

Seconde allogreffe : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Nabil Yafour^{1,2}, Marie Anne Couturier³, Saba Azarnoush⁴, Stéphane Girault⁵, Eric Hermet⁶, Stavroula Masouridi Levrat⁷, Aline Schmidt^{8,9}, Mauricette Michallet¹⁰, Pascaline Etancelin¹¹, Thierry Guillaume¹², Florent Malard¹³, Anne Sirvent¹⁴, Ibrahim Yakoub-Agha^{15,16}, Xavier Poiré¹⁷

Reçu le 4 mai 2018

Accepté le 31 mai 2018

Disponible sur internet le :

1. Établissement Hospitalier et Universitaire 1er-Novembre 1954, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, BP 4166, 31000 Ibn Rochd, Oran, Algérie
2. Université d'Oran 1, Ahmed Ben Bella, faculté de médecine, Oran, Algérie
3. Hôpital Morvan, institut cancérologie-hématologie, CHRU Brest, 2, avenue Foch, 29200 Brest, France
4. Université Paris Diderot, hôpital Robert-Debré, service d'immuno-hématologie pédiatrique, 48, boulevard Sérurier, 75019 Paris, France
5. CHU Limoges, hématologie clinique et thérapie cellulaire, 2, avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France
6. Université d'Auvergne EA3846, CIC-501, CHU Estaing, service de thérapie cellulaire et d'hématologie clinique adulte, Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand, France
7. Geneva university hospitals, division of hematology, department of medical specialties, rue Gabrielle-Perret-Gentil 4, 1205 Geneva, Suisse
8. CHU d'Angers, maladies du sang, 4, rue Larrey, 49100 Angers, France
9. Université d'Angers, Inserm U892/CNRS 6299, 49035 Angers, France
10. Centre hospitalier Lyon Sud, hématologie clinique, 165, chemin du Grand-Revoyet, 69495 Pierre-Bénite cedex Lyon, France
11. Centre Henri-Becquerel, laboratoire de génétique oncologique, rue d'Amiens, 76000 Rouen, France
12. CHU de Nantes, Hôtel-Dieu, service d'hématologie, 1, place Ricordeau, 44000 Nantes, France
13. AP-HP, hôpital Saint-Antoine, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, 75012 Paris, France
14. CHU Montpellier, hôpital Arnaud-de-Villeneuve, service de l'onco-hématologie pédiatrique, 371, avenue du Doyen-Gaston-Giraud, 34090 Montpellier, France
15. CHU de Lille, maladies du sang, unité d'Allogreffe de CSH, 59000 Lille, France
16. Université de Lille 2, LIRIC, Inserm U995, 59000 Lille, France
17. Cliniques universitaires Saint-Luc, service d'hématologie, 10, avenue Hippocrate, 1200 Bruxelles, Belgique

Correspondance :

Nabil Yafour, Unité d'allogreffe de moelle osseuse, service d'hématologie et de thérapie cellulaire, EHU 1er-Novembre 1954, Oran, Algérie.

nabil.yafour@outlook.fr

Mots clés

Seconde allogreffe
Rechute
Dysfonctionnement du greffon
Recommandations

Keywords

Second allograft
Relapse
Graft dysfunction
Recommendations

Résumé

Après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH), la rechute de la maladie initiale et le dysfonctionnement du greffon restent aujourd'hui parmi les causes majeures d'échec de cette thérapeutique tant pour les hémopathies malignes que non malignes. Une seconde allo-CSH est une option pour pallier ces situations. Dans le cadre des 8^e ateliers d'harmonisation des pratiques de greffe de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC), le groupe de travail s'est basé sur les données de la littérature, afin d'élaborer des recommandations concernant la faisabilité, les indications, le choix du donneur et le conditionnement de la seconde allo-CSH. En cas de rechute de la maladie, une seconde allogreffe avec conditionnement à intensité réduite ou non myéloablatif est une option raisonnable, en particulier chez les patients en bon état général (Karnofsky/Lansky > 80 %), avec un faible score de comorbidités (score EBMT ≤ 3), ayant une longue rémission après la première greffe (> 6 mois) et une faible masse tumorale au moment de seconde allogreffe. Un donneur géno-identique tend à donner une meilleure survie globale. En cas de dysfonctionnement du greffon (rejet primaire et secondaire), un conditionnement immunoablatif est recommandé. Un changement de donneur reste une option valide, en particulier, en l'absence de maladie du greffon contre l'hôte après la première allo-CSH.

Summary

Second allogeneic hematopoietic stem cell transplant: Guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)

Disease recurrence and graft dysfunction after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) currently remain among the major causes of treatment failure in malignant and non-malignant hematological diseases. A second allo-HSCT is a valuable therapeutic option to salvage those situations. During the 8th annual harmonization workshops of the french Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC), a designated working group reviewed the literature in order to elaborate unified guidelines on feasibility, indications, donor choice and conditioning in the case of a second allo-HSCT. In case of relapse, a second allo-HSCT with reduced intensity or non-myeloablative conditioning is a reasonable option, particularly in patients with a good performance status (Karnofsky/Lansky > 80%), low co-morbidity score (EBMT score ≤ 3), a longer remission duration after the first allo-HSCT (> 6 months), and who present low disease burden at the time of second allo-HSCT. Matched related donors tend to be associated with better outcomes. In the presence of graft dysfunction (primary and secondary graft rejection), an immunoablative conditioning regimen is recommended. A donor change remains a valid option, especially in the absence of graft-versus-host disease after the first allo-HSCT.

État actuel de la question

La rechute de la maladie initiale après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (allo-CSH) reste aujourd'hui la cause majeure d'échec de cette thérapeutique [1,2]. Les stratégies thérapeutiques, controversées, consistent essentiellement à obtenir un contrôle rapide de la prolifération tumorale par une chimiothérapie de rattrapage et/ou à potentialiser l'effet curatif immunologique du greffon allogénique en diminuant/arrêtant l'immunosuppression, en utilisant des drogues immunomodulatrices et/ou en injectant des lymphocytes du donneur

(DLI) en traitement curatif [2-7]. Les taux de rémission complète (RC) obtenus restent bas, environ 15 % à 40 %, et généralement de courte durée [8-14]. Les thérapies ciblées et thérapies cellulaires innovantes sont des options thérapeutiques valides dans cette indication : inhibiteur de tyrosine kinase (ITK), brentuximab vedotin, blinatumomab, inotuzumab ozogamicin et cellules T exprimant un récepteur antigénique chimérique ciblé (CAR T cells). De nouveaux médicaments sont également en développement tels que de nouveaux agents cytotoxiques (Vosaroxin), la forme liposomale encapsulée de l'aracytine et de la

daunorubicine (CPX-351), des inhibiteurs de protéine kinase (inhibiteurs de *FLT3* et de *KIT*), des thérapies pro-apoptotiques (inhibiteurs de *Bcl-2*), des modulateurs épigénétiques (inhibiteurs d'HDAC, inhibiteurs d'*IDH1* et *IDH2*), des thérapies ciblant des protéines oncogéniques (*NPM1*, *EVI-1*) ou des anticorps dirigés contre les inhibiteurs de la réponse immunitaires (*PD-1*, *CTLA-4*).

