

Akute myeloische Leukämie beim älteren Patienten

Adaptierte Therapiestrategien

Während bei jüngeren Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) in den letzten Jahrzehnten eine kontinuierliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte, stellt die Behandlung bei älteren Patienten weiterhin eine grosse Herausforderung dar. Der Artikel gibt einen Überblick über die aktuellen therapeutischen Konzepte bei älteren AML-Patienten. Zusätzlich werden die in der Schweiz derzeit aktiven klinischen SAKK-Studienprotokolle vorgestellt.

GEORG STÜSSI, BERNHARD GERBER

SZO 2016; 5: 10–14.



Georg
Stüssi



Bernhard
Gerber

Die AML ist eine Erkrankung des älteren Menschen mit einem mittleren Alter bei Diagnose von 67 bis 70 Jahren (1). Während bei jüngeren Patienten die Therapieresultate in den letzten Dekaden klar besser geworden sind, bleibt das Überleben bei älteren Patienten ungünstig, und es besteht ein deutlicher Verbesserungsbedarf in dieser Altersgruppe (2, 3). Das Spektrum der Behandlung von älteren Patienten mit AML reicht von einer strikt supportiven Therapie, welche als primäres Ziel die Verbesserung der Lebensqualität ohne chemotherapeutische Behandlung der Leukämie hat, bis hin zu einer intensiven Chemotherapie mit allogener Stammzelltransplantation (4). Eine gute Patientenselektion ist dabei von grösster Bedeutung und stellt im klinischen Alltag häufig eine grosse Herausforderung dar.

Unterschiede zwischen jüngeren und älteren AML-Patienten

Die Behandlung von älteren Patienten ist aus verschiedenen Gründen schwieriger als jene bei jünge-

ren Patienten. Dabei spielen sowohl krankheits- als auch patientenassoziierte Faktoren eine Rolle, denn:

- ▲ Es werden vermehrt sekundäre Leukämien nach vorgängiger Chemo- und/oder Radiotherapie diagnostiziert (therapieassoziierte myeloische Neoplasien). Auch vorgängige hämatologische Erkrankungen wie beispielsweise ein myelodysplastisches Syndrom oder eine myeloproliferative Neoplasie sind mit einem höheren Risiko für eine sekundäre AML assoziiert. Die Inzidenz von Sekundärleukämien in der Patientengruppe über 60 Jahre liegt bei zirka 30 bis 40% aller AML-Krankheitsfälle, während sie bei jüngeren Patienten bei 10 bis 20% liegt (1).
- ▲ Die Häufigkeit von genetischen Veränderungen, die mit einer guten Prognose assoziiert sind, nimmt im Alter ab, während ältere Patienten häufiger genetische Veränderungen aufweisen, die mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (z.B. Monosomie 7 oder Monosomie 5) (5, 6).
- ▲ AML bei älteren Patienten ist häufiger mit einer «multidrug resistance» (MDR) assoziiert. Dieser Phänotyp führt zu einer vermehrten Resistenz gegenüber der verabreichten Chemotherapie (7).
- ▲ Ältere Patienten weisen häufiger Komorbiditäten auf, die zu einer vermehrten therapieassoziierten Morbidität und Mortalität führen (8).

Diagnostik bei älteren Patienten

Grundsätzlich sollten keine Unterschiede in der Diagnostik zwischen jüngeren und älteren Patienten gemacht werden. Dies bedeutet, dass auch bei älteren Patienten eine vollständige Abklärung inklusive Knochenmarkspunktion, Zytogenetik und Molekularbiologie durchgeführt werden sollte. Eine reduzierte Diagnostik (z.B. nur peripheres Blut oder Verzicht auf

ABSTRACT

Acute myeloid leukemia of the elderly patient

The acute myeloid leukemia (AML) is a disease of the elderly patient with a median age at diagnosis of 67-70 years. While the treatment results in younger patients have substantially improved during the last decades, the outcome of elderly patients is still unsatisfactory and there is an unmet need for improvement. The therapeutic options range from best supportive care with the primary scope to improve quality of life without treating the underlying disease to intensive chemotherapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Patient selection is of primordial importance in the elderly patient population and remains very challenging in clinical routine. This article aims to give an overview about the current options in the treatment of elderly AML patients. Moreover, it shows the current clinical study protocols for these patients in Switzerland.

