

# İkinci Allojenik Kök Hücre Nakli: Gerçek Yaşam Verisi

## Outcomes of Second Allogeneic Hematopoietic Transplant: Real Life Data

Ekin KIRCALI<sup>1</sup>, Güldane CENGİZ SEVAL<sup>1</sup>, Cemalettin ÖZTÜRK<sup>1</sup>,  
Hülya YILMAZ<sup>1</sup>, Mustafa Can ŞENOYMAK<sup>2</sup>, Gül YAVUZ ERMİŞ<sup>1</sup>,  
Sinem CİVRİZ BOZDAĞ<sup>1</sup>, Meltem KURT YÜKSEL<sup>1</sup>, Pervin TOPÇUOĞLU<sup>1</sup>,  
Önder ARSLAN<sup>1</sup>, Taner DEMİRELER<sup>1</sup>, Osman İLHAN<sup>1</sup>, Günhan GÜRMAN<sup>1</sup>,  
Meral BEKSAÇ<sup>1</sup>, Selami KOÇAK TOPRAK<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup> Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği,  
İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) benign ve malign hematolojik hastalıklarda hala en önemli küratif tedavi seçeneğidir. Nakil sonrası nüks hastalıkta prognoz kötü olup, kısıtlı tedavi seçeneklerinden biri de ikinci AHKHN'dir. Benzer şekilde, ilk AHKHN'den sonra gelişen greft yetersizliğinde de ikinci AHKHN tercih edilebilmektedir. Literatüre bakıldığında, nakil sonrası nüks eden hastaların da çoğunun ikinci AHKHN'ye ilerleyemediğini, ikinci AHKHN hakkında oldukça heterojen ve az sayıda yayın olduğu görülmektedir. Biz de, kendi merkezimizdeki ikinci allojenik nakil deneyimizi, yöntemlerini, endikasyonlarını, sonuçlarını ve mortalite verilerini geriye yönelik olarak araştırmayı hedefledik.

**Hastalar ve Yöntem:** 2001-2021 yılları arasında, merkezimizde ikinci kez AHKHN yapılmış olan hastaların verileri geriye yönelik olarak, üniversitemizin elektronik sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak taranmıştır. Çalışmaya hastaların demografik özellikleri, tanıları, nakilde uygulanan hazırlık rejimleri, kök hücre kaynakları, Graft versus Host hastalığı (GvHH) verileri, nakil öncesi ve sonrası hastalık durumları, toplam sağkalımları değerlendirilmeye alınmıştır. Analizler IBM SPSS ver. 21.0 Armonk, NY kullanılarak yapılmıştır.

**Bulgular:** Çalışmamıza 51 hasta [19 (%37.3) kadın, 32 (%62.7) erkek] alınmış olup ortalama yaşları 34 (18-65) olmuştur. Çoğu hastada (s= 46, %90.2) ikinci nakilde verici değişikliği yapılmamıştır. Hastaların 11'inde (%21.6) ikinci nakil sebebi engraftman yetmezliği, 40'ında (%78.4) dirençli ya da nüks hastalıktır. Verilen CD34 (+) hematopoietik hücre miktarı ortalama  $5.77 \times 10^6/\text{kg}$  (1.11-8.29) olmuştur. Beş hastada (%9.8) kök hücre kaynağı kemik iliği, 46 hastada (%90.2) çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanılmıştır. Toplam sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmada yapılan analizde, hastanın ikinci nakil esnasındaki ECOG skorunun birden büyük olması ( $p=0.001$ ), yaşının 60'tan büyük olması ( $p=0.05$ ), haploidentik nakil ( $p=0.038$ ) ve hastalık durumunun kısmi/tam remisyon dışı olmasının ( $p=0.024$ ) sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalttığı tespit edilmiştir. Tüm hasta grubunda bir yıllık sağkalım olasılığı %33.3 bulunmuştur.

**Sonuç:** İkinci AHKHN, nakil sonrası nüks hastalıkta ya da greft yetersizliğinde gündeme gelen, morbidite ve mortalitesi yüksek bir tedavi seçeneği olmakla beraber, performans skoru ve ikinci nakildeki yaşı görece düşük olan, hastalığı remisyonda olan, seçilmiş bir hasta grubunda tercih edilebilir.