D'autre part, les dysfonctionnements du greffon restent encore une complication contribuant à la mortalité et morbidité après allo-CSH. Ils englobent les rejets primaires et secondaires, ainsi que le dysfonctionnement du greffon en tant que tel ou *poor graft function*. Ces différentes situations ont été définies lors d'un précédent atelier de la Société francophone de greffe de moelle et thérapie cellulaire (SFGM-TC) [15]. Pour résumer, le rejet primaire est défini comme l'absence de prise initiale du greffon, sans aucun signe de rechute, survenant après une période de 30 à 42 jours suivant la réalisation de la greffe de cellules souches. Le rejet secondaire est une perte significative du chimérisme après une prise de greffe initiale. L'incidence du rejet primaire et secondaire est de l'ordre de 5 %. Le dysfonctionnement du greffon ou *poor graft function* est défini comme la présence d'une ou plusieurs cytopénies significatives avec persistance d'un chimérisme majoritairement donneur. Son incidence varie de 5 % à 22 %, avec une tendance à être plus fréquent après allogreffe haplo-identique.

La prise en charge de ces différentes situations (rechute, dysfonctionnements du greffon) peut amener à poser une indication de seconde greffe de cellules souches hématopoïétiques. Plusieurs études ont montré la faisabilité d'une seconde allo-CSH chez l'enfant comme chez l'adulte, permettant d'obtenir des rémissions prolongées avec une toxicité cumulée acceptable [16-19].

Méthodologie

Depuis 2010, la SFGM-TC a mis en place des ateliers pour harmoniser les pratiques dans la greffe de cellules souches hématopoïétiques [20]. Dans le cadre des huitièmes ateliers annuels qui ont eu lieu en septembre 2017 à Lille, le groupe de travail a revu la littérature, afin d'élaborer des lignes directrices pour harmonisation et standardiser les indications, la faisabilité et le choix du donneur et du conditionnement de la seconde allo-CSH. Les questions posées étaient :

- Quelle indication ?
- Quels sont les critères de faisabilité ?
- Quel donneur ?
- Quel conditionnement ?

L'atelier s'est basé sur une revue de la bibliographie récente (2010-2016) (indexation PubMed), une enquête auprès des différents centres SFGM-TC (questionnaire) et enfin sur l'expérience des membres participants des centres SFGM-TC.

Résultats de l'enquête réalisée auprès des centres de la SFGM-TC

Comme la littérature sur laquelle nous nous sommes basés rassemble essentiellement des petites études avec des pratiques très hétérogènes, il nous a semblé important de réaliser un sondage auprès de l'ensemble des centres de la SFGM-TC. Un questionnaire a été envoyé, avec une réponse souhaitée si le centre réalisait au moins une seconde allo-CSH par an. Nous avons obtenu un total de 22 réponses dont 4 provenaient d'un centre pédiatrique. La principale indication de la seconde allo-CSH restait les leucémies myéloïdes aiguës (LAM) et les syndromes myélodysplasiques (SMD) (18 réponses) suivie par le rejet et le dysfonctionnement du greffon (3 réponses chacun). La majorité des centres ne proposait pas de limite d'âge à la réalisation d'une seconde allo-CSH (14 réponses) : les centres restants retenaient des limites d'âge variables, allant de 50 ans à 75 ans, en passant par 60, 65 et 70 ans. En demandant si le score de comorbidités selon *Sorror et al.* [21] ou HCT-CI était utilisé pour limiter l'accès à une seconde greffe, la plupart des centres ont répondu à nouveau négativement (10 réponses). Les autres ont mis une limite à un score de 2 (4 réponses) ou de 3 (5 réponses). Sur la question du changement du donneur, 18 centres sur 22 déclaraient privilégier un changement de donneur lors de la seconde allo-CSH, soit dans toutes les situations (5 réponses), soit dans les cas de rejets de greffe (8 réponses) ou pour le traitement spécifique des LAM et des SMD (7 réponses). En ce qui concerne le type de conditionnement, mis à part les centres pédiatriques qui offraient des conditionnements myéloablatifs, tous les centres adultes utilisaient un conditionnement réduit. Le conditionnement le plus utilisé était fludarabine-busulfan (2 jours) ou FB2 (11 réponses), suivi de thiotepa, busulfan (2 jours) et fludarabine (TB2F) (5 réponses) et fludarabine, cyclophosphamide et *total body irradiation* ou TBI 2 Gy (FCT) (3 réponses). Nous sommes conscients que ce seul sondage ne permet pas d'établir des recommandations : beaucoup de centres répondants rapportaient que chaque situation était singulière et qu'il était donc difficile d'établir un consensus. Néanmoins, les réponses à ce questionnaire soulignent la grande hétérogénéité des pratiques au sein de la SFGM-TC que nous allons tenter d'harmoniser au travers de ce travail.

Rechute hémopathies malignes

Le pronostic des LAM en rechute ou réfractaires après allo-CSH reste sombre, avec des taux de rémission complète (RC) après traitement de rattrapage entre 10 % et 48 %, et une survie très courte, environ 10 % à 2 ans [11,22-25]. À ce jour, aucune étude n'a encore comparé les résultats des DLI par rapport à ceux d'une seconde allo-CSH, ces 2 approches étant souvent groupées sous le terme de thérapie cellulaire post-greffe. Une seule étude a comparé la seconde allo-CSH aux traitements conventionnels de rattrapage pour les LAM en rechute/réfractaires après la

TABLEAU I

Seconde allo-CSH : revue des études rétrospectives publiées

Revue de littérature, toutes les études sont rétrospectives								
Référence	Type de l'hémopathie	n	Conditionnement de allo2	Facteurs prédictifs favorables après allo2 (analyse multivariée)	OS2	LFS2	NRM2	GVHD après allo2
<i>Vrhovac R et al., BMT (2016) [28]</i>	Toutes maladies	234	RIC/NMA	Délai allo1-rechute	OS à 2 ans :	LFS à 2 ans :	NRM à 2 ans :	aGVHD II-IV = 31,8 %
	LAM	210		> 225 j (8 mois)	20,5 %	14,6 %	22,4 %	cGVHD = 30,4 %
	LAL	24		RC à Allo2 cGVHD après allo2 Donneur géno10/10 pour allo2 Âge ≥ 53 ans	(14,9-26,1 %)	(8,8-18,5 %)	(17-28,4 %)	cGVHD extensive = 28/58
<i>Orti G et al., BBMT (2016) registre espagnol [29]</i>	Toutes maladies	116		Délai allo1- allo2 > 430 j	OS à 5 ans :	DFS à 5 ans :	NRM à 5 ans :	aGVHD II-IV = 39,3 %
	LAM	88		(14 mois)	32 % ± 4,7 %	30 % ± 4,5 %	32 %	cGVHD limitée = 14,7 %
	SMD/NMP	38		Statut de la maladie à allo2RC ? Délai allo1-rechute Même donneur géno Pour allo2 Aucun effet du changement du donneur			(23,4-40,9 %)	cGVHD extensive = 17,2 %
<i>Christopeit M et al., JCO (2013) registre allemand [30]</i>	Toutes maladies	179		Délai allo1-rechute > 6 mois	OS à 2 ans :	2 ans LFS :	NRM à 4 ans :	aGVHD II-IV = 53 %
	LAM	132		RC à allo2	25 % ± 4 %	21 % ± 3 %	35 %	cGVHD limitée = 23 %
	LAL	46		Donneur géno10/10 pour allo2			(25-45 %)	cGVHD extensive = 29 %
	Unclass.	1		Aucun effet du changement du donneur				
<i>Andreola G et al., BMT (2015) registre EBMT [16]</i>	Toutes maladies	286	MAC	Délai allo1-rechute > 10 mois	OS à 2 ans :	LFS à 2 ans :	NRM à 2 ans :	aGVHD II-IV = 34 %
	LAM	166		RC à allo2	21 % ± 2 %	15 % ± 2 %	32 % ± 3 %	
	LAL	120		Allo2 avec TBI CSP	OS à 10 ans : 10 % ± 2 %	LFS à 10 ans 10 % ± 2 %	NRM à 10 ans : 35 % ± 3 %	
<i>Ruutu T et al., BMT (2015) registre EBMT [31]</i>	Toutes maladies	2632		Âge < 35 ans	OS à 1 an :	LFS à 5 ans :		
	LAM	948		Délai allo1-rechute > 4 mois	40 %	15 %		
	LAL	590		Délai allo1-allo2	(38-42 %)	(14-17 %)		
	SMD/LMMC	406		> 1 an	OS à 5 ans :			
	LMC	303		RC à allo2	20 %			
	Lymphome	123		aGVHD II-IV et cGVHD post allo1	(18-22 %)			
	MM	80		Donneur géno10/10 pour allo2				
	Autres	182		EBMT score ≤ 1				