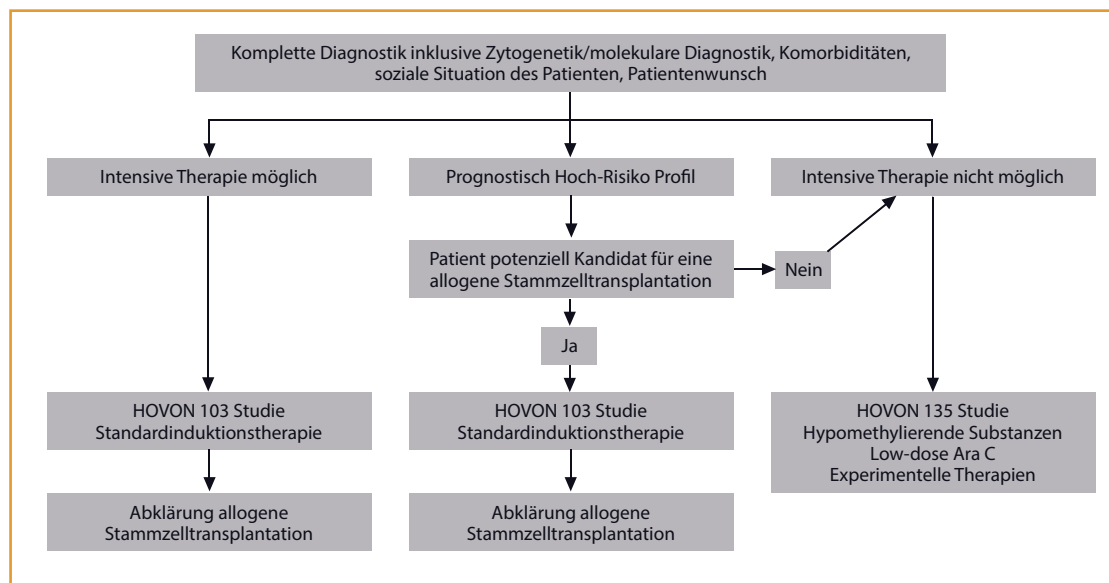


Abbildung: Therapiealgorithmus für ältere AML-Patienten

die zytogenetischen und molekularbiologischen Untersuchungen) ist aus unserer Sicht nicht zu empfehlen, da nur die Integration aller Resultate zu einer adäquaten Beurteilung der Behandlungsindikation und damit auch zu einer adäquaten Beratung der Patienten führen kann.

Ein wichtiger Unterschied zwischen jüngeren und älteren Patienten ist jedoch die Dringlichkeit, mit der eine Behandlung begonnen werden sollte. Während bei jüngeren Patienten die Therapie sobald wie möglich begonnen werden sollte, kann bei den meisten älteren AML-Patienten gewartet werden, bis alle Resultate eingetroffen sind, sofern keine akute Behandlungsindikation besteht (z.B. aktivierte Gerinnung, Leukostase). Im Gegensatz zu jüngeren Patienten hat die Zeit von der Diagnose bis zum Therapiebeginn bei älteren Patienten keinen Einfluss auf das Überleben (9).

Risikobeurteilung und Therapieentscheidungen bei älteren Patienten

Die Auswahl von älteren Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, ist häufig schwierig. Zytogenetische und molekularbiologische Resultate sowie Komorbiditäten und der Patientenwunsch sollten in die Entscheidung miteinbezogen werden (4). Unbedingt sollten auch die Ziele der verschiedenen Therapieoptionen mit den Patienten und ihren Familienangehörigen besprochen werden. In diesem Punkt bestehen häufig Missverständnisse und unterschiedliche Erwartungen zwischen Arzt und Patienten (10). Idealerweise sollte es zu einer «shared decision» zwischen dem Arzt, dem Patienten und den Familienangehörigen kommen.

Verschiedene Risikoscores haben die systematische Beurteilung von patienten- und krankheitsspezifischen

Faktoren implementiert, mit dem Ziel, die Wahrscheinlichkeit eines Therapieansprechens sowie der therapieassoziierten Mortalität zu berechnen (11–14). Es empfiehlt sich, bei allen älteren Patienten einen solchen Score zu berechnen, um die Risiken einer intensiven Therapie bestmöglich zu objektivieren. Einige dieser Scores sind auch in webbasierten Applikationen erhältlich und relativ einfach zu evaluieren (<http://www.aml-score.org>). Obwohl alle Scores auf retrospektive Daten basieren und deshalb einen Bias enthalten, können sie in der Beratung sehr hilfreich sein.

