



ARTÍCULO ORIGINAL

Disminución de mortalidad en hemopatías malignas con un nuevo método de acondicionamiento para trasplante alogénico mieloablativo



Eucario León Rodríguez* y Mónica M. Rivera Franco

Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 27 de noviembre de 2015; aceptado el 14 de enero de 2016
Disponible en Internet el 22 de marzo de 2016

PALABRAS CLAVE

Alogénico;
Trasplante de células
progenitoras
hematopoyéticas;
Acondicionamiento;
BUCY 2

Resumen

Introducción: El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es el tratamiento de elección para diversas hemopatías malignas. Sin embargo, la morbimortalidad asociada al procedimiento limita su uso.

Objetivos: Describir la supervivencia de pacientes adultos mexicanos sometidos a un TACPH utilizando BUCY 2 reducido.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de octubre de 1999 a diciembre del 2014. Se evaluaron las características clínicas, la mortalidad asociada a trasplante, la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global (SG) de 35 pacientes sometidos a TACPH con este nuevo método de acondicionamiento.

Resultados: Se incluyó a 35 pacientes sometidos a TACPH, de donador relacionado HLA idéntico, acondicionados con BUCY 2 reducido, con una mediana de edad de 33 años (rango 16-49). El 60% de los pacientes fueron hombres. El diagnóstico más frecuente fue: síndrome mielodisplásico 14 pacientes (40%), leucemia mieloide crónica 9 pacientes (25.7%), leucemias agudas 10 pacientes (23.5%) y hemoglobinuria paroxística 2 pacientes (5.7%). La mediana de células CD34+ transfundidas fue de 2.04×10^6 /kg. La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 21 y 18 días, respectivamente. La toxicidad más frecuente fue mucositis (91.4%). La mortalidad relacionada al trasplante fue del 5.7% y la SG a 5 años fue del 72.5%.

Conclusiones: El método de acondicionamiento BUCY2 reducido conserva un efecto citotóxico que permite erradicar la clona maligna y lograr el injerto con mínima morbimortalidad, representando una mejor alternativa para el TACPH.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia: Vasco de Quiroga 15, Belisario Domínguez Sección XVI, Tlalpan, C.P. 14080, México, D.F.
Teléfono: (55) 5487-0900, ext. 2254/55, celular: (55) 1798-6570.
Correo electrónico: eucarios@hotmail.com (E. León Rodríguez).

KEYWORDS

Allogeneic;
Haematopoietic stem
cell transplantation;
Conditioning
regimen;
BUCY 2

Decreased mortality in haematological malignancies with a new conditioning method for stem cell transplantation

Abstract

Introduction: Allogeneic stem cell transplantation (ASCT) is the ideal treatment for haematological malignancies. However, the morbidity and mortality associated with the procedure limit its use.

Objectives: To describe clinical characteristics, toxicity, and survival of adult Mexican patients undergoing ASCT using busulfan with a reduced dose of cyclophosphamide (BUCY 2) as a conditioning method.

Methods: A prospective cohort study was conducted from October 1999 to December 2014, by performing an analysis of clinical characteristics, complications, and survival of 35 patients using this conditioning regimen.

Results: The study included 35 patients undergoing ASCT with reduced BUCY 2. All of them had an HLA-matched related donor, with a median age of 33 years (range 16-49), and 60% were male. The patients had the following underlying diseases: myelodysplastic syndrome in 14 patients (40%), chronic myeloid leukaemia in 9 (25.7%), acute leukaemia in 10 (23.5%), and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in 2 (5.7%). The median of transfused CD34+ cells was 2.04×10^6 /kg. The median time to neutrophil and platelet recovery was 21 and 18 days, respectively. The most common toxicity was mucositis (91.4%). Transplant related mortality was 5.7%, and 5-year overall survival was 72.5%.

Conclusions: The conditioning method described earlier preserves a cytotoxic effect allowing eradication of the malignant clone, and achieving a graft with acceptable toxicity, and low transplant related mortality, representing a good alternative for ASCT.

