



Immunothérapie du cancer par minigreffe de cellules souches hématopoïétiques

Rev Med Suisse 2005; 1: 1973-7

E. Willems
F. Baron
G. Vanstraelen
P. Frère
G. Fillet
Y. Beguin

Drs Yves Beguin, Evelyne Willems, Gaëtan Vanstraelen, Frédéric Baron, Pascale Frère et Pr Georges Fillet
 Université de Liège
 Service d'hématologie
 CHU Sart Tilman
 4000 Liège 1, Belgique
 yves.beguin@chu.uflg.ac.be

Nonmyeloablative stem cell transplantation as cancer immunotherapy

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is used for the treatment of selected haematological malignancies. Its curative potential is based on two different mechanisms, i.e. the conditioning regimen and the graft-versus-host immunologic reactions. However, because of its toxicity, it is restricted to younger and fitter patients. These observations led several groups to set up new (less toxic) transplant protocols. These transplants are called nonmyeloablative HSCT or minitransplants. These are feasible with a relatively low transplant-related mortality even in patients up to 70 years. In addition, strong anti-tumor responses are observed in several haematological malignancies.

L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est utilisée pour le traitement de certaines maladies hématologiques. Son potentiel curatif est basé sur deux mécanismes distincts: un conditionnement myéloablatif à base de chimio- et/ou radiothérapie et l'induction d'une réaction immunitaire de la greffe contre l'hôte. Cependant, en raison de sa toxicité, elle est réservée à des patients jeunes et sans comorbidités importantes. Ces observations ont mené plusieurs équipes à imaginer des protocoles de transplantation moins toxiques: ces transplantations sont appelées non myéloablatives ou minigreffe. Ces minigreffe sont réalisables avec une mortalité acceptable, même chez des patients de plus de 70 ans. De plus, des réponses tumorales significatives sont observées dans bon nombre de pathologies hématologiques.

INTRODUCTION

Le potentiel curatif de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) est médié non seulement par l'éradication des cellules tumorales par de hautes doses de chimiothérapie (et irradiation corporelle totale), mais également par un effet dit de Greffe versus Leucémie (GvL) (figure 1).^{1,2} Cet effet GvL est capable d'éradiquer des tumeurs hématologiques en l'absence de toute chimiothérapie. Ceci a mené à l'introduction de nouveaux protocoles basés sur le développement de l'effet GvL après de faibles doses de chimiothérapie (conditionnement non myéloablatif) induisant une immunosuppression suffisante pour permettre la prise de greffe initiale.

L'EFFET GREFFE VERSUS LEUCÉMIE

L'existence de l'effet GvL chez l'homme a été mise en évidence par l'équipe de Seattle qui démontra une réduction du risque de rechute chez les patients qui ont développé une maladie du greffon aiguë ou chronique (GvHD). Cet effet GvL est aussi démontré par l'évolution d'une maladie résiduelle minime post-transplantation qui cesse d'être décelable seulement six à douze mois après HSCT.³

Ceci a conduit plusieurs groupes à injecter des lymphocytes du donneur (DLI) chez des patients en rechute d'une leucémie après HSCT.^{4,5} Ces DLI induisent une rémission complète dans approximativement 65% des leucémies myéloïdes chroniques (LMC) et dans 20 à 30% des leucémies myéloïdes aiguës (LMA) ou les syndromes myélodysplasiques (SMD). Cependant, cet effet GvL est tardif: la durée médiane pour acquérir une rémission complète est de 85 jours pour les patients atteints de LMC et de 34 jours pour les patients atteints de LMA.⁶ Les complications des DLI consistent en l'induction de GvHD aiguë et chronique ou d'une aplasie médullaire transitoire. Il est possible de réduire le risque de GvHD sans diminuer l'effet GvL en manipulant les DLI (déplétion en lymphocytes CD8)⁷ ou en débutant par de faibles doses de lymphocytes T à majorer progressivement en cas de réponse insuffisante.⁸