**Anahtar Kelimeler:** İkinci allojenik nakil; İkinci nakil

### ABSTRACT

**Objective:** Allogeneic hematopoietic cell transplantation (AHCT) is still the most important curative treatment option for both benign and malignant hematological disorders. The progno-

**Makale atfı:** Kircali E, Cengiz Seval G, Öztürk C, Yılmaz H, Şenoymak MC, Yavuz Ermiş G ve ark. İkinci allojenik kök hücre nakli: gerçek yaşam verisi. LLM Dergi 2022;6(2):50-5.

### Yazışma Adresi

Ekin KIRCALI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Hematoloji Bilim Dalı,  
Ankara-Türkiye

Geliş: 25.03.2022 - Kabul: 29.07.2022

E-posta: ekinkircali@gmail.com

sis is poor for relapsed disease after transplantation, and one of the limited treatment options is a second AHCT. Similarly, second AHCT may be preferred in graft failure secondary to the first AHCT. Revising the current literature, most of the patients who relapsed after the first allo-transplantation, fail to move forward to a second AHCT and there are very few publications regarding the second AHCT, including very heterogeneous groups of patients. Here, we aimed to retrospectively investigate our second allogeneic transplant experience, methods, indications, results and mortality data in our center.

**Patients and Methods:** The data regarding patients who had a second AHCT in our center between 2001 and 2021 were analyzed retrospectively using the electronic records system and patient files of our university. Demographic characteristics of the patients, diagnoses, conditioning regimens used, stem cell source, graft versus host disease (GvHD) data, pre- and post- transplantation disease status, and overall survival were evaluated. All analyses were performed via IBM SPSS ver. 21.0 Armonk, NY.

**Results:** 51 patients [19 (37.3%) females and 32 (62.7%) males] were included in our study and their median age was 34 (18-65). The donor in the second AHCT was mostly (n= 46, 90.2%), the same donor from the first one. For 11 (21.6%) of the patients, the indication for second AHCT was engraftment failure, while 40 (78.4%) had relapsed/refractory disease. The median amount of CD34 (+) hematopoietic cells infused was 5.77 x 10<sup>6</sup>/kg (1.11-8.29). Stem cell source was bone marrow for five patients (9.8%), and peripheral blood for 46 patients (90.2%). Analysis on factors affecting overall survival revealed that an ECOG score >1 at the time of the second AHCT (p= 0.001), patient age greater than 60 (p= 0.05), haploidentical donor (p= 0.38) and the disease status other than remission (p= 0.024) significantly decreased overall survival. The one-year survival probability was found to be 33.3% in the entire patient group.

**Conclusion:** Although the second AHCT is a high risk treatment option for post-transplant relapsed disease or graft failure, it could be a viable option in a carefully selected patient group with good performance score, a relatively low age at the second transplant and whose disease is in remission.

**Key Words:** Second allo-hct; Second allogeneic hematopoietic transplant

## GİRİŞ

Allojenik hematopoietik kök hücre nakli (AHKHN) akut miyeloid lösemi başta olmak üzere hematolojik malignitelerde en etkin immünoterapiyi temsil etmektedir. Hem benign hem malign hematolojik hastalıklarda küratif tedavi seçeneğidir. AHKHN sonrası tedavi başarısızlığının en önemli sebebi, hastalık nüksü olup bu, oldukça kötü prognoz taşır (1). Örneğin bazı serilerde, AHKHN sonrası nüksün %30'a kadar çıktığı bildirilmiştir (2). Üstelik, bu nakil sonrası nükslerde standart tedaviler de mevcut olmayıp, nakil sonrası tedavinin bağlı olduğu pek çok faktör vardır.

İkinci AHKHN, nakil sonrası nüks ya da graft yetmezliği sebepleriyle gündeme gelebilen; ancak morbidite ve mortalitesi yüksek, küratif bir tedavi modalitesidir. Mevcut güncel verilere göre, hastalık nüksü yaşayan hastaların yalnız küçük bir kısmı ikinci AHKHN'ye ilerlemektedir (2,3). İkinci AHKHN'ye ilerleyen hastaların tedavi sonuçları, sadece destek tedavisi alanlara kıyasla daha iyi olmakla birlikte (2,4,5); hastaların çoğu ikinci AHKHN'den sonra da nüksle karşılaşmaktadırlar (6,7).