© 2016 Sociedad Mexicana de Oncología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) es actualmente el tratamiento de elección para diversas enfermedades hematológicas malignas y no malignas. Desafortunadamente, este procedimiento, además de ser costoso, se asocia a una elevada mortalidad (del 25 al 35%)^{1,2} y a complicaciones tardías causadas directa o indirectamente por el acondicionamiento³.

Dado que durante las primeras 2 décadas del programa de trasplante de CPH en nuestro centro se observó una elevada morbimortalidad (50%), en los últimos 12 años decidimos implementar un nuevo método de TACPH en hemopatías malignas, diferente del método estándar que se había utilizado hasta entonces. Este consistió en reducir las dosis del esquema de acondicionamiento estándar BUCY 2, que denominamos BUCY 2 reducido. En este estudio se presentan los resultados obtenidos utilizando este acondicionamiento para TACPH en pacientes adultos tratados en nuestra institución.

Material y métodos

Se incluyó de manera prospectiva a 35 pacientes que contaban con donador familiar HLA idéntico, tratados de octubre de 1999 a diciembre del 2014.

Obtención de células progenitoras hematopoyéticas y régimen de acondicionamiento

La obtención de CPH se realizó mediante aspiración múltiple de crestas ilíacas, en quirófano y bajo bloqueo espinal. El donador recibió factor estimulador de colonias de granulocitos ($10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$), 3 a 5 días previos a la aspiración.

Las dosis del esquema de BUCY reducido fueron: busulfán $12 \text{ mg}/\text{kg}$, dividido en 4 días ($3 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, en -7, -6, -5, -4), ciclofosfamida $80 \text{ mg}/\text{kg}$ dividido en 2 días ($40 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$, en -3 y -2). La profilaxis para enfermedad injerto contra huésped (EICH) fue a base de ciclosporina A (CyA) y metotrexato (MTX). El MTX se administró por vía IV a dosis de $15 \text{ mg}/\text{m}^2$ el día +3, y $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ los días +6 y +11. La CyA se administró por vía IV a dosis de $1.5 \text{ mg}/\text{kg}$ cada 12 h, iniciando desde el día -1 y ajustándose de acuerdo con los niveles séricos ($200\text{-}300 \text{ ng}/\mu\text{l}$) hasta 2005; posteriormente la CyA se administró por vía oral (VO) a dosis de $10 \text{ mg}/\text{kg}$ el día -1 y $5 \text{ mg}/\text{kg}$ a partir del día 0, ajustándose la dosis de acuerdo con los niveles séricos. La CyA se mantuvo hasta los 4 meses postrasplante y después se redujo semanalmente (10%) hasta su suspensión, a menos que hubiera desarrollo de EICH. Se utilizaron los criterios de los institutos nacionales de salud (NIH) de Estados Unidos de Norteamérica (EE. UU.) para evaluar la gravedad de la EICH aguda y crónica⁴⁻⁶.

Profilaxis infecciosa

La profilaxis para infecciones consistió en: ciprofloxacina (500 mg c/12 h, VO) y aciclovir (250 mg c/8 h, IV), que se administraron desde el inicio del acondicionamiento. Se administró anfotericina B a dosis de 0.2 mg/kg cada 24 h a partir del día en que la cuenta de neutrófilos totales fue de $< 500/\mu\text{L}$. Posterior al injerto de la médula ósea (MO) trasplantada, se realizó la determinación semanal de antigenemia para citomegalovirus, mediante cultivos rápidos para detectar leucocitos con la proteína pp65(+), suspendiéndose esta determinación al cuarto mes postrasplante si no había desarrollo de infección. En caso de positividad, se inició tratamiento con ganciclovir a dosis de 5 mg/kg IV cada 12 h por 14 días. Una vez resuelto el episodio de infección, se continuaba con la determinación de antigenemia (cada 15 días) hasta el primer año postrasplante.

Definiciones operacionales

Se determinó prospectivamente la morbilidad del trasplante mediante la evaluación de la toxicidad de acuerdo con los criterios de los NIH (CTCAE v4.0)⁷. La mortalidad asociada al trasplante se definió como muerte relacionada al acondicionamiento, a la aplasia postrasplante y/o a las infecciones que se presentaron hasta la recuperación de la inmunidad.

