

Hazırlama Rejimleri

Günhan GÜRMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Hematoloji Bilim Dalı

Tanımlama

Hematopoietik hücre transplantasyonu (HHT) yapılarak iyileştirilmesi hedeflenen **hastalığa yönelik** olup transplantasyon sırasında uygulanan tedavilerin ve **işlemin yapılabilmesini sağlayan ve ya kolaylaştıran** uygulamaların hepsine birden hazırlama rejimi denilir. Öncelikle **hastalığın özellikleri** ve **hematopoietik hücre kaynağının** ne olacağı, hazırlama rejimini belirleyen ana unsurlardır.

Hazırlama Rejimlerinin Özellikleri

Otolog transplantasyonun özelliği, **kemik iliği toksisitesi** sebebiyle kısıtlı dozda uygulanabilen tedavilerin, **maksimum tümör sitoredüksiyonu**nu veya immünsüpresyonu elde etmek amacıyla standart uygulamalarından çok daha yüksek dozlarında uygulanabilmelerini sağlamasıdır. Burada hazırlama rejimini, hastalığın özelliğine göre uygulanması planlanan tedavi (ilaç, radyoterapi) oluşturur. Bu tedavilerin içerikleri ve standarta göre yüksek olan dozları, faz I doz eskalasyon çalışmaları ve faz II potansiyel etkinlik çalışmaları ile geliştirilir ve belirlenirler. Bu çalışmalar genellikle konvansiyonel tedavilere yanıt vermemiş ileri evre hastalığı olan hastalarda onay alınmak suretiyle yapılır. Rejimle ilişkili **toksikite** evrelemesi gibi sistemler kullanılarak maksimum tolere edilen doz belirlenir (1,2). Burada, hematolojik toksisite dışındaki kalp, mesane, böbrek, akciğer, karaciğer, mukoza, santral sinir sistemi, gastrointestinal sistem ve deri toksisitesi değerlendirilir. İnfeksiyonlar, graft versus host hastalığı (GVHH) ve transplant sonrası ilaç kullanımına bağlı toksisiteler değerlendirme dışı bırakılır. Daha sonra bu rejimler faz III çalış-

malarda bilinen rejimlerle karşılaştırılırlar. Yapılan çalışmalarla zaman içinde total doz, verilme şekli (fraksiyone veya değil gibi), diğer ilaçlarla kombinasyon gibi özelliklerin etkinlik (nüks ve yaşam süreleri) ve toksisite üzerine etkileri netleşir. Önceki tedavilerin kümülatif doz kısıtlaması ve hastaların sistemik özelliklerinin bazı tedavilerin verilmesini mümkün kılmaması, farklı tedavi rejimlerinin geliştirilmeye çalışılmasının gerekçelerindedir.

Allojeneik transplantasyonda farklı dinamikler ortaya çıkar. Allojeneik transplantlardaki en önemli özellik, verilen hücrelerin alıcı tarafından reddinin, etkili bir **immünsüpresyon** ile önlenmesi mecburiyettir. Ayrıca, **hastalıkla mücadele** yine ilk hedef olduğundan, yapılan hazırlığın bu amaca yönelik unsurları da içermesi gereklidir. Bu, **bir malinitenin maksimum sitoredüksiyonu veya otoimmün bir hastalıkta immünsüpresyon** olabilir. Kemik iliği ve kan hücrelerinin miktar (ağır aplastik anemi), fonksiyon (hemoglobin hastalıkları) veya gelişmelerini (myelodisplastik sendrom) ilgilendiren bir hastalıkta, **yeterli miktarda sağlam hematopoietik hücrenin konuşlanması** ile semptomatik iyileşme elde edilebilir. Aynı iyileşme, depo hastalıkları gibi sistemik bazı hastalıklarda **sağlam lenfohematopoietik hücrelerin metabolizması** ve bunun ürünleri ile beklenebilir. Özellikle kemik iliğinden ortaya çıkan malinitelerde kısmi sağlam hücre yerleştirilmesinden çok, tüm kemik iliği ve diğer yerlerdeki lenfohematopoietik hücrelerin yenileri ile yer değiştirmiş olması hedeflenir.