İkinci AHKHN'nin bir diğer önemli endikasyonu da, ilk AHKHN sonrası gelişen greft yetersizliğidir. Greft yetersizliği için yapılan ikinci AHKHN'lerde genellikle azaltılmış yoğunluklu hazırlık rejimleri kullanılır (8); maalesef greft yetersizliği nedeniyle yapılan allonejeik nakillerin sonuçları genellikle yüz güldürücü olmamaktadır (9-11).

Bu tedavi için seçilecek adayın özellikleri, ikinci allojenik kök hücre naklinin sonuçlarına dair heterojen ve kısıtlı sayıda yayın bulunmaktadır. Biz de bu çalışmada, merkezimizde ikinci AHKHN uygulanan hastalarda tedavi başarısını ve bunu etkileyen etkenleri incelemeyi amaçladık.

## HASTALAR ve YÖNTEM

Merkezimiz Hematoloji Bilim Dalında 2001-2021 yılları arasında, ikinci kez hematopoietik allojenik kök hücre nakli yapılmış olan hastaların verileri geriye yönelik olarak, üniversitemizin elektronik sistemi ve hasta dosyaları kullanılarak taranmıştır. Çalışmaya hastaların demografik özellikleri, tanıları, nakilde uygulanan hazırlık rejimleri, kök hücre kaynakları, Graft versus Host hastalığı (GvHH) verileri, nakil öncesi ve sonrası hastalık durumları, toplam sağkalımları değerlendirilmeye alınmıştır. Çalışmamızdaki en önemli sonuç değişkeni toplam sağkalım olarak belirlenmiştir. Analizlerde Log-rank testiyle değerlendirilen değişkenlerin etkisi ve Kaplan-Meier product-limit yöntemi, lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Analizler IBM SPSS ver. 21.0 Armonk, NY kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hasta sayısı 51 olup bu hastaların ortalama yaşı 34 (18-65), kadın/erkek dağılımı 19 (%37.3)/32 (%62.7) olmuştur. Çoğu hastada (s= 46, %90.2) ikinci nakilde verici değişikliği yapılmamıştır. Hastaların 11'inde (%21.6) ikinci nakil sebebi engraftman yetmezliği, 40'ında (%78.4) dirençli ya da nüks hastalıktır. Verilen CD34 (+) hematopoietik hücre miktarı ortalama 5.77 x 10<sup>6</sup>/kg (1.11-8.29) olmuştur. Beş hastada (%9.8) kök hücre kaynağı kemik iliği, 46 hastada (%90.2) çevre kanı kaynaklı kök hücre kullanılmıştır. Kemik iliği kaynaklı nakil sayısı bizim çalışmamızda, vericinin tercihi sebebiyle kısıtlı olmuştur. Diğer demografik ve nakil öncesi bilgiler Tablo 1'de özetlenmiştir.

Ortalama toplam sağkalım 17.6 (1.2-67.6) aydır. Erken post-transplant dönemde, aplazik ölüm ve nakil yanıtızsızlığı

**Tablo 1. Demografik özellikler**

Ortanca Yaş	34 (18- 65)
Kadın/ Erkek	19 (%37.3)/32 (% 62.7)
Tanı	
AML	26 (%50.9)
Aplastik anemi	6 (%11.8)
ALL	9 (%17.5)
MDS- AML	6 (%11.8)
NHL	1 (%2)
KML	1 (%2)
KMML-AML	1 (%2)
Bifenotipik lösemi	1 (%2)
İkinci AHKHN endikasyonu	
Dirençli/nüks hastalık	40 (% 78,4)
Engraftman yetmezliği	11 (% 21,6)
Ortanca CD34 (+) hücre (x 10 <sup>6</sup> /kg)	5.77 (1.11-8.29)
Kök hücre kaynağı	
Kemik iliği	5 (%9.8)
Çevre kanı	46 (%90.2)
Aynı verici	46 (%90.2)
Farklı verici	5 (%9.8)
Hazırlık rejimi	
Myeloablatif	30 (%58.8)
Azaltılmış yoğunluklu	21 (%41.2)
Akut graft versus host hastalığı	
Var	24 (%47.1)
Yok	27 (%52.9)