Se consideró injerto de neutrófilos al primero de 3 días consecutivos con una cuenta de granulocitos mayor de $0.5 \times 10^9/\text{L}$. El injerto de plaquetas se definió como una cuenta plaquetaria mayor de $20 \times 10^9/\text{L}$, por 3 días consecutivos, sin apoyo transfusional. Se definió falla del injerto a la incapacidad para lograr injerto de neutrófilos y plaquetas en los primeros 45 días postrasplante. De 1999 a 2002, se estableció el quimerismo sobre la base del grupo sanguíneo o cromosomas sexuales cuando había diferencia de género. Del 2002 al 2009, el quimerismo se determinó mediante microsatélites con 4 equipos de secuenciación, y a partir del 2010, y hasta la actualidad, el quimerismo se determina mediante polimorfismos de nucleótidos o single nucleotide polymorphism en tiempo real.

En pacientes con LGC, se realizó el seguimiento mediante citogenética y FISH para t9;22, y en algunos pacientes, además con reacción en cadena de la polimerasa para BCR/ABL.

Se obtuvo consentimiento por escrito de todos los pacientes previo a la realización del trasplante.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describieron mediante medianas e intervalos y las categóricas en frecuencias y proporciones. Se emplearon curvas de Kaplan-Meier para el cálculo de la supervivencia global, así como medidas de tendencia central para analizar las características de la población, la recuperación postrasplante (días de recuperación de neutrófilos, plaquetas) y días de hospitalización, utilizando el paquete estadístico SPSSv21.0.

Resultados

En el período de octubre de 1999 a diciembre del 2014 se realizaron 35 trasplantes alogénicos con MO estimulada con

factor estimulante de colonias de granulocitos con esquema de acondicionamiento BUCY2 reducido.

La mediana de edad en el momento del TCPH fue de 33 años (intervalo 16-49); 21 hombres (60%) y 14 mujeres (40%). Los diagnósticos, en orden de frecuencia, fueron: síndrome mielodisplásico (SMD) 14 pacientes (40%), leucemia mieloide crónica (LMC) 9 pacientes (25.7%), leucemia linfocítica aguda (LAL) 8 pacientes (22.8%), leucemia mieloide aguda (LAM) 2 pacientes (5.7%) y hemoglobinuria paroxística 2 pacientes (5.7%).

La mediana de células CD34+transfundidas fue de $2.04 \times 10^6/\text{kg}$ (rango $0.99\text{-}4.5 \times 10^6/\text{kg}$). Todos los pacientes injertaron. La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 21 (rango de 14-31) y de 18 días (rango de 7-45), respectivamente. La mediana de hospitalización fue de 37 días (rango de 20-61).

El 94.2% ameritó transfusión de paquetes globulares (33 pacientes). La mediana de paquetes globulares transfundidos fue 4 (rango de 0-16). La mediana de aféresis plaquetarias transfundidas fue 7 (rango de 0-22).

En relación con la toxicidad asociada al esquema de acondicionamiento, todos los pacientes presentaron algún grado de toxicidad, en 17 pacientes (48.5%) se catalogó como grado III-IV. Un paciente (3.1%) presentó náusea grado III; un paciente (3.1%) presentó diarrea grado III; 32 pacientes (91.4%) presentaron mucositis, siendo de grado III-IV en 18 de ellos (51.4%); 5 pacientes (14.2%) presentaron toxicidad hepática grado III; ningún paciente presentó vómito o toxicidad renal grado III-IV; 2 pacientes (6.3%) desarrollaron enfermedad venooclusiva, que revirtió con manejo de soporte.

Con el tratamiento inmunosupresor, 8 pacientes (80%) presentaron respuesta completa y actualmente se encuentran sin tratamiento. De los 4 pacientes restantes, 2 continúan bajo tratamiento inmunosupresor, uno falleció por complicaciones y otro se perdió del seguimiento.