Tüm bu hastalık özelliklerinin hazırlama rejiminin içeriğine yapacağı farklı etkilerin yanı sıra, dışarıdan verilen hematopoietik hücrelerin yerleşebilmesi için **kemik iliği mikroçevresinde yer aç-**

mak, hazırlama rejimlerinin bir diğer amacı olagelmıştır. Bu hedef, çoğu zaman diğer hedeflere de (tümör sitoredüksiyonu, immünsüpresyon) hizmet edecek özellikleri olan, medüller süpresyon yapan ilaç ve/veya radyasyon uygulamalarının geliştirilmesinde ana etmenlerden birisi olmuştur (3). Oto-log transplantedelerde malinitenin maksimal redüksiyonu için kemik iliği toksisitesinden çekinmeden yüksek dozda tedavi uygulanması, allojeneik transplantedelerde da kemik iliği mikroçevresinde yer açma amacına uygun **myelotoksik** ajanların tercih edilmesi, hazırlama rejimlerinin çoğunlukla **myeloablatif** özellikleri olmasına yol açmıştır. Myeloablatif hazırlama rejimleri, hematopoietik hücre mutlak gereksinimine yol açarlar. Hazırlama rejimi ile myeloablasyonun oluşması, transplantasyonla ilişkili morbidite ve mortaliteyi oluşturan en önemli faktörlerden birisidir.

Hazırlama Rejimlerinde Kullanılan Ajanlar

En çok bilinen myeloablatif ajan **total beden ışınlamasıdır (TBI)**. Etkin immünosüpresif özelliği, merkezi sinir sistemi ve testisler gibi yerlere de ulaşabilmesi, pek çok maliniteye karşı etkili olması ve ilik dışı toksisitesinin nispeten azlığı en çok takdir edilen özellikleridir. Tek başına kullanılabilirdiği gibi sinerjistik sitotoksikite için genellikle diğer ajanlarla birlikte kullanılır. Total dozu yükseldikçe gastrointestinal ve pulmoner toksisite, büyüme ve gelişme geriliği ve ikincil malinite olasılığının artması yanı sıra dozun uygulanma sıklığı ve radyasyon kaynağı da etkinlik ve toksisiteyi etkiler. Hastaya daha önceki radyoterapi uygulamaları, TBI'nın korkulan geç komplikasyonları, TBI'nın ekipmanını temin güçlüğü, ikinci bir transplantasyon gerektiğinde TBI'nın kullanılmaması ve daha etkili hazırlama rejimleri arayışı TBI içermeyen hazırlama rejimlerinin geliştirilmeye çalışılmasına yol açmıştır. Ayrıca, eksternal radyoterapi yerine radyoizotoplar kullanılarak yapılan **hedeflenmiş radyoterapi** uygulamaları ile ilgili deneysel çalışmalar, özellikle lenfoma, akut myeloblastik lösemi (AML) ve myelom için sürmektedir.

Bilinen diğer myeloablatif ajanlar **busulfan, melphalan, nitrozüreler (BCNU, CCNU)** ve thiotepa'dır. TBI ve bu ajanlar, **multiptansiyel hematopoietik kök hücreleri ve mikroçevreyi** etkileyerek **mutlak hücre desteği gereksinimini** ortaya çıkarırlar.

Tüm bu myeloablatif ajanların teker teker baz alındığı hazırlama rejimlerinde, **myeloablatif olmayan cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide, mitoxantrone, doxorubicine, cisplatin, car-**

TABLO. Kullanılmakta olan hazırlama rejimi örnekleri.