TABLEAU I (Suite).

Revue de littérature, toutes les études sont rétrospectives								
Référence	Type de l'hémopathie	n	Conditionnement de allo2	Facteurs prédictifs favorables après allo2 (analyse multivariée)	OS2	LFS2	NRM2	GVHD après allo2
<i>Shaw BE. et al., BMT (2008) registre Britannique [32]</i>	Toutes maladies	71	RIC/NMA	Délai allo1-rechute > 11 mois	OS à 1 an : 42 %	LFS à 1 an : LFS à 2 ans : 22 %	NRM à 1 an : 23 %	aGVHD II-IV = 26 % cGVHD limitée = 27 % cGVHD extensive = 14,6 %
	LAM	26		Chimérisme donneur complet	33 %			
	LAL	14		Aucun effet du changement du donneur	OS à 2 ans : 27 %			
	SMD	10			18 % LAM			
	Syndr.	9			22 % LAL			
	lympho-prolifératifs				17 % SMD			
	LMC	7			0 % LMC			
	NMP	3			89 % Syndr.			
	MM	2			lympho-prolifératifs			
<i>Rezvani K. et al., BBMT (2012) [27]</i>	Toutes maladies	124		Délai allo1-allo2 > 20 mois Faible score EBMT	OS à 5 ans : 25,4 % (18-34 %)		OS à 1 an : 45 % (37-55 %)	
	Auto1	64						
	Allo1	60						
	LMC	57						
	LAL	5						
	LAM/SMD	20						
	MM	22						
	LNH	17						
	Autres	3						
<i>Duncan CN. et al., BBMT (2015) [33]</i>	Adultes	179		RC à allo2	OS à 2 ans : 75 % (69-81 %)		NRM à 2 ans : 15 % (10-21 %)	aGVHD II-IV = 46 % cGVHD = 75 %
	LAM	111			OS à 10 ans : 39 % (31-40 %)		NRM à 10 ans : 34 % (26-42 %)	
	LAL	54			OS à 2 ans : 83 % (77-89 %)		NRM à 2 ans : 4 % (2-8 %)	aGVHD II-IV = 47 %
	SMD	14			OS à 10 ans : 55 % (44-65 %)		NRM à 10 ans : 10 % (5-17 %)	cGVHD = 43 %
	LMMJ	0						
	Enfants	146						
	LAM	66						
	LAL	64						
	SMD	12						
	LMMJ	4						

NMP : néoplasmes myéloprolifératifs ; MM : myélome multiple ; LMC : leucémie myéloïde chronique ; LMMC : leucémie myélomonocytaire chronique ; LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile ; LNH : lymphome non hodgkinien ; OS : overall survival ; LFS : life free survival ; NRM : non relapse mortality ; aGVHD : acute graft versus host disease ; cGVHD : chronic graft versus host disease.

première allo-CSH, montrant un gain significatif de survie en faveur d'une seconde allo-CSH [26]. Plusieurs équipes ont mis en évidence des facteurs prédictifs de réponse à une seconde allo-CSH, associés à une incidence de rechute limitée et à une meilleure survie globale (tableau 1), certaines équipes établissant même des scores pronostiques [16,27-33]. Toutes les études réalisées jusqu'à ce jour sont malheureusement rétrospectives, induisant inévitablement un biais de sélection, étant donné que seuls les patients ayant bénéficié d'une seconde allo-CSH sont inclus dans ces cohortes. Les effectifs de patients sont faibles et les populations étudiées sont également très hétérogènes en termes de diagnostics hématologiques, de conditionnements, de type de greffons et de type de donneurs. La majorité des données recueillies concernent des hémopathies myéloïdes (LAM et SMD), et quelques études concernent les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) [34,35].

Les études concernant la prise en charge des rechutes post-allogreffe des LAL et des lymphomes mettent principalement en évidence l'agressivité et le pronostic très péjoratif de ces hémopathies. Les résultats récents soulignent l'apport des thérapies innovantes suivies éventuellement de DLI en traitement de rattrapage, et une seconde allo-CSH reste anecdotique dans cette indication [36-42].

Dans une étude rétrospective [43], Klyuchnikov et al. ont analysé les résultats d'une seconde allo-CSH chez 30 patients atteints de myélofibrose en récurrence ($n = 27$) ou rejet de greffe ($n = 3$) après une première allo-CSH. Vingt-six patients ont reçu un nombre médian de 3 DLI (1 à 5) et 10 d'entre eux (39 %) ont obtenu une RC après DLI. Le taux de GVHD aiguë (grade II-IV) et de GVHD chronique était de 12 % et 36 %, respectivement. Treize patients qui n'ont pas répondu aux DLI, et 4 autres patients qui n'ont pas reçu de DLI (à cause d'un rejet de greffe ou d'une transformation blastique) ont bénéficié d'une seconde allo-CSH à partir d'un donneur alternatif ($n = 15$) ou du même donneur ($n = 2$). Les incidences de GVHD aiguë (grade II-IV) et chronique ont été de 47 % et 46 %, respectivement. Finalement, la réponse à la seconde allo-CSH a été évaluée chez seulement 15 patients (un patient décédé par rejet primaire et le 2^e patient n'était pas évaluable pour la réponse), 12/15 patients (80 %) ont obtenu une bonne réponse (RC : $n = 9$, réponse partielle : $n = 3$). La survie globale et la survie sans progression à 2 ans dans l'ensemble de la cohorte (30 patients) étaient de 70 % et 67 %, respectivement.