En 8 pacientes (25%) se documentó recaída de la enfermedad: 6 pacientes con diagnóstico de LGC, uno con diagnóstico de LAL y uno con diagnóstico de LAM. El manejo en 5 pacientes con LGC fue con infusión de linfocitos del donador, en 2 con un segundo TCPH alogénico y en uno con TCPH autólogo. En 5 pacientes (15.6%) se documentó rechazo del TCPH; todos recibieron tratamiento con bolos de metilprednisolona. En 4 pacientes (80%) se observó recuperación del injerto al 100% y un paciente (20%) presentó rechazo definitivo, por lo que fue sometido a un segundo TCPH alogénico.

Con una mediana de seguimiento de 53 meses (rango 5-149), 27 pacientes (77.1%) se encuentran vivos, 7 pacientes (20%) han fallecido y uno se perdió. La mortalidad asociada al trasplante fue del 5.7% (2 pacientes). La mortalidad a 30 días es del 0% y a 100 días es del 5.7%. De los 7 pacientes fallecidos, en 3 (8.5%) la causa fue recaída de la enfermedad, un paciente (2.8%) por infección en aplasia y 2 pacientes por complicaciones de quimioterapia de salvamento y otro por otras causas. En el último seguimiento, los 27 pacientes vivos se encuentran sin enfermedad clínica o citogenética.

La supervivencia global para todo el grupo a 5 años es del 72.5% (fig. 1). De acuerdo con el diagnóstico, la SG a 5 años fue del 92.8% en SMD, el 55.5% en LGC y el 57.1% en leucemia aguda. La supervivencia libre de enfermedad a

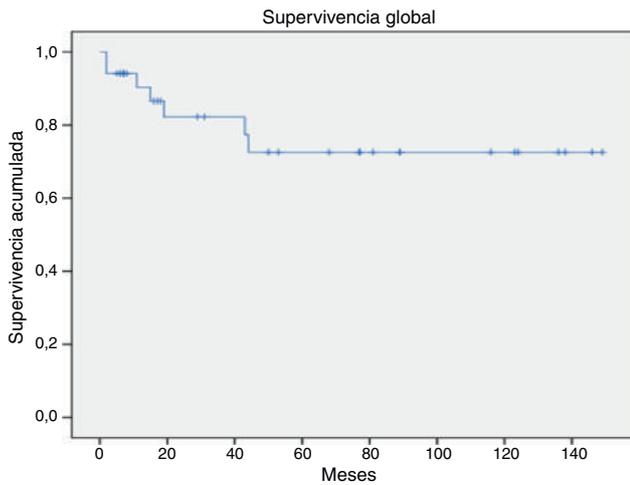


Figura 1 Supervivencia global a 5 años en pacientes con alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (72.5%).

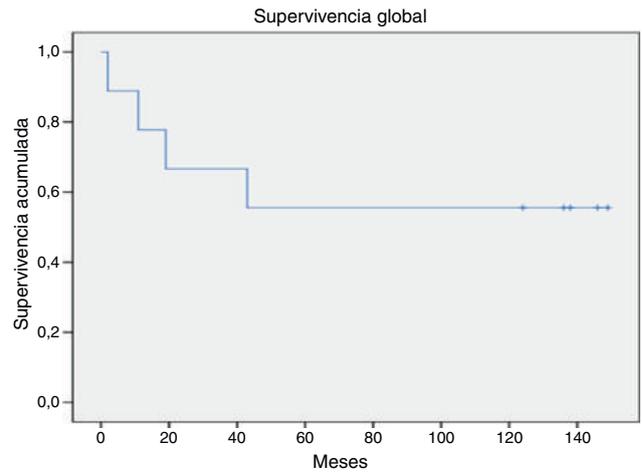


Figura 3 Supervivencia global a 5 años en pacientes con LGC y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (55.5%).