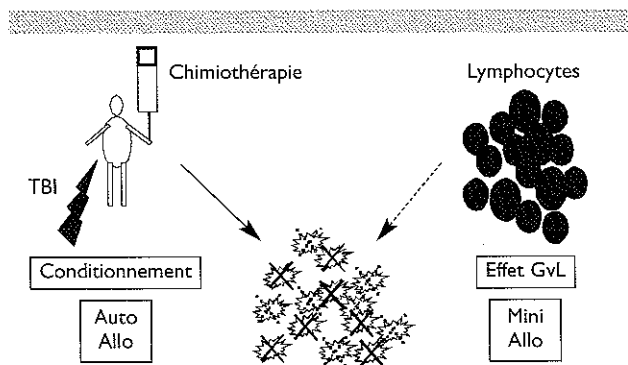


Figure 1. Mécanismes d'éradication tumorale après autogreffe (Auto), allogreffe classique (Allo) ou minigreffe (Mini)

Lors d'une autogreffe, les cellules tumorales sont détruites grâce à un conditionnement de forte intensité. Lors d'une allogreffe conventionnelle, un effet GvL, qui peut être renforcé par l'administration de lymphocytes du donneur, s'ajoute aux effets du conditionnement. Par contre, lors d'une minigreffe, l'éradication des cellules tumorales n'est médiée que par cet effet GvL.

Cellules tumorales de l'hôte.

CONDITIONNEMENT NON MYÉLOABLATEUR

A cause de sa toxicité, l'allogreffe conventionnelle est réservée à des patients jeunes (< 55 ans en cas de donneur familial et < 50 ans en cas de donneur non apparenté) et sans comorbidités significatives. Il est donc important de développer de nouvelles approches moins toxiques afin d'étendre les indications de greffe aux patients âgés ou avec une altération organique préexistante. C'est pourquoi des conditionnements moins intensifs, faiblement à modérément actifs sur la pathologie tumorale, mais fortement immunosuppresseurs pour empêcher le rejet du greffon, ont

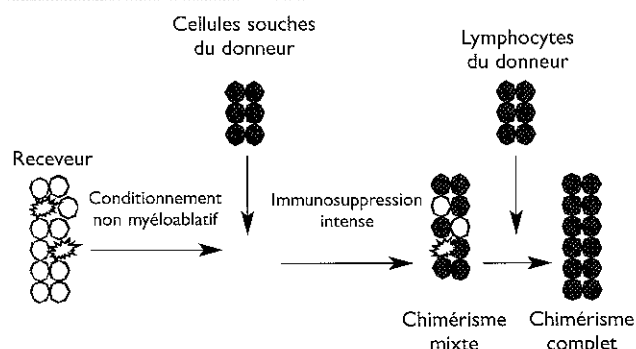


Figure 2. Principe de la minigreffe

Le conditionnement de la greffe est constitué de faibles doses de chimiothérapie ou de l'association chimio-radiothérapie. Les patients reçoivent les cellules souches du donneur au jour 0. L'immunosuppression après la greffe est obtenue avec de la CSP avec ou sans MMF ou méthotrexate (MTX). Les perfusions de lymphocytes du donneur (DLI) sont réalisées 30 à 100 jours après la greffe, dans le cas d'un chimérisme mixte et/ou en cas de maladie résiduelle, pour obtenir un chimérisme complet du donneur ainsi que l'éradication des cellules tumorales.

○ Cellules de l'hôte.

● Cellules du donneur.

Cellules tumorales de l'hôte.

été mis au point (figure 2). Ces conditionnements sont basés sur différents agents de chimiothérapie, utilisés seuls ou en association, additionnés ou non de radiothérapie corporelle totale à faible dose. Leur intensité est très variable, allant de très faibles doses à effet très peu myélo-suppresseur (conditionnement non myéloablatif) à des doses fortes même si réduites par rapport aux allogreffes classiques (conditionnement d'intensité réduite). Les premières sont totalement réalisables en ambulatoire, les secondes requièrent généralement une hospitalisation en environnement protecteur.

CHIMÉRISME

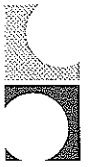
Le chimérisme obtenu lors de la réalisation de minigreffe est en général initialement mixte, ce qui est défini par la présence de 5-95% de cellules hématopoïétiques du donneur. Cet état se caractérise par une tolérance mutuelle entre le donneur et le receveur.⁹ L'évaluation du chimérisme hématopoïétique requiert des techniques telles que l'hybridation fluorescente in situ (FISH), utilisant des sondes spécifiques des chromosomes X ou Y en cas de donneur et de receveur de sexes différents, et la *polymerase chain reaction* (PCR), basée sur des marqueurs mini- ou microsatellites dans le cas de sexe identique. Il est maintenant bien démontré qu'un chimérisme mixte (CM) est associé à un risque augmenté de rechute chez les patients souffrant de pathologies telles que les LMC. Pour ces patients, le CM doit être converti en chimérisme complet du donneur, notamment par des DLI.