Die *Abbildung* zeigt einen möglichen Entscheidungsalgorithmus für ältere AML-Patienten (4). Bei älteren Patienten ohne wesentliche Komorbiditäten sollte eine intensive Chemotherapie als erste Therapieoption evaluiert werden. Insbesondere, wenn es sich um Leukämien mit sogenannten «Gut-Risiko-genetischen Veränderungen» handelt. Dies gilt zum Beispiel für Patienten mit $t(8;21)$ und $inv(16)/t(16;16)$, welche auch bei älteren Patienten mit einer besseren Prognose assoziiert sind (15). Auch Patienten mit positivem NPM1 in Abwesenheit von Flt3 oder Patienten mit doppelmutiertem CEBPA sollten, wenn immer möglich, eine intensive Chemotherapie erhalten. Zusätzlich zu den gut etablierten molekularen Marken wurde in den letzten Jahre eine Vielzahl von neuen molekularen Marken entdeckt, deren Bedeutung bei älteren Patienten jedoch noch nicht vollständig geklärt ist (16, 17).

Intensive Chemotherapie

Die intensive Chemotherapie ist in den letzten Jahren auch bei älteren Patienten in den meisten Zentren zum Standard geworden. Die Überlegenheit der intensiven Chemotherapie im Vergleich zu supporti-

ver Therapie oder niedrig intensiver Therapieoptionen konnte in einer randomisierten Studie und in einer populationbasierten schwedischen Studie gezeigt werden (8, 18, 19). Patienten mit intensiver Therapie hatten ein längeres Gesamtüberleben und mussten erstaunlicherweise auch weniger lange hospitalisiert werden als Patienten mit palliativen Therapien oder «Best-Supportive Care» (BSC). Deshalb sollten alle Patienten mit einer akuten Leukämie durch ein spezialisiertes Zentrum bezüglich Therapieoptionen evaluiert werden. Zumindest bei den «jüngeren» älteren Patienten sollte eine allogene Stammzelltransplantation diskutiert werden, auch wenn hierfür prospektive Studiendaten fehlen.

Genetische Veränderungen mit der Folge einer neuen Hochrisikosituation führen häufig zur Entscheidung, keine intensive Therapie durchzuführen, da die Aussicht auf eine komplette Remission und ein längerfristiges krankheitsfreies Überleben nur sehr gering ist. Falls trotzdem eine intensive Chemotherapie versucht wird, sollte dies wenn immer möglich in Verbindung mit einer allogenen Stammzelltransplantation gemacht werden. Falls diese Möglichkeit a priori ausgeschlossen wird, ist eher eine nicht intensive Therapie zu empfehlen.

Falls eine intensive Chemotherapie aufgrund der Komorbiditäten oder des Patientenwunsches ausgeschlossen wird, ist eine niedrig intensive Therapie gegenüber einer reinen BSC-Strategie zu bevorzugen. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass niedrig dosiertes Zytarabine und hypomethylierende Substanzen einen Überlebensvorteil gegenüber BSC und Hydroxyurea aufweisen (20–22).

Klinische Studienlandschaft hinsichtlich AML bei älteren Patienten in der Schweiz

In der Schweiz werden die meisten jüngeren AML-Patienten innerhalb von klinischen Studien behandelt, und die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie wird mit einem besseren klinischen Outcome assoziiert (23). Für die AML-Studien besteht in der Schweiz eine sehr gute Zusammenarbeit mit der niederländischen HOVON-Gruppe (HOVON-SAKK), die im Laufe der Jahre zu wichtigen Publikationen geführt hat. In den letzten Jahren hat sich diese Studiengruppe kontinuierlich vergrößert und zu einem internationalen Konsortium von verschiedenen «kleinen» europäischen Ländern entwickelt. Zurzeit werden die klinischen Studien in Zusammenarbeit mit den Niederlanden, Belgien, Luxemburg, Schweden, Norwegen, Finnland, den baltischen Staaten und einigen europäischen Einzelzentren durchgeführt.