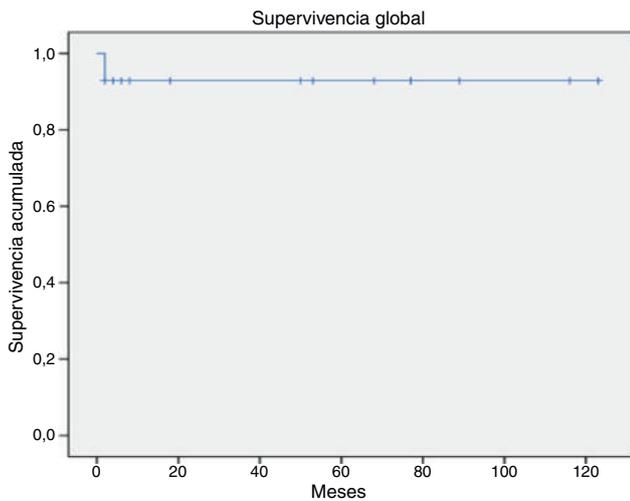


Figura 2 Supervivencia global a 5 años en pacientes con SMD y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (92.8%).

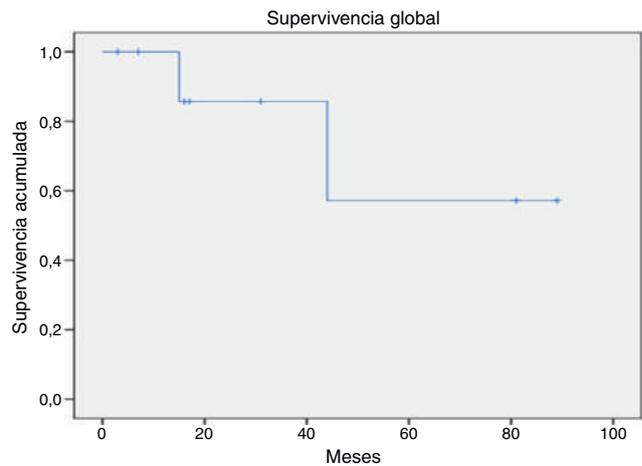


Figura 4 Supervivencia global a 5 años en pacientes con LA y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (57.1%).

5 años para los SMD fue del 100%, para las leucemias agudas del 58.3% y del 53.3% para las LGC (figs. 2-6).

Discusión

Una de las limitantes principales para el uso generalizado de los TACPH es su elevada mortalidad (30-40%) y las complicaciones que potencialmente pueden condicionar complicaciones letales y deterioro de la calidad de vida.

Históricamente, se sabe que los pacientes que reciben progenitores hematopoyéticos de sangre periférica presentan complicaciones agudas que varían (dependiendo de la serie consultada) del 14 al 70%, probablemente asociada a la cantidad de linfocitos T alorreactivos contenidos en el inóculo⁸. Asimismo, la incidencia de complicaciones crónicas con el uso de sangre periférica ha sido mayor que en pacientes que reciben MO sin estimular⁹.

Por estas razones, en años recientes han emergido nuevas estrategias terapéuticas que intentan reducir su morbilidad¹⁰. Desde el uso de progenitores obtenidos

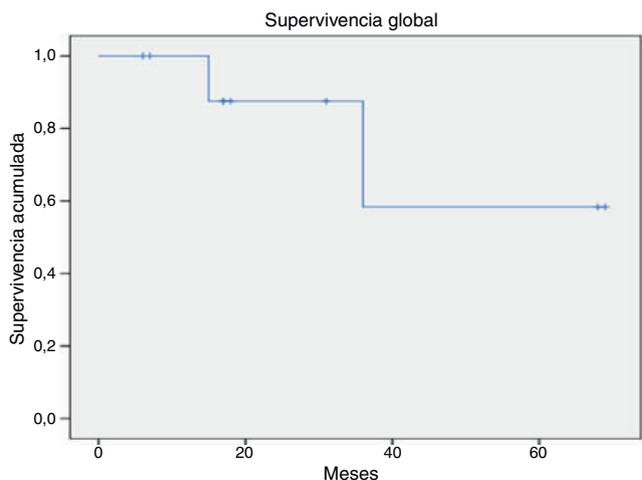


Figura 5 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con LA y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido (58.3%).