Ajanlar	Dozlar ^a
TBI	1000-1440 cGy
Cyclophosphamide	120-200 mg/kg
TBI	1200 cGy
Melphalan	140 mg/m ²
Melphalan	2000 mg/m ²
Busulfan	16 mg/kg
Cyclophosphamide	120-200 mg/kg
Cyclophosphamide	6 g/m ²
Carbustine	3000-600 mg/m ²
Etoposide	600-1200 mg/m ²
Carbustine	300 mg/m ²
Etoposide	800 mg/m ²
Cytarabine	800 mg/m ²
Melphalan	140 mg/m ²
Ifosfamide	16 g/m ²
Carboplatin	1.8 g/m ²
Etoposide	1.5 g/m ²
Total Lenfoid Işınlama	750 cGy
Cyclophosphamide	2000 mg/kg
Antitümör globulin	90 mg/kg
Cyclophosphamide	200 mg/kg
Cyclophosphamide	200 mg/kg

^a Dozlar, özellikle karboplatin endoköşenleri, hematopoietik hücreleri kayıncısı ve ününün öncüllerine, ayrıca hastaya ilgili faktörlere bağlı olarak değiştirilmelidir.

boplatin veya **cytarabine** gibi ajanların yüksek dozları; immünosüpresif veya tümör spesifik özellikleri göz önüne alınarak ek ajan olarak kullanılır (2). Myeloablatif olmayan bu ajanların yüksek dozları, myeloablatif ajan olmaksızın uygulandıklarında **progenitör hücre kompartmanını** etkilerler ve genellikle uygulanmalarından sonraki 4-6 haftalık sürede **otolog engrafman** gerçekleşebilir. Halen kullanılan çoğu kombinasyon, toksisite artışı ve antitümör etkinliğin artışı dikkate alınarak tasarlanmış ampirik uygulamaların; ajanların uygun doz, verilme şekli ve sırasının belirlendiği takipleri ile oluşmuştur (Tablo)(4,5).

Hematopoietik hücrelerden ortaya çıkan malinitelerde transplanta yapılacağında hazırlama rejimlerinin hematopoietik kök hücrelere toksik ajan (busulfan, TBI) içermesi şarttır. Oysa ki **diğer malinitelerde** tümöre spesifik tedavinin tümörü ablate edecek yüksek dozları gerekir ve bunlar da hematopoietik kök hücreler üzerine aynı ölçüde

toksik olmayabilir.

Otolog transplantasyonda immüno-süpresyon, hedeflenen ve istenilen bir şey olmasa da, **busulfan, melphalan, TBI, yüksek doz cyclophosphamide, antitimosit globulin (ATG) ve pürin analogları** içeren hazırlama rejimleri ileri derecede immüno-süpresyon yapıp komplikasyon riskini artırırlar.

Allojeneik transplantlarda şart olan **immüno-süpresyonun şiddeti**, tam uyumu olmayan verici veya akraba dışı verici varlığında, ek olarak **T hücre spesifik ajanlar** veya **T hücre arındırılmasından** faydalanılarak artırılmak istenilir.

Merkezi sinir sistemi, testis ve over gibi ekstramedüller özel bölgelerde hastalığı olanlara örneğin TBI, nitrozürelere, cytosine arabinoside ve yüksek doz methotrexate gibi ajanların yer aldığı hazırlama rejimleri uygulanması ve hazırlama rejimi dışında ek olarak o bölgelere spesifik uygulamaların yapılması gerekebilir. **Büyük tümör kitlesi** ile transplantta girilmesi, transplant sonrası tedavileri de gündeme getirebilir.

Hazırlama rejimi, transplant öncesi tedavilerin **toksosite yükü** dikkate alınarak ve onlarla **çaprazdirenç** olmayan özellikte oluşturulmalıdır. Hastanın **kalp, akciğer, böbrek, karaciğer** gibi organlarında önceden var olan bozukluğa dikkat edilerek alternatif kombinasyonlar yapılmalı veya dozlar ayarlanmalıdır.