L'évolution des chimérismes myéloïde et lymphoïde après une minigreffe peut être discordante, le premier étant généralement beaucoup plus facile à obtenir initialement. L'obtention d'un chimérisme T complet du donneur est associée avec une régression de la maladie.¹⁰ De plus, l'équipe de Seattle a démontré récemment que le niveau du chimérisme T au jour 28 est également prédictif pour le rejet de la greffe et la GvHD aiguë, rappelant l'importance de l'analyse du chimérisme.¹¹ Il est donc essentiel d'obtenir un bon chimérisme T, garant du non-rejet du greffon et assurant la potentialité d'un effet GvL mais aussi d'une GvHD.

TOXICITÉ

Deux études récentes comparent les toxicités liées à la greffe après conditionnement myéloablatif versus non myéloablatif. Elles ont démontré qu'en dépit d'une moyenne d'âge supérieure, de pathologies à un stade souvent plus avancé, d'un plus grand nombre de lignes de traitement prégreffe (y compris l'échec d'une autogreffe préalable) et de comorbidités plus importantes, un conditionnement non myéloablatif provoque moins de toxicité de grade III et IV (y compris moins de GvHD aiguë de grade III et IV) par comparaison à une allogreffe conventionnelle.^{12,13} De plus, des analyses multivariées ajustées pour les facteurs prégreffe ont montré que la mortalité à un an non liée à la rechute est plus faible chez les receveurs d'une minigreffe.

Bien que moins fréquente que dans les greffes conventionnelles,^{14,15} la GvHD aiguë demeure une complication significative des greffes avec conditionnement non myélo-



ablateur et est associée à une mortalité plus élevée.¹⁶ L'équipe de Seattle a récemment démontré qu'une GvHD aiguë n'est pas associée à une plus grande probabilité de rémission complète, contrairement à une GvHD chronique extensive.¹⁷ Une GvHD aiguë de grade II à IV n'a pas d'impact significatif sur la rechute ou la progression mais est liée à une augmentation de la mortalité, ce qui résulte en une diminution de la survie sans progression. A l'opposé, une GvHD chronique extensive diminue le risque de rechute ou de progression, et améliore le taux de survie sans progression.

L'autre complication majeure des minigreffe est le risque infectieux. En effet, l'infection est la cause primaire d'approximativement 10% des décès et une cause associée dans environ 25% des cas.¹⁸ Par comparaison avec les greffes classiques, notre équipe a démontré une réduction du risque infectieux après conditionnement non myéloablatif, mais cette diminution est confinée aux trente premiers jours après transplantation.

EFFICACITÉ ANTITUMORALE

Leucémie myéloblastique aiguë et syndrome myélodysplasique

Niederwieser a récemment publié les données concernant 122 patients inéligibles pour une greffe conventionnelle et transplantés après un conditionnement de 2 Gy de TBI avec ou sans fludarabine.¹⁹ La survie globale à deux ans est de 45, 51 et 25% pour les patients greffés en première, deuxième ou rémission complète ultérieure, respectivement.

La greffe allogénique est actuellement le seul traitement curatif pour les syndromes myélodysplasiques.²⁰ Scott a comparé l'efficacité d'une HSCT après conditionnement myéloablatif ou non chez des patients de plus de 40 ans atteints d'un SMD.²¹ La survie sans progression à trois ans est de 42% en cas de greffe conventionnelle et de 32% dans les minigreffe. Lors d'analyses multivariées, il n'y a pas de différence statistiquement significative concernant la survie globale, la survie sans progression et le risque de rechute entre ces deux groupes de patients.