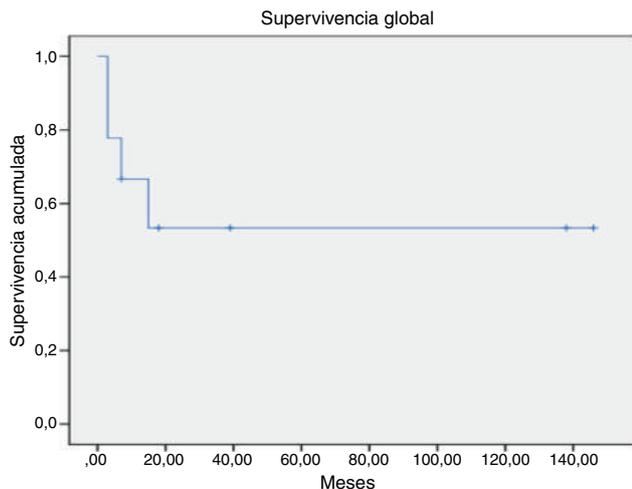


Figura 6 Supervivencia libre de enfermedad a 5 años en pacientes con LGC y alotrasplante con MO estimulada y BUCY reducido.

de MO, estimulación con factor estimulante de colonias, manipulación del injerto con depleción de linfocitos T y uso de potentes inmunosupresores como globulina antitimocito, alemtuzumab como parte del acondicionamiento pretrasplante, entre otras.

La utilización de regímenes pretrasplante menos intensivos, conocidos como acondicionamientos no mieloablativos o de intensidad reducida, tiene como objetivo primordial lograr el injerto de las CPH y la inducción de un efecto de injerto (médula trasplantada) contra malignidad (leucemia aguda, linfoma, mieloma múltiple, etc.) (ICM). Estos acondicionamientos están encaminados a proporcionar la inmunosupresión suficiente para permitir el injerto de las CPH del donador y el consecuente efecto de ICM. Este tipo de trasplantes ha mostrado una reducción de la mortalidad (10-20%), con supervivencias libres de enfermedad en leucemias agudas o crónicas de 52 a 56¹¹⁻¹³.

Dada la alta toxicidad y mortalidad asociada con el BUCY 2 estándar durante las primeras 2 décadas del programa de TACPH en nuestra institución, se decidió, a fines de 1999, intentar un nuevo método para reducir la mortalidad asociada al trasplante e incrementar la tasa de curación, con una estrategia diferente de la de los trasplantes no mieloablativos. Este método consiste, en la reducción de la dosis del esquema de acondicionamiento estándar del esquema BUCY 2 (25% de busulfán y 20% de ciclofosfamida), considerando que con esta reducción se conserva su capacidad mieloablativa, con reducción del daño tisular y, por consecuencia, de su toxicidad a diferentes niveles. Esto se traduciría en una reducción en la mortalidad, conservando su capacidad inmunosupresora para permitir el injerto de la médula trasplantada y el subsecuente efecto de ICM.

Por otro lado, en cuanto a la fuente de células progenitoras hematopoyéticas, se decidió utilizar MO estimulada con FEC (obtenida a través de punciones múltiples de ambas crestas ilíacas) en lugar de sangre periférica de donadores previamente estimulados con este factor, que es el método actualmente utilizado por la mayoría de los centros. A este respecto, estudios como el del grupo cooperativo americano¹⁴ han mostrado que cuando se usa MO en