Allojeneik Hematopoietik Hücre Transplantasyonunun Rasyonelinin Gelişimi

Allojeneik HHT alışlagelmiş uygulama şeklini 1960'ların sonunda almıştır. İlk başlarda, allojeneik transplantasyon uygulamalarının günümüzde temel olarak sürmekte olan standart modelinin etki şeklinin malin hastalıkların tedavisinde "**hematopoietik hücre desteğinde toksik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ile hastalık eradikasyonu**", malin olmayan hastalıkların ve kemik iliğinden kaynaklanan malin hastalıkların tedavisinde ise "**hematopoietik hücre desteğinde toksik yüksek doz kemoradyasyon tedavisi ile kemik iliğinin yenisi ile değiştirilmesi**" olduğu düşünülmüştür.

Malin hücrelerin öldürülmesinde yüksek doz tedavinin esas olduğu düşüncesi, zaman içinde **allojeneik transplantasyonun malinite eradikasyonundaki asıl etkisinin verici T hücrelerine ait olduğu** şeklinde değişikliğe uğramıştır (graft versus tümör -GVT- etkisi). Graft versus host hastalığı (GVHH) olanlarda lösemi nüksü insidansının daha az olması, sinjeneik transplantlardaki veya T

hücre arındırılması yapılanlardaki yüksek nüks oranı, transplant sonrası nükste donör lökosit infüzyonları ile sitotoksik kemoterapi olmaksızın remisyon sağlanması, bu değişikliğe yol açan klinik gözlemlerin en önemlileridir (6). Bu durumda beklenti, verilen hematopoietik hücrelerle oluşan yeni immün sistemin kür sağlamasıdır. **Verici T hücreleri alıcı lenfoid hücrelerini hedef alarak verici T hücre tam kimerizmi ve ilik hücrelerini hedef alarak da boşluk oluşturmaktadır.** Bu buluşlar, transplantasyonun uygulama şeklinin sorgulanmasına yol açmıştır. Kür sağlayan gerçek etkinin yüksek doz tedaviye ait olmaması, **verici hücrelerine yer açmak için kemik iliğinin ortadan kaldırılmasının gerekmediğinin anlaşılması**, transplant öncesi hazırlama rejimlerinde önemli değişikliklerin yapılmasını sağlamıştır. **Çok daha az toksik, yeterli immüno-süpresyonu ve graftı içeren** uygulamalarla GVT etkisini sağlayan başarılı transplantlar yapılmaya başlanılmıştır (7,8). Bu farklı hazırlama anlayışı "**nonmyeloablative (NMA)**"; diğer bir ifade ile, myeloablasyon yapmayan hazırlama rejimi şeklinde isimlendirilmiştir. Bu uygulama, içeriği ve yoğunluğunu yansıtacak şekilde; "submyeloablative" veya "lenfoablative" transplantasyon şeklinde isimlendirilebilmektedir. Ayrıca gerçek anlamından sapmış olarak "mini transplant" ve "transplant-lite" terimlerini kullananlar da vardır. "**Azaltılmış yoğunluklu**" hazırlama rejimi isimlendirilmesi en uygun bulunanıdır (9).

Nonmyeloablative Hazırlama Rejimlerine Ait Farklı Özellikler

Eski rejimlerdekine göre minimal lökopeni ve azalmış infeksiyon riski, trombosit ve eritrosit desteği gereksiniminde azalma, mukozit ve diğer toksik semptomlarda azalma, immün toleransın daha kolay oluşturulması, doku yıkımının daha az olması ile GVHH'da azalma, ayrıca yüksek doza bağlı geç etkilerde azalma beklentileri bu tür rejimlerle ortaya çıkmıştır. NMA hazırlama yapılan transplantlar önceleri standart allojeneik transplantasyon uygulamalarının yaş ve performans durumu gibi sınırlarının dışında kalan ve toksisiteden kaçınılan hastalarda gerçekleştirilmiştir (7). Allojeneik transplantasyondan beklenen etkiyi, alıcıyı yıpratmadan sağlayabilmesi sayesinde standart alloHHT uygulamalarına iyi bir alternatif olabileceği, yaş ve organ toksisitesi sınırlamalarını genişletebileceği, hatta allojeneik transplantasyon uygulamalarının endikasyonlarını arttırabileceği zaman içinde anlaşılmıştır.