Leucémie lymphoblastique aiguë

La greffe allogénique conventionnelle est un traitement reconnu des LLA de l'adulte.²² Certaines équipes ont rapporté l'efficacité d'une greffe avec conditionnement non myéloablatif chez les patients non éligibles pour le premier type de greffe : l'incidence à deux ans de la mortalité non liée à la rechute et la survie globale sont de 23 et 31%, respectivement.²³

Leucémie myéloïde chronique

Des rémissions complètes cytogénétiques ou moléculaires sont obtenues chez plus de 75% des patients transplantés en première phase chronique.^{24,25} Certains patients atteints de maladie plus avancée acquièrent également une rémission moléculaire. Cependant, de nombreux investigateurs ont rapporté un haut risque de rejet chez les patients transplantés avec un donneur non apparenté après un conditionnement non myéloablatif.^{26,27}

Lymphome

Robinson a analysé les données de 188 greffes réalisées après conditionnement non myéloablatif dans des centres affiliés à l'*European Bone Marrow Transplant (EBMT) group* pour des pathologies lymphomateuses.²⁸ Le nombre de lignes de traitement précédant la greffe est de trois en moyenne, avec 48% des patients en rechute après autogreffe et 21% en maladie chimio-résistante. La mortalité à un an non liée à la rechute est de 26%, et cette incidence est significativement plus importante chez les patients de plus de 50 ans. Les probabilités à deux ans concernant les taux de survie et la survie sans progression sont respectivement de 65% et 54% pour les LNH à faible malignité, 47% et 13% pour les LNH agressifs, 13% et 0% pour les lymphomes du manteau, et 56% et 42% pour les maladies de Hodgkin.

Maris a analysé les résultats d'une étude multicentrique incluant trente-trois patients atteints d'un LNH du manteau en rechute ou réfractaire à la chimiothérapie et allogreffés après un conditionnement fait de fludarabine et de TBI (2 Gy).²⁹ L'incidence de la GvHD aiguë et de la GvHD chronique extensive est de 57% et de 64%, respectivement. Des rémissions complètes sont maintenues chez les treize patients greffés en rémission, et obtenues chez quatorze des vingt patients restants. Les probabilités à deux ans de rechute, de mortalité non liée à la rechute, de survie et de survie sans progression sont de 9%, 24%, 65% et 60%, respectivement.

Leucémie lymphoblastique chronique

Dreger a rapporté les données de 77 patients atteints de LLC et greffés dans des centres affiliés à l'EBMT.³⁰ L'âge médian est de 54 ans et le nombre de lignes de traitement précédant la greffe est de trois en moyenne. La mortalité à un an non liée à la maladie est de 18% et les probabilités à deux ans de survie globale et de survie sans progression sont de 72% et 56% respectivement.

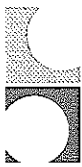
Myélome multiple

Kroger a analysé les données de 120 patients myélomateux traités par autogreffe de cellules souches après conditionnement non myéloablatif.³¹ La mortalité à un an non liée à la rechute est de 18%, alors que les probabilités à deux ans de rechute, de survie globale et de survie sans progression sont de 43%, 59% et 39% respectivement. Une attitude thérapeutique pour les patients jeunes atteints de myélome multiple symptomatique pourrait devenir la réalisation de deux autogreffes de cellules souches suivies d'une minigreffe.

Malonay rapporte les résultats d'une étude incluant 54 patients atteints de myélome multiple de stade II ou III en deuxième ligne de traitement ou ligne ultérieure (52% en maladie réfractaire ou en rechute).³² Ces patients ont été traités par autogreffe suivie d'une mini-allogreffe 40 à 229 jours plus tard. La survie globale à 1,5 an est de 78%, avec une réponse tumorale de 83% (57% de rémissions complètes et 26% de rémissions partielles).

Hypernéphrome

Childs a rapporté les résultats d'une série de dix-neuf patients atteints d'hypernéphrome métastatique traités par



minigreffe avec immunosuppression par CSP.³³ Une réponse clinique a été obtenue chez 53% des patients et 16% des patients ont acquis une rémission complète prolongée. D'autres études ont confirmé ces résultats avec des taux de réponse de l'ordre de 8% à 57%.

