) Cho BS, Kim YJ, Cho SG, Kim SY, Eom KS, Kim HJ, Lee S, Min CK, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim CC. *The beneficial effect of chronic graft-versus-host disease on the clinical outcome of transplantation with fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning for patients with de novo myelodysplastic syndrome. Int J Hematol. 85:446-455, 2007*
- 65) Valcárcel D, Martino R, Caballero D, Martín J, Ferrá C, Nieto JB, Sampol A, Bernal MT, Piñana JL, Vazquez L, Ribera JM, Besalduch J, Moraleda JM, Carrera D, Brunet MS, Pérez-Simón JA, Sierra J. *Sustained remissions of high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. J Clin Oncol. 26:577-584, 2008*
- 66) Rezvani AR, Storb RF. *Separation of graft-vs.-tumor effects from graft-vs.-host disease in allogeneic hematopoietic cell transplantation. J Autoimmun. 30:172-179, 2008*
- 67) de la Serna J, Bornstein R, Garcia-Bueno MJ, Lahuerta-Palacios JJ. *Iron depletion by phlebotomy with recombinant erythropoietin prior to allogeneic transplantation to prevent liver toxicity. Bone Marrow Transplant. 23:95-97, 1999*
- 68) Tomás JF, Pinilla I, García-Buey ML, García A, Figuera A, Gómez-García de Soria VGG, Moreno R, Fernández-Rañada JM. *Long-term liver dysfunction after allogeneic bone marrow transplantation: clinical features and course in 61 patients. Bone Marrow Transplant. 26:649-655, 2000*
- 69) Kamble RT, Selby GB, Mims M, Kharfan-Dabaja MA, Ozer H, George JN. *Iron overload manifesting as apparent exacerbation of hepatic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 12:506-510, 2006*
- 70) Venditti A, Maurillo L, Buccisano F, Del Poeta G, Mazzone C, Tamburini A, Del Principe MI, Consalvo MI, De Fabritiis P, Cudillo L, Picardi A, Franchi A, Lo-Coco F, Amadori S. *Pretransplant minimal residual disease level predicts clinical outcome in patients with acute myeloid leukemia receiving high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. Leukemia. 17:2178-2182, 2003*
- 71) Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. *Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelody-*

- splastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. Biol Blood Marrow Transplant. 15:30-38, 2009*
- 72) Yakoub-Agha I, de La Salmonière P, Ribaud P, Sutton L, Wattel E, Kuentz M, Jouet JP, Marit G, Milpied N, Deconinck E, Gratecos N, Leporrier M, Chabbert I, Caillot D, Damaj G, Dauriac C, Dreyfus F, François S, Molina L, Tanguy ML, Chevret S, Gluckman E. *Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. J Clin Oncol. 18:963-971, 2000*
- 73) Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, Sakamaki H, Okamoto S, Kodaera Y, Tanosaki R, Takahashi S, Matsushima T, Atsuta Y, Hamajima N, Kasai M, Kato S. *Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. Leukemia. 19:396-401, 2005*
- 74) Appelbaum FR, Clift RA, Buckner CD, Stewart P, Storb R, Sullivan KM, Thomas ED. *Allogeneic marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia after first relapse. Blood. 61:949-953, 1983*
- 75) Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, Hertenstein B, Mischak-Weissinger E, Bunjes D, Harsdorf SV, Scheid C, Holtick U, Greinix H, Keil F, Schneider B, Sandherr M, Bug G, Tischer J, Ledderose G, Hallek M, Hiddemann W, Kolb HJ. *Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood. 108:1092-1099, 2006*
- 76) Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. *Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. J Clin Oncol. 23:5675-5687, 2005*
- 77) Kroger N. *Epigenetic Modulation and Other Options to Improve Outcome of Stem Cell Transplantation in MDS. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2008:60-67, 2008*
- 78) Kantarjian HM, O'Brien S, Huang X, Garcia-Manero G, Ravandi F, Cortes J, Shan J, Davissou J, Bueso-Ramos CE, Issa JP. *Survival advantage with decitabine versus intensive chemotherapy in patients with higher risk myelodysplastic syndrome: comparison with historical experience. Cancer. 109:1133-1137, 2007*
- 79) Porter DL, Antin JH. *Donor leukocyte infusions in myeloid malignancies: new strategies. Best Pract Res Clin Haematol. 19:737-755, 2006*
- 80) Campregher PV, Gooley T, Scott BL, Moravec C, Sandmaier B, Martin PJ, Deeg HJ, Warren EH, Flowers ME. *Results of donor lymphocyte infusions for relapsed myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 40:965-971, 2007*
- 81) Depil S, Deconinck E, Milpied N, Sutton L, Witz F, Jouet JP, Damaj G, Yakoub-Agha I, Société Française de Greffe de Moelle et Thérapie cellulaire. *Donor lymphocyte infusion to treat relapse after allogeneic bone marrow transplantation for myelodysplastic syndrome. Bone Marrow Transplant. 33:531-534, 2004*
- 82) Pollyea DA, Artz AS, Stock W, Daugherty C, Godley L, Odenike OM, Rich E, Smith SM, Zimmerman T, Zhang Y, Huo D, Larson R, van Besien K. *Outcomes of patients with AML and MDS who relapse or progress after reduced intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 40:1027-1032, 2007*
- 83) Schmitt M, Schmitt A, Rojewski MT, Chen J, Giannopoulos K, Fei F, Yu Y, Götz M, Heyduk M, Ritter G, Speiser DE, Gnjatic S, Guillaume P, Ringhoffer M, Schlenk RF, Liebisch P, Bunjes D, Shiku H, Dohner H, Greiner J. *RHAMM-R3 peptide vaccination in patients with acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome, and multiple myeloma elicits immunologic and clinical responses. Blood. 111:1357-1365, 2008*
- 84) Rezvani K, Yong AS, Mielke S, Savani BN, Musse L, Superata J, Jafarpour B, Boss C, Barrett AJ. *Leukemia-associated antigen-specific T-cell responses following combined PR1 and WT1 peptide vaccination in patients with myeloid malignancies. Blood. 111:236-242, 2008*
- 85) Ustun C, Kalla A, Farrow S, DeRemer DL, Jillella A. *Decitabine as "bridge therapy" to a MUD transplant in relapsed AML postautologous stem cell transplantation. Am J Hematol. 83:825-827, 2008*
- 86) Graef T, Kuendgen A, Fenk R, Zohren F, Haas R, Kobbe G. *Successful treatment of relapsed AML after allogeneic stem cell transplantation with azacitidine. Leuk Res. 31:257-259, 2007*