Eski standart rejimlerdeki myeloablatif potansiyel belirli bir etki düzeyini yansıtırsa da, NMA isimlendirilmesi, myeloablatif özelliği birbirinden farklı olan pek çok uygulamayı kapsamaktadır. Sadece etkili bir **immünoşüpresyondan**, hematopoietik hücre desteği olmaksızın güçlülük toparlanabilecek derecede kemik iliği şüpresyonuna yol açan **submyeloablatif** denilebilecek rejimlere kadar değişen farklı uygulamalar mevcuttur (10). EBMT'ye (Avrupa Kan ve Kemik İliği Transplantasyon Grubu) 2001 yılına kadar bildirilen, azaltılmış yoğunluklu transplantasyon yapılmış 900 üzerindeki hastaya uygulanan hazırlama rejimlerinin başlıca **TBI 200 cGy, Busulfan 8 mg/kg, Melphalan 100-140 mg/m²**, Thiotepa 10 mg/kg temel alınarak oluşturulduğu, çoğunda **fludarabine 90-150 mg/m²** ve/veya cyclophosphamide 100 mg/kg ve/veya **T hücreye karşı antikorlar (ATG, Campath 1H)** ile kombinasyon yapıldığı görülmüştür (9).

Tam olmayan myeloablasyon, yeterli immünoşüpresyonun varlığında, miks kimerizmin oluşumunu kolaylaştırır. **Miks kimerik yapı**, zaman içinde vericiye ait unsurların artışı ile tam kimerik hale gelebileceği gibi, ortadan kaybolması ile tamamen alıcı orijinine dönebilir. Bazan miks kimerik yapı sürekliliğini korur. Bu durum belirli düzeyde bir graft versus host toleransının sürmesini sağlar. Bu özellik, malin olmayan, diğer bir deyişle GVT etkisinin aranmadığı hemoglobino patiler, genetik kökenli enzim eksiklikleri, immün yetmezlikler ve ciddi otoimmün hastalıklar gibi pek çok hastalıkta transplantasyona bağlı immünolojik yan etkilerin azalmasını sağlayan önemli bir kazanımdır (11,12).

GVT etkisinin arandığı hastalıklarda ise sürekli miks kimerik yapı host orijinli maliniteye de tolerans oluşturarak bir dezavantaj yaratabilir. Bu durumda transplant sonrası GVHH profilaksisinin kesilmesi, **gerekirse donör lenfosit infüzyonları (DLI)** verilmesi tam verici kimerizmini sağlamayı kolaylaştırırken, GVT etkisini kuvvetlendirir (10,13, 14,15).

NMA hazırlama ile konakçının antijenik yapısını verici T hücrelerine sunan hücrelerin elimine edilememesi, GVT etkisini artırabilecek bir özelliktir. Miks kimerizmin sağladığı immün toleransın ve doku yıkımının azlığının GVHH sıklığında azalma sağlayabileceği, GVT etkisinin gerektiğinde DLI ile kuvvetlendirilebileceği öngörüsü, allojeneik HHT'nin daha rahat bir şekilde, daha geniş endikasyon dilimindeki maliniteli hastalara sunulabilmesini sağlayacak uygulama ve projelerin temelini oluşturmuştur (16,17). Yapılan uygulamaların de-