CONCLUSION

Le conditionnement non myéloablatif permet une prise de greffe suffisante et le développement d'un effet greffe versus tumeur. L'obtention d'une rémission complète peut prendre du temps, parfois plus d'un an chez certains patients. Chez les patients atteints d'une maladie lentement progressive comme une LLC, un LNH de faible malignité ou une LMC en phase chronique, ou chez les patients atteints d'une maladie plus agressive mais en rémission complète, un conditionnement non myéloablatif peut être suffisant. Par contre, chez les patients atteints d'une maladie agressive comme une leucose aiguë, un myélome multiple, un LNH agressif ou une maladie de Hodgkin qui ne sont pas en rémission complète, une cytoréduction par chimiothérapie ou par autogreffe préalable est généralement requise. Des progrès sont néanmoins encore nécessaires concernant une meilleure prévention et un meilleur traitement des infections et de la GvHD aiguë, ainsi que pour augmenter l'effet GvL. Une meilleure identification des patients à haut risque de mortalité non liée à la maladie, de GvHD aiguë et de rechute pourrait permettre une meilleure sélection des patients et une intervention thérapeutique plus précocée. ■

Bibliographie

- Weiden PL, Flournoy N, Thomas ED, et al. Anti-leukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med* 1979;30:1068-73.
- Weiden PL, Sullivan KM, Flournoy N, et al. Anti-leukemic effect of chronic graft-versus-host disease. Contribution to improved survival after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1981;304:1529-33.
- Beguïn Y, Collignon J, Laurent C, et al. Spontaneous complete remission and recovery of donor haemopoiesis without GVHD after relapse and apparent marrow graft rejection in poor-prognosis myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol* 1996;94:507-9.
- * Kolb HJ, Schattenberg A, Goldman JM, et al. Graft-versus-leukemia effect of donor lymphocyte transfusions in marrow grafted patients. European Group for Blood and Marrow Transplantation Working Party Chronic Leukemia. *Blood* 1995;86:2041-50.
- Porter DL, Collins RH, Hardy C, et al. Treatment of relapsed leukemia after unrelated donor marrow transplantation with unrelated donor leukocyte infusions. *Blood* 2000;95:1214-21.
- Porter DL. The graft-versus-tumor potential of allogeneic cell therapy: An update on donor leukocyte infusions and nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation. *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:465-80.
- Alyea EP, Soiffer RJ, Canning C, et al. Toxicity and

- efficacy of defined doses of CD4+ donor lymphocytes for treatment of relapse after allogeneic bone marrow transplant. *Blood* 1998;91:3671-80.
- Mackinnon S, Papadopoulos EB, Carabasi MH, et al. Adoptive immunotherapy evaluating escalating doses of donor leukocytes for relapse of chronic myeloid leukemia after bone marrow transplantation: Separation of graft-versus-leukemia responses from graft-versus-host disease. *Blood* 1995;86:1261-8.
 - Sykes M. Mixed chimerism and transplant tolerance. *Immunity* 2001;14:417-24.
 - Childs R, Clave E, Contentin N, et al. Engraftment kinetics after nonmyeloablative allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: Full donor T-cell chimerism precedes alloimmune response. *Blood* 1999;94:3234-41.
 - ** McSweeney PA, Niederwieser D, Shizuru J, et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: Replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001;97:3390-400.
 - * Sorror ML, Maris MB, Storer B, et al. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning: Influence of pretransplant comorbidities. *Blood* 2004;104:961-8.
 - Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, et al. Morbidity and mortality with nonmyeloablative compared to

- myeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA matched related donors. *Blood* 2004;104:1550-8.
- Mierlcarek M, Martin PJ, Leisenring W, et al. Graft-versus-host disease after nonmyeloablative versus conventional hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2003;102:756-62.
 - Couriel DR, Saliba RM, Giralt S, et al. Acute and chronic graft-versus-host disease after ablative and nonmyeloablative conditioning for allogeneic hematopoietic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:178-85.
 - Mohty M, Bay JO, Faucher C, et al. Graft-versus-host disease following allogeneic transplantation from HLA-identical sibling with antithymocyte globulin-based reduced intensity preparative regimen. *Blood* 2003;102:470-6.
 - * Baron F, Maris MB, Sandmaier BM, et al. Graft-versus-tumor effects after allogeneic hematopoietic cell transplantation with nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol* 2005;23:1993-2003.
 - Frere P, Baron F, Bonnet C, et al. Infections after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with a non-myeloablative conditioning regimen (abstract). *Bone Marrow Transplant* 2005;35 (Suppl. 2): S164.
 - Niederwieser DVW, Hegenbart U, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low dose irradiation based conditioning and hematopoietic

Recherche medline

Les données utilisées pour cette revue ont été identifiées par une recherche medline des articles publiés en anglais ou en français depuis 1979 dans le domaine des greffes de cellules souches hématopoïétiques. Les articles ont été inclus dans la liste des références s'ils présentaient un intérêt considérable dans le domaine de la minigreffe.