Im Rahmen dieser Studien werden «ältere Patienten» als über 65-jährig definiert. Ältere Patienten, welche fit für eine intensive Therapie sind, können innerhalb einer randomisierten Phase-II-Studie behandelt wer-

den (HOVON 103). Diese Studie ist nach dem «Pick-a-winner-Design» aufgebaut (24). Die Standardtherapie in diesem Protokoll ist eine klassische Induktionstherapie nach dem 3+7-Schema, dem ein Konsolidationszyklus mit intermediär dosiertem Cytosar folgt. Dieser Therapie können verschiedene experimentelle Substanzen zugefügt werden. Das Design erlaubt es, auch verschiedene experimentelle Substanzen gleichzeitig zu untersuchen. Sollte ein Studienarm ein positives Resultat bringen, kann die experimentelle Substanz in einer Phase-III-Studie weiter geprüft werden («winner»). Die nächste experimentelle Substanz ist Selinexor, eine «First-in-class»-Substanz, welche den Export von Tumorsuppressorgenen aus dem Zellkern verhindert und dadurch eine bessere Tumorkontrolle bewirkt (25, 26).

Ältere Patienten, welche für eine intensive Therapie nicht genügend «fit» sind oder die eine niedrig intensive Therapie bevorzugen, können seit kurzer Zeit ebenfalls im Rahmen einer klinischen Studie behandelt werden (HOVON 135). Dies bedeutet einen wichtigen Fortschritt in der Behandlung von älteren AML-Patienten.

Insgesamt kommen etwa zwei Drittel aller älteren Patienten nicht für eine intensive Therapie infrage (27). Diese wurden bisher meist ausserhalb von klinischen Studien behandelt. Gleichzeitig ist es aber auch eine Patientengruppe mit Überlebensdaten, welche nicht zufriedenstellen, weshalb eine Verbesserung der Therapie dringend notwendig ist.

Die HOVON-135-Studie basiert auf einer Standardtherapie mit Decitabine, welches jedoch nicht wie sonst üblich über 5 Tage, sondern über 10 Tage verabreicht wird. Als experimentelle Substanz wird die Zugabe von Ibrutinib getestet, welches in der Behandlung von verschiedenen lymphatischen Erkrankungen zugelassen ist. Experimentelle Daten haben aber kürzlich auch eine Wirksamkeit bei AML-Zellen gezeigt (28, 29). Wie bei der HOVON-103-Studie handelt es sich um ein «Pick-a-winner-Design», in dem verschiedene experimentelle Substanzen parallel untersucht werden können.

Behandlung ausserhalb von klinischen Studien

Patienten, welche genügend fit für eine intensive Chemotherapie sind, sollten grundsätzlich analog zu den aktuellen Studienprotokollen behandelt werden. Patienten, welche nicht für Studienprotokolle qualifizieren, stehen verschiedene Möglichkeiten offen. Niedrig dosiertes subkutanes Cytosar wird seit Jahrzehnten verwendet und zeigte gegenüber «Best Supportive Care» wie erwähnt einen leichten Überlebensvorteil. Das Hauptproblem dieser Therapie ist jedoch, dass die subkutane Verabreichung über 10 Tage (1–2 x täglich) durchgeführt werden muss und für ältere Patienten eine Herausforderung darstellen kann.

In den letzten Jahren haben sich zunehmend hypomethylierende Substanzen (Azacytidine, Decitabine) durchgesetzt. Diese konnten eine Verbesserung des Gesamtüberleben sowie der Lebensqualität bei Patienten mit MDS zeigen (30). Verschiedene Studien untersuchten die Relevanz dieser Medikamente bei AML-Patienten und konnten einen leichten Überlebensvorteil zeigen (31–33). Sie werden deshalb in vielen Zentren standardmässig bei AML-Patienten ausserhalb von Studien verwendet. Es ist jedoch zu beachten, dass die Wirkung der Therapie eventuell erst verzögert eintritt, weshalb vor allem schnell proliferative AML-Patienten meist nicht davon profitieren.