ğerlendirilmesi, antijen sunan hücreleri de kapsayan malinitelerde (lenfoid malinitelerde B hücreleri, kronik myeloid lösemide dendritik hücreler gibi) GVT etkisinin daha çok görüldüğünü ortaya çıkarmıştır(18,19). Ancak örneğin kostimülatör moleküllerin bulunmadığı malin lenfoblastların varlığında bu etki aynı şekilde gözlenememektir (19). Bir diğer gözlem, grafttaki NK hücrelerinin alloreaksiyonunun; lösemi hücrelerini ve konakçı lenfohematopoietik hücrelerini ortadan kaldırdığı, ayrıca alıcı tipi antijen sunan hücreleri elimine ederek GVHH'ni azalttığı şeklindedir (20). Bu durum KIR ligand-uyumsuz transplantede daha belirgindir.

Malinitenin immünolojik özelliklerinin yanısıra, **hızlı ilerleyen tipte** ve/veya transplantasyon sırasında tümör yükünün fazla olması halinde NMA nakil sonuçları genellikle başarılı değildir (10,19). Böyle durumlarda, tümör kitlesini en aza indirip, GVT etkisinin ortaya çıkması için gereken yaklaşık iki üç aylık süre zarfında maliniteyi sınırlı tutmak amacıyla, NMA allojeneik transplantasyon **öncesinde yüksek dozlu, hatta olog HHT** destekli ön uygulamalar yararlı olabilir (16).

Sağlam bilimsel dayanakları olan bu yeni allojeneik transplantasyon uygulama şeklinin, beklendiği üzere konvansiyonel myeloablatif hazırlama ile gerçekleştirilen nakillerin yerini alabilmesi için her bir endikasyonda karşılaştırılmalı olarak kontrolü gerekmektedir. Bunları yaparken çözülmesi gereken konuların en başında, **submyeloablatif seviyede ajan ve doz optimizasyonu** gelmektedir. Standart myeloablatif rejimlerdeki sınırlı ajanlarla yapılan uygulamalar, yerini **hastalığın ve graftın özelliklerine göre belirlenebilecek hazırlama rejimi** zenginliğine bırakabilir.

İkinci önemli konu, kalıcı miks kimerizm ve GVT-GVHH dengelerini hastalık ve graftın özellikleri bazında ele alarak optimize edilmesi gereken GVHH profilaksisidir. Genellikle NMA uygulamalarında çoğunlukla kısa süreli ve tek ajanlı profilaksilerin yapıldığı görülmektedir. Sonuçların farklılığı, bu yaklaşımın doğruluğunun sorgulanmasını gerektirmektedir (21). Kronik lenfoproliferatif hastalıklı hastaların NMA transplantasyon uygulaması sonrası GVHH profilaksisinde monoklonal antikor (Campath-1H) ve siklosporin (CsA) kombinasyonunun standart kombinasyon (CsA+MTX) ile karşılaştırıldığı çalışmada, **monoklonal antikor kullanan grupta GVHH belirgin ölçüde azalırken, CMV reaktivasyonunun arttığı, tümör kontrolü için ise DLI gereksiniminin daha fazla olduğu** görülmüştür (22).

Hücre serilerinin kimerizmini ayrı ayrı ve

yakından takip etmek suretiyle GVT-GVHH dengesini öngörmek ve buna göre DLI uygulamasını ayarlamak daha hassas bir şekilde mümkün olacaktır (tam veya miks T hücre kimerizmine karşılık tam veya miks dendritik hücre kimerizmi gibi)(23). NMA transplasyonlarda moleküler remisyonun, konvansiyonel transplantasyonlardakinden farklı kinetiklerle gerçekleştiği gözlemlenmiştir (24).

NMA transplantasyonlarda gözlenebilen bir diğer durum, konvansiyonel transplantasyonlar sonrası **ilk 100 günde** ortaya çıkıp transplantasyon başarısını ve transplantasyonla ilgili mortaliteyi belirleyen major olayların, daha geç dönemlerde ortaya çıkıp, platoları geciktirmesidir. Bu durumda, NMA transplantasyonlar için ilk 100 gün değerlendirmesinin, tespit edilecek daha uzun bir zaman dilimi için yapılması önerilmektedir (25).