Le mot-clé principal utilisé pour la recherche est «nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation». D'autres mots-clés ont également été combinés avec ce dernier: «donor lymphocyte infusion», «acute graft-versus-host disease», «chronic graft-versus-host disease», «nonmyeloablative conditioning regimen», «haematological malignancies», «donor chimerism», «T-cell depletion», «engraftment», «infections», «acute myeloid leukemia», «acute lymphoid leukemia», «chronic myeloid leukemia», «chronic lymphoid leukemia», «non-Hodgkin's lymphoma», «Hodgkin's disease», «myelodysplastic syndrome», «mantle cell lymphoma», «multiple myeloma», «metastatic renal cell carcinoma».

Implications pratiques

- La minigreffe peut être proposée pour traiter de nombreuses hémopathies malignes, en particulier chez le sujet âgé
- Une analyse du chimérisme du donneur doit être réalisée précocement et régulièrement après la greffe, pour s'assurer de la bonne prise du greffon
- La morbidité de ce type d'allogreffe est moindre que celle d'une allogreffe classique après conditionnement de chimiothérapie à hautes doses
- Les effets immunologiques du greffon contre la tumeur se manifestent seulement dans les mois qui suivent la greffe



- cell transplantation from related and unrelated donors (abstract). *Blood* 2004;104 (Suppl. 1):840a.
- 20 Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: Delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood* 2004;104:579-85.
- 21 Scott BL, Maris M, Sandmaier B, et al. Myeloablative versus nonmyeloablative hemopoietic cell transplantation (HCT) for patients with myelodysplasia (MDS) or AML with multilineage dysplasia following MDS (tAML) (abstract). *Blood* 2004;104 (Suppl. 1):638a.
- 22 Doney K, Hägglund H, Leisenring W, et al. Predictive factors for outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2003;9:472-81.
- 23 Martino R, Giralt S, Caballero MD, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning in acute lymphoblastic leukemia: A feasibility study. *Haematologica* 2003;88:555-60.
- 24 Giralt S, Thall PF, Khouri I, et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens: Reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001;97:631-7.
- 25 Kottaridis PD, Milligan DW, Chopra R, et al. In vivo CAMPATH-1H prevents graft-versus-host disease following nonmyeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2000;96:2419-25.
- 26 Bornhauser M, Thiede C, Platzbecker U, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res* 2001;7:2254-62.
- 27 Hallemeier C. Re: High rate of graft failure in 25 patients with chronic myelogenous leukemia conditioned with a reduced-intensity regimen of 550 cGy total body irradiation and cyclophosphamide for unrelated donor transplantation (Letter to the Editor). *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:726-7.
- 28 Robinson SP, Goldstone AH, Mackinnon S, et al. 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 Marrow Transplantation. *Blood* 2002;100:4310-6.
- 29 Maris MB, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation after fludarabine and 2 Gy total body irradiation for relapsed and refractory mantle cell lymphoma. *Blood* 2004;104:3535-42.
- 30 Dreger P, Brand R, Hansz J, et al. Treatment-related mortality and graft-versus-leukemia activity after allogeneic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia using intensity-reduced conditioning (Review). *Leukemia* 2003;17:841-8.
- 31 Kroger N, Perez-Simon JA, Myint H, et al. Relapse to prior autograft and chronic graft-versus-host disease are the strongest prognostic factors for outcome of melphalan/fludarabine-based dose-reduced allogeneic stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant* 2004;10:698-708.
- 32 Maloney DG, Molina AJ, Sahebi F, et al. Allografting with nonmyeloablative conditioning following cytoreductive autografts for the treatment of patients with multiple myeloma. *Blood* 2003;102:3447-54.
- 33 * Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000;343:750-58.

* à lire

** à lire absolument