Faisabilité

Trois études rétrospectives récentes de l'EBMT et une étude du CIBMTR (Center for International Blood and Marrow Transplant Research) ont évalué les facteurs pronostiques prédictifs pour la mortalité non liée à la rechute (NRM) et pour la survie à long terme après seconde allo-CSH, chez les patients atteints d'hémopathies malignes en rechute après la première allogreffe de CSH :

- la 1^{re} étude menée par Ruutu et al. [31] a inclus 2632 patients ayant reçu une seconde allo-CSH pour rechute d'hémopathies

malignes. Les facteurs de risque prédictifs pour la NRM étaient : une durée de la rémission après la première allo-CSH de moins de 4 mois, la survenue de GVHD aiguë ou chronique après la première allo-CSH, une forte masse tumorale avant la seconde allo-CSH, un score EBMT élevé à la première allo-CSH, un donneur autre que géno-identique et un conditionnement myéloablatif lors de la seconde allo-CSH. De plus, les patients âgés de plus de 35 ans avaient une NRM plus élevée. Les facteurs prédictifs de mauvais pronostic pour la survie globale étaient : un âge supérieur à 35 ans, une durée de rémission après la première allo-CSH de moins de 4 mois, un intervalle court entre la première et la seconde allo-CSH (≤ 12 mois), la présence de GVHD aiguë de grade II-IV et de GVHD chronique après la première allo-CSH, une forte masse tumorale au moment de la seconde allo-CSH, un score EBMT supérieur à 1 à la première allo-CSH, un score EBMT supérieur à 3 à la seconde allo-CSH, un donneur autre que géno-identique ainsi l'année de la réalisation de la seconde greffe (meilleurs résultats pour les greffes réalisées plus récemment) ;

- une 2^e étude menée par Andreola et al. [16] a établi un score pronostic favorable prédictif pour la survie à long terme chez 286 patients atteints d'une leucémie aiguë (LA), ayant bénéficié d'une seconde allo-CSH avec un conditionnement myéloablatif entre 1985 et 2000. Avec un suivi médian de 11,3 ans, la survie globale et la survie sans maladie étaient de 10 ± 2 % et de 7 ± 2 %, respectivement. L'incidence cumulative de la rechute et la NRM à 10 ans étaient de 58 ± 3 % et 35 ± 3 %, respectivement. Les facteurs pronostiques favorables pour la survie globale et la survie sans maladie étaient : une RC à la seconde allo-CSH, un intervalle entre la 1^{re} allogreffe et la survenue de la rechute de plus de 10 mois, et un conditionnement incluant une irradiation corporelle totale (TBI) lors de la seconde allo-CSH. Les patients avec les trois facteurs favorables avaient une survie globale et la survie sans maladie à 36 mois ± 10 % et 25 mois ± 9 %, respectivement ;
- la 3^e étude menée par Vrhovac et al. [28] a évalué les résultats d'une seconde allo-CSH après un conditionnement à intensité réduite (RIC2) entre 2000 à 2012. Au total, cette étude incluait 234 patients atteints de LA en rechute après une première allo-CSH à intensité réduite (RIC1). Au moment du RIC2, 167 patients (71,4 %) avaient une maladie progressive, 49 (20,9 %) étaient en seconde rémission et 18 (7,7 %) en rémission ultérieure. À 2 ans, la NRM, la survie globale et la survie sans maladie étaient de 22,4 %, 14,6 % et 20,5 %, respectivement. Chez les patients avec une LAM, LA biphenotypique ou indifférenciée (90 % des patients), une durée de la RC après RIC1 de plus de 225 jours, une RC à la seconde allo-CSH, un bon indice de performance (indice de Karnofsky > 80 %) au moment du RIC2 et un conditionnement non myéloablatif étaient tous associés à un meilleur résultat.

Seconde allogreffe : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

Enfin, l'étude du CIBMTR confirme l'impact pronostic positif du statut de RC à la seconde allo-CSH sur la mortalité globale [33]. Les résultats de ces études sont résumés dans le [tableau 1](#).

En conclusion, la seconde allo-CSH est une option thérapeutique valable uniquement chez des patients en excellent état général, avec un faible score de comorbidités, ayant eu une longue rémission après la première greffe et se présentant avec une faible masse tumorale voire une RC au moment de seconde allo-CSH.

Recommandations de l'atelier

Identifier les facteurs prédictifs de meilleur pronostic pour la seconde allo-CSH :

- durée de la rémission prolongée après la première allo-CSH (en général > 6 mois) ;
- l'âge reste un facteur à considérer ;
- indice de performance (indices de Karnofsky/Lansky > 80 % avant la seconde allo-CSH) ;
- faible score de comorbidités à la seconde allo-CSH (Score EBMT ≤ 3 , HCT-CI) ;
- faible masse tumorale à la seconde allo-CSH (RC si possible).

Quel donneur ?

L'hypothèse qu'un éventuel changement du donneur lors de la seconde allo-CSH puisse être bénéfique en introduisant un nouvel effet « greffon contre leucémie » (*graft-versus-leukemia* [GvL]) n'est confirmée par aucune des études rétrospectives publiées.

Plus spécifiquement, dans une étude du CIBMTR concernant 279 patients, un changement de donneur n'avait aucun impact sur les résultats de la seconde allo-CSH réalisée pour récurrence de LA ou de leucémie chronique après une première allo-CSH à partir d'un donneur HLA identique. À noter qu'en cas de changement de donneur, il y avait plus de GVHD chronique [44].

Dans une autre étude comprenant 240 patients avec LA, garder ou non le même donneur familial HLA-identique (121 vs 30/240) n'avait pas montré d'impact sur la survie globale et la survie sans événement à 10 ans [16]. De même, *Duncan et al.* n'avaient pas non plus montré d'association entre un changement du donneur et la survie globale dans une étude incluant 1285 patients après seconde allo-CSH pour LAM/SMD [33]. Plus récemment, *Vrhovac et al.* étaient arrivés à la même conclusion en analysant les résultats de 234 patients après une seconde allo-CSH avec conditionnement à intensité réduite pour récurrence de LA [28]. Dans une autre étude qui incluait des patients greffés

pour une aplasie médullaire et en rejet de greffe, garder le même donneur familial ou choisir un donneur non apparenté HLA-identique n'influait pas les résultats de la deuxième allo-CSH [19]. Une étude récente de l'EBMT analysant les résultats de 2 632 secondes allo-CSH n'avait pas montré de différence en termes de survie globale et de survie sans rechute entre une seconde allo-CSH réalisée à partir du même donneur ($n = 1\,884$) ou à partir d'un donneur différent ($n = 712$) [31].

Certains auteurs soulignent qu'un diagnostic de GVHD aiguë ou chronique après la première allo-CSH devrait inciter à un changement de donneur pour la seconde allo-CSH. Néanmoins, l'analyse des patients ayant présenté une GVHD avant la seconde allo-CSH ne montre pas de différence en termes de survie globale, risque de rechute ou risque de mortalité selon qu'on change ou non de donneur.