Kemo ve/veya radyoterapideki doz değişikliği ile birlikte komplikasyonlarda azalmanın ortaya çıkması sonucu **maliyet etkinlik** dengesinde daha olumlu bir tablo oluşması ve yaşam kalitesinde iyileşme görülmesi beklentisi yüksektir. Transplantasyonla ilişkili ölüm oranı ve transplantasyonun etkinliğinde olumlu yönde olacağı öngörülen etkileri, incelenmesi gereken diğer özelliklerdir. Etki ve yan etkilerde uzun dönemdeki durumun da görülmesi gerekmektedir. NMA uygulaması, akraba dışı veya doku grubu uyumu tam olmayan nakillerin kullanım sıklığı ve sahasının genişlemesini sağlayabilir.

Sonuç

Hastalık için uygun kombinasyonların, kombinasyondaki ilaçların rollerinin, ilaçların en uygun dozlarının farmakokinetik takiplerle belirlendiği erken faz çalışmaları ile ve daha sonra da çok sayıda hasta üzerinde yapılacak prospektif karşılaştırmalı çalışmalarla ideal rejimlere ulaşılabilir.

Allojeneik nakilin gündeme gelmesi veya tercih edilmesi durumunda hazırlama rejimi hastalığa ve hastaya göre tasarlanmalıdır. Tedavi edici özelliği yüksek, toksisitesi az yaklaşımlar buldukça; immünosüpresyon, GVT etkisini GVHH'dan ayırt edilecek şekilde daha spesifik oldukça başarının belirginleşeceği öngörülebilir. Bu tasarımların çok merkezli ortak zeminlere oturması ile kuvvetli kanıtlara ulaşılacaktır.

KAYNAKLAR

1. Bensinger WI, Buckner CD: Preparative regimens. In Thomas ED, Blume KG, Forman SJ (eds.): Hematopoietic cell transplantation (2nd ed.). Massachusetts: Blackwell Science, 1999; Pp. 123-134.
2. Buckner CD, Bensinger WI: High chemotherapy and chemoradiotherapy preparative treatment regimens. In Atkinson K (ed.): Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation (2nd ed.). New York: Cambridge, 2000; Pp. 1147-1165.
3. Tutschka PJ: Marrow ablation: the need for space, immune suppression, and malignant cell eradication. In Atkinson K (ed.): Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation (2nd ed.). New York: Cambridge, 2000; Pp. 13-18.
4. Cagnoni PJ, Nieto Y, Jones RB: High dose chemotherapy conditioning regimens for autologous or allogeneic stem cell transplantation. In Ball ED, Lister J, Law P (eds.): Hematopoietic stem cell therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; Pp. 382-402.
5. Mangan KF: Choice of conditioning regimens. In Ball ED, Lister J, Law P (eds.): Hematopoietic stem cell therapy. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; Pp. 403-413.
6. Horowitz MM: Clinical observations of graft-versus-tumor effects after conventional transplantation: What do they teach us? ASCO, 2002.
7. 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; 89:12-2.
8. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al: Nonmyeloablative 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; 91:756-76.
9. Bacigalupo A: Second EBMT workshop on reduced intensity allogeneic hemopoietic stem cell transplants (RI-HSCT). Bone Marrow Transplant 2002; 29:191-5.
10. Gürman G, Arat M, İlhan O, et al: Allogeneic hematopoietic cell transplantation without myeloablative conditioning for patients with advanced hematological malignancies. Cytotherapy 2001; 3(4):253-260.
11. Burt RK, Slavin S, Burns WH, Marmont AM: Induction of tolerance in autoimmune diseases by hematopoietic stem cell transplantation: getting closer to a cure? Blood 2002; 99:768-784.
12. Amrolia P, Gaspar HB, Hassan A, Webb D, Jones A, Sturt N, Mieli-Vergani G, Pagliuca A, Mufti G, Hadzic N, Davies G, Veys P: Nonmyeloablative stem cell transplantation for congenital immunodeficiencies. Blood 2000; 96:1239-1246.
13. Dazzi F, Sztadio RM, Craddock C, Cross NCP, Kaeda J, Chase A, Olavria E, van Rhee F, Kanfer E, Apperley JF, Goldman JM: Comparison of single dose and escalating dose regimens of donor lymphocyte infusion for relapse after allografting for chronic myeloid leukemia. Blood 2000; 95:67-71.
14. Collins RH, Shpilberg O, Drobyski WR, Porter DL, Giralt S, Champlin R, Goodman SA, Wolff SN, Hu W,