comparación con sangre periférica, existe una ventaja de esta última en cuanto a velocidad de recuperación hematológica, Sin embargo, el estudio del grupo cooperativo francés¹⁵, así como el metaanálisis publicado en 2001¹⁶, muestran claramente que utilizar CPH de sangre periférica se asocia a un incremento en la frecuencia de EICH, tanto agudo como crónico, existiendo ventaja de la sangre periférica, en cuanto a supervivencia, únicamente en los pacientes con hemopatías en etapa avanzada (LGC en segunda fase crónica, fase acelerada o fase blástica, LAM o LAL refractarias o ≥ 2 .^a remisión completa, mielofibrosis primaria). La decisión de utilizar MO estimulada con FEC se basó en diversos reportes que muestran que con esta medida se elimina la ventaja que tienen las CPH de sangre periférica en cuanto a la velocidad de recuperación hematológica, tanto en trasplantes autólogos¹⁷ como alogénicos¹⁸⁻²⁰. En el estudio de Li et al.¹⁰, en el que se comparan diferentes fuentes de progenitores hematopoyéticos, incluida la MO estimulada, se demostró que con el uso de esta fuente hubo una disminución significativa de la incidencia de complicaciones como EICH, comparado con progenitores obtenidos de sangre periférica, sin incrementar la incidencia de recaída y favoreciendo también la supervivencia global comparada con MO sin estimular²¹.

Nuestros resultados con la utilización de este régimen de acondicionamiento muestran una supervivencia a 5 años del 72.5%, una velocidad de injerto (21 días para los neutrófilos y 18 días para las plaquetas) similar a la publicada con el uso de CPH de sangre periférica, requerimientos transfusionales bajos tanto para paquete globular como para plaquetas, y una hospitalización corta. Lo más importante fue la reducción dramática en la mortalidad asociada al trasplante, que fue del 5.7%, lo que contrasta con los resultados que se obtienen con el esquema estándar (20-40% de mortalidad) y que son inferiores aun a lo obtenido con esquemas de intensidad reducida.

En cuanto a la morbilidad del esquema de acondicionamiento, en nuestra serie la principal toxicidad fue mucositis (grado II-III) en la mayoría de los casos, que resolvió con tratamiento de soporte, seguida de náuseas y vómito, que se controlaron con el uso de antieméticos durante el procedimiento del trasplante. La hepatotoxicidad se presentó en el 41.4% de los pacientes; sin embargo, esta fue transitoria, y es importante señalar que ninguna de las toxicidades mencionadas tuvo repercusión en la supervivencia global.

Otro hallazgo relevante fue la baja incidencia de EICH, tanto aguda como crónica (resultados no reportados), lo cual contrasta con lo reportado en los trasplantes convencionales²². La explicación de este hallazgo puede estar relacionada con la reducción de la dosis del esquema de acondicionamiento, que disminuiría el grado de daño tisular, uno de los mecanismos propuestos que inicia la cascada de eventos que culminan con el desarrollo de EICH, así como el uso de MO estimulada como fuente de CPH, tal como se ha reportado en diversos estudios que también han encontrado una baja frecuencia de EICH aguda con el uso de esta fuente de CPH^{16,17}.

En cuanto a la frecuencia de EICH crónica en nuestra serie, fue similar a la reportada en la literatura internacional e inclusive inferior, dependiendo del tipo de patología y de la serie consultada¹⁸⁻²¹. Una posible explicación para esta reducción de la EICH podría ser que la estimulación de

la MO con FEC ocasione una disminución tanto en el número como en la reactividad de la subpoblación de linfocitos que median la EICH. A este respecto, se ha demostrado que el número de células CD34+ infundidas utilizando MO estimulada es 9 veces menor que cuando se utilizan CPH de sangre periférica²².

La alta tasa de recaída observada en los pacientes trasplantados por LGC se explicaría por una reducción tanto en el efecto de injerto contra huésped como el de injerto contra leucemia, por lo que esta fuente de CPH probablemente tenga su mayor aplicación en patologías en las que este efecto no sea de utilidad o de eficacia marginal (anemia aplásica, inmunodeficiencias, hemoglobinuria paroxística nocturna, LAL).