Le rôle du changement du donneur après une première greffe apparentée ($n = 75$) ou non apparentée ($n = 104$) a été évalué par un groupe allemand [30]. Dans cette étude, le changement du donneur n'aboutissait pas à une amélioration significative de la survie globale. Après une première greffe apparentée, la seconde allo-CSH était effectuée à partir du même donneur apparenté HLA identique dans 38 cas (51 %), à partir d'un autre donneur apparenté HLA identique dans 8 cas (11 %), et à partir d'un donneur non apparenté dans 29 cas (38 %). Le changement du donneur n'était pas associé à un meilleur résultat. Toutefois, en analyse univariée, le choix d'un deuxième donneur apparenté HLA identique était associé à une survie globale supérieure (survie globale à 2 ans estimée à 88 %), mais le nombre de patients était faible ($n = 8$). Il n'y avait aucun cas de NRM dans ce groupe de patients. Par contre, il n'y avait clairement pas de différence significative au niveau de la survie globale entre les secondes greffes à partir du même donneur apparenté HLA identique et celles à partir d'un nouveau donneur non apparenté (la survie à 2 ans : 34 % vs 28 %, $p = 0,891$). Dans ce contexte, les auteurs proposent donc de considérer un changement de donneur dans les situations rares où il existe un autre donneur familial HLA-identique. Dans la même étude, au sein de la cohorte de patients ayant bénéficié d'une première allogreffe à partir d'un donneur non apparenté, une seconde allogreffe était effectuée à partir du même donneur non apparenté dans 44 cas (42 %) et à partir d'un autre donneur non apparenté dans 60 cas (58 %). En analyse univariée, un changement du donneur apparaissait associé à une meilleure survie globale à 2 ans (11 % pour le même donneur vs 20 % pour un autre donneur ($p = 0,037$)). Ce bénéfice se limitait aux patients n'ayant présenté ni GVHD aiguë (> grade II) ($p = 0,011$) ni GVHD chronique ($p = 0,013$) après la première allo-CSH. Suite à ces résultats, les auteurs proposent alors un donneur non apparenté alternatif, si celui-ci peut être disponible rapidement. Le changement de donneur évite également de faire subir au premier donneur les éventuels effets secondaires physiques

et psychologiques d'un deuxième don. Quel que soit le type de donneur pour la première allo-CSH, il apparaît en analyse multivariée, une différence significative de survie globale en faveur du choix d'un donneur HLA-identique pour la seconde allo-CSH, par rapport à l'utilisation d'un donneur non apparenté ou familial non HLA-identique. En l'absence d'un donneur apparenté HLA identique, l'utilisation d'un donneur haplo-identique à la deuxième greffe peut donc être une bonne alternative vu sa disponibilité immédiate. Tischer et al. rapportent une série de 20 patients pour lesquels un donneur haplo-identique était utilisé pour la seconde allo-CSH. La survie globale et la survie sans rechute à 1 an étaient estimées à 45 % et 33 %, respectivement [45]. Ces résultats sont au moins comparables à ceux des secondes allo-CSH à partir du même donneur non apparenté HLA-identique et suggèrent donc que le choix d'un donneur haplo-identique pour une seconde allo-CSH est une option valable.

Recommandations de l'atelier

Pas de preuve formelle pour changer de donneur, mais le changement de donneur reste une option valide, en particulier en absence de GVHD après la première allo-CSH.

Un donneur géno-identique tend à donner de meilleurs résultats.

Quel conditionnement (MAC vs RIC/NMA) ?

Le choix du conditionnement de la seconde allo-CSH doit prendre en considération l'âge ainsi que l'état général du patient. La mortalité liée à la procédure (TRM) très élevée, entre 41 % et 45 % après conditionnement myéloablatif n'est plus acceptable de nos jours [46,47]. Cependant, Michallet et al. ont montré dans une série de 150 secondes allo-CSH après conditionnement myéloablatif que seuls les patients de moins de 16 ans avaient un taux de TRM significativement diminué [46]. De ce fait, le choix d'un conditionnement myéloablatif pour une seconde allo-CSH ne sous semble pas recommandé en dehors de la population pédiatrique. Après utilisation d'un conditionnement non myéloablatif (NMA) ou RIC lors de la seconde allo-CSH, une mortalité toxique nettement plus acceptable, de l'ordre de 22–26 %, est retrouvée [28,32,48]. En revanche, comme attendu, le taux de rechute après conditionnement NMA/RIC est très important [29,44]. C'est pourquoi, sans preuve formelle de leur efficacité, l'utilisation de traitements de maintenance après la seconde allo-CSH doit être envisagé afin de tendre à de meilleurs résultats [7]. L'analyse de la littérature ne permet pas de recommander l'utilisation d'un conditionnement spécifique en situation de seconde allo-CSH. Néanmoins, selon l'enquête réalisée auprès des centres d'allogreffe de la SFGM-TC, les

conditionnements les plus souvent utilisés dans ces situations sont FB2, TB2F et FCT.

Recommandations de l'atelier

MAC possible pour la population pédiatrique.

RIC/NMA pour la population adulte ($\pm$ traitement de maintenance immunologique et/ou pharmacologique après allo-CSH, ateliers SFGM-TC 2016) [7].

Choix du conditionnement selon les habitudes de chaque centre (la tendance est de favoriser un conditionnement immunoablatif).

Dysfonctionnement du greffon

Rejets primaires et secondaires

Faisabilité

De manière générale, une seconde allo-CSH réalisée dans le cadre d'un rejet donne de meilleurs résultats comparée à une situation de rechute [49–52]. Néanmoins, le rejet de greffe primaire, en l'absence de reprise autologue, est souvent une situation d'urgence dans laquelle le risque de mortalité est souvent élevé en l'absence d'intervention. Ces patients sont pour la plupart hospitalisés à risque d'infections engageant le pronostic vital. Il est tout d'abord conseillé d'arrêter toute médication toxique pouvant entraver la prise de la greffe, de traiter toute infection, et d'administrer des facteurs de croissance [52,53]. Si ces mesures sont insuffisantes et si l'état général du patient le permet, il faut envisager une seconde allo-CSH [18,53]. Le rejet secondaire est une situation souvent moins urgente, dont la prise en charge est identique, à savoir élimination des étiologies du rejet secondaire, comme les médicaments toxiques, les infections virales ou encore la GVHD. Si ces différentes complications sont éliminées et/ou traitées et que la situation de rejet persiste, une seconde allo-CSH peut également être envisagée si l'état clinique du patient le permet. La survie après ces secondes greffes est influencée par l'âge du patient, ses facteurs de comorbidités ou son indice de performance [18,54,55]. La survie est meilleure en présence d'un rejet secondaire ou si la pathologie initiale est non maligne [51,54,56].

Quel donneur ?

En ce qui concerne le donneur, il n'existe que très peu de preuve sur la nécessité de changer de donneur, essentiellement en raison du faible nombre de cas rapportés dans la littérature. Néanmoins, comme un facteur immunologique est souvent retenu dans la physiopathologie de ce rejet de greffe, un changement de donneur est à considérer [52,57]. Parfois, la

situation d'urgence ne permet pas d'envisager ce changement de donneur. Il est également recommandé d'optimiser la dose cellulaire du second greffon, soit en augmentant le taux de cellules CD34+ infusées, soit en ayant recours à une source cellulaire associée à une meilleure prise de greffe, comme les cellules souches périphériques [54,55,58].

Quel conditionnement (MAC vs RIC/NMA) ?

Ces situations de rejet de greffe, en l'absence de reprise autologue, sont caractérisées par une moelle hypoplasique, et il nous semble donc qu'il n'y a pas de place pour un conditionnement myéloablatif dans ce contexte. Il n'existe pas d'études nous permettant de recommander un type de conditionnement particulier adapté à la situation de rejet de greffe. Néanmoins, comme mentionné précédemment, le processus immunologique suggéré dans la genèse du rejet de greffe nous fait conseiller le recours à un conditionnement plus immunoablatif, la plupart du temps à base de fludarabine [55-57]. L'augmentation de l'immunosuppression pour cette seconde allo-CSH est particulièrement importante si on utilise le même donneur [57]. Enfin, la présence chez le receveur d'anticorps anti-HLA spécifiques du donneur est associée à un risque accru de rejet de greffe. La présence de ces anticorps doit être recherchée avant de réaliser la seconde greffe et en cas de positivité, une déplétion de ces anticorps doit être envisagée, bien qu'aucune recommandation sur la technique à utiliser pour la procédure de déplétion ne soit clairement établie à ce jour [59].