Hämatopoietische Stammzelltransplantation

Die hämatopoietische Stammzelltransplantation ist eine wichtige Option für die Post-Remissionstherapie bei AML-Patienten mit intermediärer bis ungünstiger Prognose (34). Während die Stammzelltransplantation bei jüngeren Patienten die beste Heilungsmöglichkeit bietet, ist der Therapieerfolg bei älteren Patienten durch die relativ hohe Toxizität und die daraus folgende hohe transplantassozierte Morbidität und Mortalität limitiert. Dies konnte zumindest teilweise durch die Einführung reduziert intensiver Konditionierung verbessert werden (35, 36). Verschiedene Studien zeigten, dass eine solche Konditionierung besser toleriert wird und auch bei älteren Patienten Langzeitremissionen induzieren kann. Es gibt jedoch keine randomisierten Daten zur Rolle der allogenen Stammzelltransplantation bei älteren Patienten. Zurzeit wird diese Frage in einer randomisierten europäischen Studie untersucht, welche bei älteren AML-Patienten mit einem verfügbaren Spender eine 2:1-Randomisierung zwischen den Strategien «Transplantation» und «watch and wait» verfolgt.

Zusammenfassung

Bei älteren AML-Patienten besteht ein deutlicher Verbesserungsbedarf der Therapieoptionen. Dies gilt sowohl für die intensive als auch für die nicht intensive Chemotherapie. Generell ist es sinnvoll, dass Patienten in klinischen Therapieprotokollen behandelt werden. Zurzeit sind für die meisten AML-Patienten internationale Therapieprotokolle offen, welche in allen Schweizer Leukämiezentren angeboten werden können. ▲

PD Dr. med. Georg Stüssi
(Erstautor; Korrespondenzadresse)
E-Mail: Georg.Stuessi@eoc.ch

Dr. med. Bernhard Gerber

Servizio di Ematologia
Istituto Oncologico della Svizzera Italiana
6500 Bellinzona

Interessenkonflikte: keine.

Quellen:

1. Juliusson G, Lazarevic V, Hörstedt A-S, et al.: Acute myeloid leukemia in the real world: why population-based registries are needed. *Blood*. 2012; 119(17): 3890–3899.
2. Burnett AK, Wetzler M, Löwenberg B: Therapeutic advances in acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2011; 29(5): 487–494.
3. Percival M-EM, Tao L, Medeiros BC, Clarke CA: Improvements in the early death rate among 9380 patients with acute myeloid leukemia after initial therapy: A SEER database analysis. *Cancer*. 2015; 121(12): 2004–2012.
4. Ossenkoppele G-J, Löwenberg B: How I treat the older patient with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2015; 125(5): 767–774.
5. Appelbaum FR, Gundacker H, Head DR, et al.: Age and acute myeloid leukemia. *Blood*. 2006; 107(9): 3481–3485.
6. de Jonge HJM, de Bont ESJM, Valk PJM, et al.: AML at older age: age-related gene expression profiles reveal a paradoxical down-regulation of p16INK4A mRNA with prognostic significance. *Blood*. 2009; 114(14): 2869–2877.
7. Leith CP, Kopecky KJ, Chen IM, et al.: Frequency and clinical significance of the expression of the multidrug resistance proteins MDR1/P-glycoprotein, MRP1, and LRP in acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group Study. *Blood*. 1999; 94(3): 1086–1099.
8. Juliusson G, Antunovic P, Derolf A, et al.: Age and acute myeloid leukemia: real world data on decision to treat and outcomes from the Swedish Acute Leukemia Registry. *Blood*. 2009; 113(18): 4179–4187.
9. Sekeres MA, Elson P, Kalaycio ME, et al.: Time from diagnosis to treatment initiation predicts survival in younger, but not older, acute myeloid leukemia patients. *Blood*. 2009; 113(1): 28–36.
10. Sekeres MA, Stone RM, Zahrieh D, et al.: Decision-making and quality of life in older adults with acute myeloid leukemia or advanced myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2004; 18(4): 809–816.
11. Wheatley K, Brookes CL, Howman AJ, et al.: Prognostic factor analysis of the survival of elderly patients with AML in the MRC AML11 and LRF AML14 trials. *Br J Haematol*. 2009; 145(5): 598–605.
12. Krug U, Röllig C, Koschmieder A, et al.: Complete remission and early death after intensive chemotherapy in patients aged 60 years or older with acute myeloid leukaemia: a web-based application for prediction of outcomes. *Lancet*. 2010; 376(9757): 2000–2008.

13. Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, et al.: Hematopoietic cell transplantation specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*. 2007; 110(13): 4606–4613.
14. Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, et al.: Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. *Cancer*. 2006; 106(5): 1090–1098.
15. Prebet T, Boissel N, Reutenauer S, et al.: Acute myeloid leukemia with translocation (8; 21) or inversion (16) in elderly patients treated with conventional chemotherapy: a collaborative study of the French CBF-AML intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27(28): 4747–4753.
16. Marcucci G, Haferlach T, Döhner H: Molecular genetics of adult acute myeloid leukemia: prognostic and therapeutic implications. *J Clin Oncol* 2011; 29(5): 475–486.
17. Papaemmanuil E, Gerstung M, Bullinger L, et al.: Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2016; 374(23): 2209–2221.
18. Löwenberg B, Zittoun R, Kerkhofs H, et al.: On the value of intensive remission-induction chemotherapy in elderly patients of 65+ years with acute myeloid leukemia: a randomized phase III study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 1989; 7(9): 1268–1274.
19. Juliusson G et al. (Swedish AML Group): Most 70- to 79-year-old patients with acute myeloid leukemia do benefit from intensive treatment. *Blood*. 2011; 117(12): 3473–3474.
20. Burnett AK, Milligan D, Prentice AG, et al.: A comparison of low-dose cytarabine and hydroxyurea with or without all-trans retinoic acid for acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome in patients not considered fit for intensive treatment. *Cancer*. 2007; 109(6): 1114–1124.
21. Passweg JR, Pabst T, Blum S, et al.: Azacitidine for acute myeloid leukemia in elderly or frail patients: a phase II trial (SAKK 30/07). *Leuk Lymphoma*. 2014; 55(1): 87–91.
22. Lübbert M, Rüter BH, Claus R, et al.: A multicenter phase II trial of decitabine as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia judged unfit for induction chemotherapy. *Haematologica*. 2012; 97(3): 393–401.
23. Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dähler W, Fey MF: Assessment of Differences in Patient Populations Selected for or Excluded From Participation in Clinical Phase III Acute Myelogenous Leukemia Trials. *J Clin Oncol*. 2003; 21(21): 3933–3939.
24. Hills RK, Burnett AK: Applicability of a «Pick a Winner» trial design to acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 118(9): 2389–2394.
25. Abdul Razak AR, Mau-Soerensen M, Gabrail NY, et al.: First-in-Class, First-in-Human Phase I Study of Selinexor, a Selective Inhibitor of Nuclear Export, in Patients With Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol*. 2016. (Feb 29. pii: JCO653949. [Epub ahead of print]).
26. Savona M, Garzon R, de Nully Brown P: Phase I Trial of Selinexor (KPT-330), A First-In-Class Oral Selective Inhibitor Of Nuclear Export (SINE) In Patients (pts) With Advanced Acute Myelogenous Leukemia (AML). Poster ASH Annual Meeting 2013; 1–2.
27. Dinmohamed AG, Visser O, van Norden Y, et al.: Treatment, trial participation and survival in adult acute myeloid leukemia: a population-based study in the Netherlands, 1989–2012. *Leukemia*. 2015.
28. Wu H, Hu C, Wang A, et al.: Ibrutinib selectively targets FLT3-ITD in mutant FLT3-positive AML. *Leukemia*. 2015.
29. Rushworth SA, Murray MY, Zaitseva L, Bowles KM, MacEwan DJ: Identification of Bruton's tyrosine kinase as a therapeutic target in acute myeloid leukemia. *Blood*. 2014; 123(8): 1229–1238.
30. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al.: Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol*. 2009; 10(3): 223–232.
31. Fenaux P, Mufti GJ, Hellström-Lindberg E, et al.: Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010; 28(4): 562–569.
32. Dombret H, Seymour JF, Butrym A, et al.: International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*. 2015; 126(3): 291–299.
33. Kantarjian HM, Thomas XG, Dmoszynska A, et al.: Multicenter, randomized, open-label, phase III trial of decitabine versus patient choice, with physician advice, of either supportive care or low-dose cytarabine for the treatment of older patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2012; 30(21): 2670–2677.
34. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al.: The European LeukemiaNet AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9(10): 579–590.
35. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al.: 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*. 2008; 26(4): 577–584.
36. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al.: Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28(11): 1878–1887.