Conclusiones

Nuestros resultados muestran que el método de acondicionamiento BUCY 2 reducido desarrollado en nuestra institución tiene un efecto citotóxico e inmunosupresor que permite erradicar la clona maligna y, a la vez, lograr un adecuado injerto de la médula trasplantada con mínima morbimortalidad. Esto representa una nueva alternativa en el campo del trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas, que a largo plazo pudiera reducir los costos del trasplante, al disminuir las complicaciones potenciales asociadas e incrementar la supervivencia de los pacientes, lo cual beneficiaría a las instituciones gubernamentales que llevan a cabo este procedimiento.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

1. Arai S, Klingemann HG. Hematopoietic stem cell transplantation: Bone marrow vs mobilized peripheral blood. *Arch Med Res*. 2003;34:545-53.
2. Stem Cell Trialists Collaborative Group. Allogeneic peripheral blood stem cell compared with bone marrow transplantation in the management of hematologic malignancies: An individual patient data meta-analysis of nine randomized trials. *J Clin Oncol*. 2005;23:5074-87.
3. Yi-Chang L, Chao-Sung C, Ta-Chih L, et al. Comparisons between allogeneic peripheral blood stem cell transplantation and allogeneic bone marrow transplantation in adult hematologic disease: a single center experience. *Kaohsiung J Med Sci*. 2003;19:541-8.
4. Vigorito A, Campregher P, Storer B, et al. Evaluation of NIH consensus criteria for classification of late acute and chronic GVDH. *Blood*. 2009;114:702-8.
5. Filipovich A. Diagnosis and manifestations of chronic graft-versus-host-disease. *Best Pract Res Cl Ha*. 2008;21:251-7.
6. Filipovich A, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft versus Host Disease: I. Diagnosis and Staging Working Group Report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:945-55.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE version 4.0). U.S. Department of health and human services. National Institutes of Health (NIH).
8. Brown RA, Adjins D, Khoury H, et al. Long term follow up of high risk allogeneic peripheral-blood stem cell transplant recipients: Graft versus host disease and transplant related mortality. *J Clin Oncol*. 1999;17:806-12.
9. Storek J, Gooley T, Siadak M, et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft versus host disease. *Blood*. 1997;90:4705-9.
10. Li Y, Jiang M, Xu C, et al. Granulocyte Colony-stimulating Factor-primed Bone Marrow: An excellent Stem Cell source for transplantation in Acute Myelocytic Leukemia and Chronic Myelocytic Leukemia. *Chin Med J*. 2015;128:20-4.
11. Ji S-Q, Chen H-R, Xun C-Q, et al. The effect of G-CSF-stimulated donor Marrow on engraftment and incidence of graft-versus-host disease in allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15:317-23.
12. Serody JS, Sparks SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-Matched sibling transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:434-40.
13. Celalettin Ü, Arslan Ö, Bektaş M, et al. A retrospective comparison of allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation results from a single center: A focus on the incidence of graft-vs.-host disease and relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 1999;5:28-35.
14. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997;89:4531-6.
15. Giralt S, Cohen A, Mehra R, et al. Preliminary results of fludarabine/melphalan or 2CDA/melphalan as preparative regimens for allogeneic progenitor cell transplantation in poor candidates for conventional myeloablative conditioning. *Blood*. 1997;90 Suppl 1:1853.
16. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and nonmalignant hematologic diseases. *Blood*. 1998;91:756-63.
17. Besinger W, Martin P, Storer B, et al. Transplantation of bone marrow cells as compared with peripheral blood cells from HLA-identical relatives in patients with Hematologic cancers. *N Engl J Med*. 2001;344:175-81.
18. Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenogastim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia; a report from the société Française de Greffe de moelle. *JCO*. 2000;18:537-46.
19. Cutler C, Giri S, Jeyapalan S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell and bone marrow transplantation: A meta-analysis. *JCO*. 2001;19:3685-91.
20. Damiani D, Fanin RF, Silvestri F, et al. Randomized trial of autologous filgrastim-primed bone marrow transplantation versus filgrastim mobilized peripheral blood stem cell transplantation in lymphoma patients. *Blood*. 1997;90:36-42.
21. Serody JS, Spark SD, Lin Y, et al. Comparison of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)-mobilized peripheral blood progenitor cells and G-CSF-stimulated bone marrow as a source of stem cells in HLA-matched siblings transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:434-40.
22. Isola L, Scigliano E, Fruchtmann S. Long-term follow-up after allogeneic granulocyte colony-stimulating factor-primed bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2000;6:428-33.