Dysfonctionnement du greffon ou *poor graft function*

Dans les situations de dysfonctionnement du greffon ou *poor graft function*, le chimérisme reste majoritairement donneur. Au-delà du bilan étiologique précédemment décrit [15], il convient tout d'abord d'essayer les facteurs de croissance (G-CSF, EPO et TPO) afin de relancer la fonction médullaire [52,60,61]. Si cette intervention s'avère insuffisante, une seconde allo-CSH peut être envisagée en tenant compte des paramètres habituels qui sont l'indice de performance du patient, ses facteurs de comorbidités et l'absence de rechute de la maladie initiale ou de GVHD [62]. Une seconde allo-CSH classique est cependant associée à un risque élevé de GVHD, et il est donc préférable d'avoir recours à un *boost* de cellules CD34+ du greffon [61,63]. Il ne faut pas changer de donneur dans cette situation et l'intérêt d'un conditionnement avant le *boost* n'est pas établi [61]. Il ne semble pas y avoir de corrélation entre le nombre de cellules CD34+ infusées et le taux de réponse suggérant que même de petites doses peuvent suffire à rétablir une fonction médullaire [61,64-66]. Le taux de récupération hématologique est de l'ordre de 80 %, et observé de 25 à 100 jours après l'injection [61,64,66,67]. Il n'est pas nécessaire d'administrer un traitement préventif de la maladie du greffon pour autant que la sélection CD34+ ait été efficace.

Recommandations de l'atelier

Faisabilité : identifier les facteurs prédictifs de meilleur pronostic pour la seconde allo-CSH :

- l'âge reste un facteur à considérer ;
- un bon indice de performance (indice de Karnofsky/Lansky > 80 % avant la seconde greffe) ;
- un faible score de comorbidités lors de la seconde allo-CSH (Score EBMT ≤ 3) ;

Quel donneur ?

- pas de preuve formelle pour changer de donneur en cas de rejet, mais vu le processus immunologique sous-jacent, un changement de donneur peut être envisagé ;
- en cas de dysfonctionnement du greffon et utilisation d'un *boost* de cellules CD34+, le même donneur est à nouveau sollicité.

Quel conditionnement ?

- pas de place pour un conditionnement myéloablatif ;
- le choix du conditionnement reste guidé par les habitudes de chaque centre, mais il est conseillé de favoriser un conditionnement plus immunoablatif ;
- pas de conditionnement pour le *boost* CD34.

Seconde allogreffe dans la population pédiatrique

La population pédiatrique se distingue de la population adulte par les pratiques de greffe et les pathologies ciblées. Dans le contexte des hémopathies bénignes de l'enfant, la seconde allo-CSH reste souvent la seule option curative pour les patients en échec de leur première allo-CSH. Pour les hémopathies malignes, comme chez les adultes, la rechute est la première cause d'échec après une première procédure d'allo-CSH. Différentes thérapeutiques de rattrapage peuvent être envisagées. S'il est décidé de réaliser une seconde allo-CSH en situation de rechute d'une hémopathie maligne, il apparaît que la tendance actuelle des centres pédiatriques français est de proposer un conditionnement myéloablatif pour autant qu'un « intervalle libre » d'au moins 12 mois entre la première allo-CSH et la seconde soit respecté, tant pour diminuer la toxicité que pour majorer l'efficacité de cette procédure. En effet, plusieurs études internationales ont rapporté qu'un intervalle de plus de 12 mois entre les 2 procédures de greffe avait un impact positif sur la survie sans rechute (environ 32 % à 5 ans) dans une population pédiatrique [68,69]. Un intervalle plus long, de 24 mois chez des enfants avec une LAM, a également été décrit comme ayant une valeur pronostique favorable [70].

Les alternatives à la seconde allo-CSH sont les DLI dont les résultats en termes de survie globale semblent inférieurs à ceux d'une seconde greffe, mais supérieurs à ceux de la

chimiothérapie seule ou de la prise en charge palliative [71,72]. Ces alternatives peuvent être envisagées lorsque l'intervalle libre comme décrit plus haut est trop court.

Dans les situations d'hémopathies non malignes, le conditionnement proposé sera, comme chez l'adulte, atténué mais l'intervalle libre recommandé peut être réduit de 2 à 6 mois selon les études [73]. Les conditionnements utilisés sont le plus souvent à base de fludarabine, mais à nouveau, la grande diversité des pratiques ne permet pas de proposer des recommandations sur un conditionnement spécifique.

Enfin, concernant le choix du greffon, les pratiques sont variées et certaines équipes décrivent leur expérience avec changement de donneur dont parfois une seconde allo-CSH haplo-identique. Les données très limitées de la littérature ne permettent pas d'établir des recommandations pour cette question.

Questions résiduelles

Place de la greffe haplo-identique dans la seconde allo-CSH ?
Rôle de la TBI dans le conditionnement de la seconde allo-CSH ?
Promouvoir un protocole commun (LAM/MDS en rechute post allo) de la seconde allo-CSH ?

Remerciements : la SFGM-TC remercie les partenaires industriels pour leurs soutiens financiers qui ont permis la réussite de cette huitième édition des ateliers d'harmonisation des pratiques : ASTELLAS, BIOTEST, CELGENE, GILEAD, JAZZ PHARMACEUTICALS, KEOCYT, MACOPHARMA, MALLINCKRODT, THERAKOS, MSD FRANCE, NEOVII, NOVARTIS, OCTAPHARMA, PFIZER, SANOFI.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] van den Brink MRM, David L, Porter SG, X. Lu S, Jenq RR, Hanash A, et al. Relapse after allogeneic hematopoietic cell therapy. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(1) [S138-45].
- [2] Wingard JR, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Sobocinski KA, Jacobsohn D, et al. Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol* 2011;29(16):2230-9.
- [3] Savani BN, Mielke S, Reddy N, Goodman S, Jagasia M, Rezvani K. Management of relapse after allo-SCT for AML and the role of second transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2009;44(12):769-77.
- [4] Barrett AJ, Battistella M. Relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Expert Rev Hematol* 2010;3(4):429-41.
- [5] Yafour N, Beckerich F, Bulabois CE, Chevallier P, Daguindau E, Dumesnil C, et al. How to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome. *Curr Res Transl Med* 2017;65(2):65-9.
- [6] Stamouli M, Gkirkas K, Tsirigotis P. Strategies for improving the efficacy of donor lymphocyte infusion following stem cell transplantation. *Immunotherapy* 2016;8(1):57-68.
- [7] Yafour N, Beckerich F, Bulabois CE, Chevallier P, Daguindau E, Dumesnil C, et al. [Preventative and therapeutic relapse strategies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: guidelines from the francophone Society of bone marrow transplantation and cellular therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2017;104(12S):S84-98.
- [8] Metzelder SK, Schroeder T, Finck A, Scholl S, Fey M, Götz K, et al. High activity of sorafenib in FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia synergizes with allo-immune effects to induce sustained responses. *Leukemia* 2012;26(11):2353-9.
- [9] De Freitas T, Marktel S, Piemontese S, Carrabba MG, Tresoldi C, Messina C, et al. High rate of hematological responses to sorafenib in FLT3-ITD acute myeloid leukemia relapsed after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2016;96(6):629-36.
- [10] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Bornhäuser M, Finke J, Fassas A, et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT acute leukemia working party. *J Clin Oncol* 2007;25(31):4938-45.
- [11] Sauer T, Silling G, Groth C, Rosenow F, Krug U, Görlich D, et al. Treatment strategies in patients with AML or high-risk myelodysplastic syndrome relapsed after Allo-SCT. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(4):485-92.
- [12] Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(7):1059-64.
- [13] Spyridonidis A, Labopin M, Schmid C, Volin L, Yakoub-Agha I, Stadler M, et al. Outcomes and prognostic factors of adults with acute lymphoblastic leukemia who relapse after allogeneic hematopoietic cell transplantation. An analysis on behalf of the acute leukemia working party of EBMT. *Leukemia* 2012;26(6):1211-7.
- [14] Craddock C, Labopin M, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2016;101(7):879-83.
- [15] Cornillon J, Sicre de Fontbrune F, Chantepie S, Coiteux V, Gauthier J, Masouridi-Levrat S, et al. [Management of graft failure and erythroblastopenia in patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer* 2016;103(11S):S248-54.
- [16] Andreola G, Labopin M, Beelen D, Chevallier P, Tabrizi R, Bosi A, et al. Long-term outcome and prognostic factors of second allogeneic hematopoietic stem cell transplant for acute leukemia in patients with a median follow-up of 10 years. *Bone Marrow Transplant* 2015;50(12):1508-12.
- [17] Barrett AJ, Locatelli F, Treleaven JG, Gratwohl A, Sydylo R, Zwaan FE. Second transplants for leukaemic relapse after bone marrow transplantation: high early mortality but favourable effect of chronic GVHD on continued remission. A report by the EBMT Leukemia Working party. *Br J Haematol* 1991;79(4):567-74.
- [18] Schriber J, Agovi MA, Ho V, Ballen KK, Bacigalupo A, Lazarus HM, et al. Second unrelated donor hematopoietic cell transplantation for primary graft failure. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16(8):1099-106.
- [19] Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, Pillon M, Carlson K, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the Severe Aplastic