- Verfaillie C, List A, Dalton W, Ognoskie N, Chetrit A, Antin JH, Nemunaitis J: Donor leukocyte infusions in 140 patients with relapsed malignancy after allogeneic bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15(2):433-44.
15. Porter DL, Roth MS, Lee SJ, McGarigle C, Ferrara JLM, Antin JH: Adoptive immunotherapy with donor mononuclear cell infusions to treat relapse of acute leukemia or myelodysplasia after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996; 18:975-80.
 16. Carella AM, Beltrami G, Lerma E, et al: Combined use of autografting and non-myeloablative allografting for the treatment of hematologic malignancies and metastatic breast cancer. *Cancer Treat Res* 2002; 110:101-12.
 17. Childs RW, Igarashi T: The identification of renal cell carcinoma as a target for allogeneic based cancer immunotherapy. *Exp Nephrol* 2002; 10(3):227-34.
 18. Or R, Shapira MY, Resnick I, Amar A, Ackerstein A, Samuel S, Aker M, Naparstek E, Nagler A, Slavin S: Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation for the treatment of chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Blood* 2003;101:441-445.
 19. Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, Carella A, Russell N, Ruiz de Elvira C, Taghipour G, Schmitz N: Chemoresistant or aggressive lymphoma predicts for a poor outcome following reduced-intensity allogeneic progenitor cell transplantation: an analysis from the Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Bone Marrow Transplantation. *Blood* 2002; 100:4310-4316.
 20. Ruggeri L, Capanni M, Urbani E, Perruccio K, Shlomchik WD, Tosti A, Posati S, Rogaia D, Frassoni F, Aversa F, Martelli MF, Velardi A: Effectiveness of donor natural killer cell alloreactivity in mismatched hematopoietic transplants. *Science* 2002; 295:2097-2100.
 21. Millan MT, Shizuru JA, Hoffmann P, Dejbakhsh-Jones S, Scandling JD, Grumet FC, Tan JC, Salvatierra O, Hoppe RT, Strober S: Mixed chimerism and immunosuppressive drug withdrawal after HLA-mismatched kidney and hematopoietic progenitor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2002; 73(9):1386-1391.
 22. Pérez-Simon JA, Kottaridis PD, Martino R, Craddock C, Caballero D, Chopra R, Garcia-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: Nonmyeloablative transplantation with or without alemtuzumab: comparison between 2 prospective studies in patients with lymphoproliferative disorders. *Blood* 2002; 100:3121-3127.
 23. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, Weisdorf D.: Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplantation Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7(9):473-85.
 24. Uzunel M, Mattsson J, Brune M, Johansson J-E, Aschan J, Ringdén O: Kinetics of minimal residual disease and chimerism in patients with chronic myeloid leukemia after nonmyeloablative conditioning and allogeneic stem cell Transplantation. *Blood* 2003; 101:469-472.
 25. Ho AYL, Kenyon M, El-Hemaidi I, Devereux S, Pagliuca A, Mufti GJ: Reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with alemtuzumab conditioning regimens: survival does not plateau until after day 200. *Blood* 2003; 101:779-780.