Seconde allogreffe : recommandations de la Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire (SFGM-TC)

- Anaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2015;171(4):606-14.
- [20] Tipton R, Yakoub-Agha I. How we harmonize HSCT clinical practices among the SFGM-TC centers. Bull Cancer 2016;103(115) [S193-7].
- [21] Sorror ML, Maris MB, Storb R, Baron F, Sandmaier BM, Maloney DG, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. Blood 2005;106(8):2912-9.
- [22] Schmid C, Labopin M, Nagler A, Niederwieser D, Castagna L, Tabrizi R, et al. Treatment, risk factors, and outcome of adults with relapsed AML after reduced intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. Blood 2012;119(6):1599-606.
- [23] Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR, Wang HL, Devine SM, de Lima M, et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(3):454-9.
- [24] Craddock CLM, Robin M, Finke J, Chevallier P, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, et al. Clinical activity of azacitidine in patients who relapse after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. Haematologica 2016;101(7):879-83.
- [25] Schroeder T, Platzbecker CA, Bug U, Uharek G, Luft L, Giagounidis T, et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. Leukemia 2013;27(6):1229-35.
- [26] Couturier MA. second allograft for relapsed or refractory acute myeloid leukemia after first allogeneic stem cell transplantation. A Study on behalf of the SFGM-TC. Oral presentation. EBMT congress Marseille; 2017.
- [27] Rezvani K, Kanfer EJ, Marin D, Gabriel I, Rahemtulla A, Taylor A, et al. EBMT risk score predicts outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients who have failed a previous transplantation procedure. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(2):235-40.
- [28] Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F, Finke J, Holler E, Tischer J, et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. Bone Marrow Transplant 2016;51(2):186-93.
- [29] Orti G, Sanz J, Bermudez A, Caballero D, Martinez C, Sierra J, et al. Outcome of second allogeneic hematopoietic cell transplantation after relapse of myeloid malignancies following allogeneic hematopoietic cell transplantation: a retrospective cohort on behalf of the Grupo Espanol de Trasplante Hematopoyetico. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(3):584-8.
- [30] Christopeit M, Kuss O, Finke J, Bacher U, Beelen DW, et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. J Clin Oncol 2013;31(26):3259-71.
- [31] Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A, Brand R, Mohty M, Dreger P, et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. Bone Marrow Transplant 2015;50(2):1542-50.
- [32] Shaw BE, Mufti GJ, Mackinnon S, Cavenagh JD, Pearce RM, Towilson KE, et al. Outcome of second allogeneic transplants using reduced-intensity conditioning following relapse of haematological malignancy after an initial allogeneic transplant. Bone Marrow Transplant 2008;42(12):783-9.
- [33] Duncan CN, Majhail NS, Brazauskas R, Wang Z, Cahn JY, Frangoul HA, et al. Long-term survival and late effects among one-year survivors of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed acute leukemia and myelodysplastic syndromes. Biol Blood Marrow Transplant 2015;21(1):151-8.
- [34] El Fakih R, Kharfan-Dabaja MA, Aljurf M. Refining the Role of Hematopoietic Cell Transplantation for Acute Lymphoblastic Leukemia as Novel Therapies Emerge. Biol Blood Marrow Transplant 2016;22(12):2126-33.
- [35] Poon LM, Hamdi A, Saliba R, Rondon G, Ledesma C, Kendrick M, et al. Outcomes of Adults with Acute Lymphoblastic Leukemia Relapsing after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2013;19(7):1059-64.
- [36] Introna M, Lussana F, Algarotti A, Gotti E, Valgardsdottir R, Micò C, et al. Phase II Study of Sequential Infusion of Donor Lymphocyte Infusion and Cytokine-Induced Killer Cells for Patients Relapsed after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;S1083-8791(17):30574-78.
- [37] Gökbuğut N, Kneba M, Raff T, Trautmann H, Bartram CR, Arnold R, et al. Adult patients with acute lymphoblastic leukemia and molecular failure display a poor prognosis and are candidates for stem cell transplantation and targeted therapies. Blood 2012;120(9):1868-76.
- [38] Lepretre S, Graux C, Touzart A, Macintyre ENB. Adult T-type lymphoblastic lymphoma: Treatment advances and prognostic indicators. Exp Hematol 2017;51:7-16.
- [39] Gu B, Wu X, Chen G, Ma X, Jin Z, Tang X, et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation compared to matched unrelated transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res 2017;59:41-6.
- [40] Bloor AJ, Thomson K, Chowdhry N, Verfuert S, Ings SJ, Chakraverty R, et al. High response rate to donor lymphocyte infusion after allogeneic stem cell transplantation for indolent non-hodgkin lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14(1):50-8.
- [41] Wudhikarn K, Brunstein CG, Bachanova V, Burns LJ, Cao Q, DJ W, et al. Relapse of lymphoma after allogeneic hematopoietic cell transplantation: management strategies and outcome. Biol Blood Marrow Transplant 2011;17(10):1497-504.
- [42] Herbaux C, Gauthier J, Brice P, Druze E, Ysebaert L, Doyen H, et al. Efficacy and tolerability of nivolumab after allogeneic transplantation for relapsed Hodgkin lymphoma. Blood 2017;129(18):2471-8.
- [43] Klyuchnikov E, Holler E, Bornhäuser M, Kobbe G, Nagler A, Shimoni A, et al. Donor lymphocyte infusions and second transplantation as salvage treatment for relapsed myelofibrosis after reduced-intensity allografting. Br J Haematol 2012;159(2):172-81.
- [44] Eapen M, Giral SA, Horowitz MM, Klein JP, Wagner JE, Zhang MJ, et al. Second transplant for acute and chronic leukemia relapsing after first HLA-identical sibling transplant. Bone Marrow Transplant 2004;34(8):721-7.
- [45] Tischer J, Engel N, Fritsch S, Prevalsek D, Hubmann M, Schulz C, et al. Second hematopoietic SCT using HLA-haploidentical donors in patients with relapse of acute leukaemia after a first allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2014;49(7):895-901.
- [46] Michallet M, Tanguy ML, Socié G, Thiébaud A, Belhabri A, Milpied N, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in relapsed acute and chronic leukaemias for patients who underwent a first allogeneic bone marrow transplantation: a survey of the Société Française de Greffe de Moelle (SFGM). Br J Haematol 2000;108(2):400-7.
- [47] Radich JP, Sanders JE, Buckner CD, Martin PJ, Petersen FB, Bensinger W, et al. Second allogeneic marrow transplantation for patients with recurrent leukemia after initial transplant with total-body irradiation-containing regimens. J Clin Oncol 1993;11(2):304-13.
- [48] Bay JO, Cabrespine A, Faucher C, Tabrizi R, Bordignon P, Berceanu A, et al. Double reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study from the SFGM-TC. Biol Blood Marrow Transplant 2012;18(2):250-6.
- [49] Hill BT, Bolwell BJ, Rybicki L, Dean R, Kalaycio M, Pohlman B, et al. Nonmyeloablative second transplants are associated with lower nonrelapse mortality and superior survival than myeloablative second transplants.

- Biol Blood Marrow Transplant 2010;16(12):1738-46.
- [50] Kedmi M, Resnick IB, Dray L, Aker M, Samuel S, Gesundheit B, et al. A retrospective review of the outcome after second or subsequent allogeneic transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15(4):483-9.
- [51] Platzbecker U, Binder M, Schmid C, Rutt C, Ehninger G, Bornhauser M. Second donation of hematopoietic stem cells from unrelated donors for patients with relapse or graft failure after allogeneic transplantation. Haematologica 2008;93(8):1276-8.
- [52] Wolff SN. Second hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of graft failure, graft rejection or relapse after allogeneic transplantation. Bone Marrow Transplant 2002;29(7):545-52.
- [53] Rondon G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure post-allogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2008;14(8):859-66.
- [54] Cesaro S, Peffault de Latour R, Tridello G, Pilon M, Carlson K, Fagioli F, et al. Second allogeneic stem cell transplant for aplastic anaemia: a retrospective study by the Severe Aplastic Anaemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. Br J Haematol 2015;171(4):606-14.
- [55] Chewning JH, Castro-Malaspin A, Jakubowski A, Kernan NA, Papadopoulos EB, Small TN, et al. Fludarabine-based conditioning secures engraftment of second hematopoietic stem cell allografts (HSCT) in the treatment of initial graft failure. Biol Blood Marrow Transplant 2007;13(11):1313-23.
- [56] Remberger M, Mattsson J, Olsson R, Ringden O. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a treatment for graft failure. Clin Transplant 2011;25(1):E68-76.
- [57] Byrne BJ, Horwitz M, Long GD, Gasparetto C, Sullivan KM, Chute J, et al. Outcomes of a second non-myeloablative allogeneic stem cell transplantation following graft rejection. Bone Marrow Transplant 2008;41(1):39-43.
- [58] Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, Orchard PJ, Cao Q, Tolar J, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: poor outcomes for neutropenic graft failure. Am J Hematol 2015;90(10):892-6.
- [59] Yoshihara S, Taniguchi K, Ogawa H, Saji H. The role of HLA antibodies in allogeneic SCT: is the "type-and-screen" strategy necessary not only for blood type but also for HLA? Bone Marrow Transplant 2012;47(12):1499-506.
- [60] Bittencourt H, Rocha V, Filion A, Ionescu I, Herr AL, Garnier F, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders. Bone Marrow Transplant 2005;36(5):431-5.
- [61] Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, Lioznov M, Calmels B, Furst S, et al. CD34 (+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(3):382-6.
- [62] Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindelov L, Hastrup EK, Sengelov H. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning. Bone Marrow Transplant 2014;49(5):720-1.
- [63] Larocca A, Piaggio G, Podesta M, Pitto A, Bruno B, Di Grazia C, et al. Boost of CD34 +selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation. Haematologica 2006;91(7):935-40.
- [64] Ghobadi A, Fiala MA, Ramsingh G, Gao F, Abboud CN, Stockerl-Goldstein K, et al. Fresh or Cryopreserved CD34+-Selected Mobilized Peripheral Blood Stem and Progenitor Cells for the Treatment of Poor Graft Function after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2017;23(7):1072-7.
- [65] Oyekunle A, Koehl U, Schieder H, Ayuk F, Renges H, Fehse N, et al. CD34(+)-selected stem cell boost for delayed or insufficient engraftment after allogeneic stem cell transplantation. Cytotherapy 2006;8(4):375-80.
- [66] Stasia A, Ghiso A, Galaverna F, Raiola AM, Gualandi F, Luchetti S, et al. CD34 selected cells for the treatment of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant 2014;20(9):1440-3.
- [67] Haen SP, Schumm M, Faul C, Kanz L, Bethge WA, Vogel W. Poor graft function can be durably and safely improved by CD34 +selected stem cell boosts after allogeneic unrelated matched or mismatched hematopoietic cell transplantation. J Cancer Res Clin Oncol 2015;141(12):2241-51.
- [68] Munoz A, Badell I, Olive T, Verdeguer A, Gomez P, Bureo E. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in hematologic malignancies in children: long-term results of a multicenter study of the Spanish Working Party for Bone Marrow Transplantation in Children (GETMON). Haematologica 2002;87(3):331-2.
- [69] Menon NN, Jenkins LM, Cui H, Jenkins C, Anwer F, Yeager AM, et al. Factors associated with improved outcomes after second allogeneic hematopoietic cell transplantation for relapsed pediatric leukemia. Ann Hematol 2016;95(4):637-44.
- [70] Taga T, Murakami Y, Tabuchi K, Adachi S, Tomizawa D, Kojima Y, et al. Role of second transplantation for children with acute myeloid leukemia following posttransplantation relapse. Pediatr Blood Cancer 2016;63(4):701-5.
- [71] Roux C, Tifratene K, Socie G, Galambrun C, Bertrand Y, Rialland F, et al. Outcome after failure of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia: a study by the société Francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC). Bone Marrow Transplant 2017;52(5):678-82.
- [72] Willasch AM, Salzmann-Manrique E, Krenn T, Duerken M, Faber J, Oppel J, et al. Treatment of relapse after allogeneic stem cell transplantation in children and adolescents with ALL: the Frankfurt experience. Bone Marrow Transplant 2017;52(2):201-8.
- [73] Kudo K, Muramatsu H, Yoshida N, Kobayashi R, Yabe H, Tabuchi K, et al. Second allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children with severe aplastic anemia. Bone Marrow Transplant 2015;50(10):1312-5.