AML: Akut myeloid lösemi, ALL: Akut lenfoblastik lösemi, MDS: Myelodisplastik sendrom, NHL: No Hodgkin lenfoma, KML: Kronik myeloid lösemi, KMML: Kronik myelomonositik lösemi, AHKHN: Allojenik hematopoietik kök hücre nakli

ğı 20 hastada (%39.2) görülmüşken nakil süreci hastaların 31'inde (%60.8) remisyonla sonuçlanmıştır. Bir yıllık sağkalım olasılığı %33.3 iken iki yıllık sağkalım olasılığı da %21.6 bulunmuştur (Tablo 2). GvHH profilaksisinde en çok kullanılan ilaçlar siklosporin (CsA) ile metotreksat (mtx) veya mikofenolat mofetil (MMF) kombinasyonudur. Çalışmaya alınan hastaların sadece üçünde (%5.9) nakil sonrası siklofosfamid (post-Cy) kullanılmıştır.

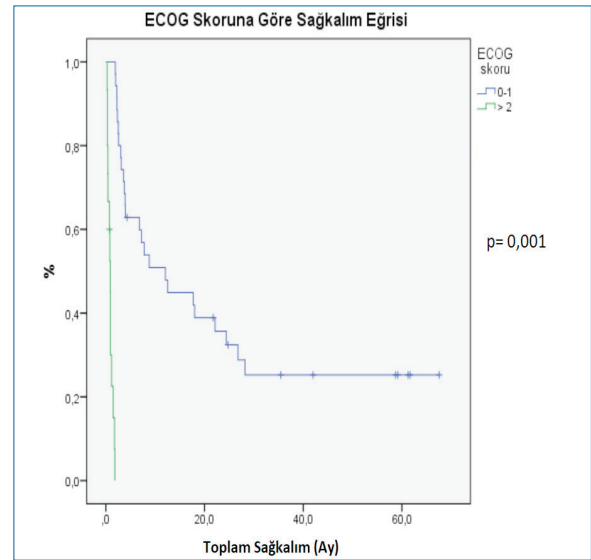
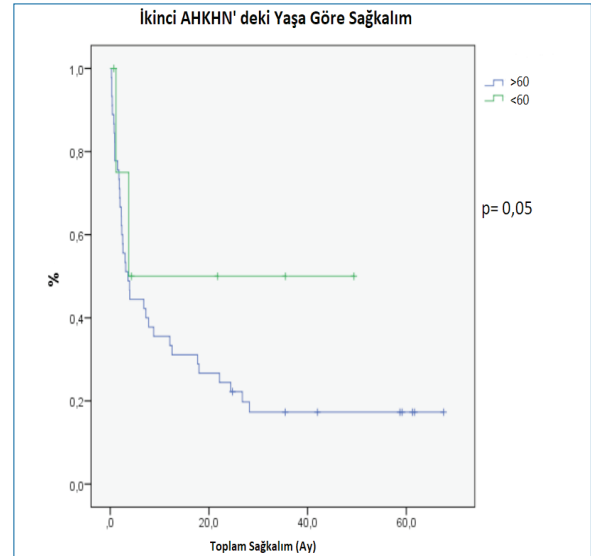
Toplam sağkalımı etkileyen faktörleri araştırmak için yapılan çok değişkenli analizde, hastanın ikinci nakil esnasındaki ECOG skorunun birden büyük olması ( $p= 0.001$ ), yaşının 60'tan büyük olması ( $p= 0.05$ ) ve hastalık durumunun kısmi/tam remisyon dışı olmasının ( $p= 0.024$ ) ve ikinci nakilde haploidentik vericinin ( $p= 0.038$ ) sağkalımı istatistiksel olarak anlamlı şekilde kısalttığı tespit edilmiştir (Şekil 1-4). Cinsiyet, birinci nakilden sonra akut GvHH gelişmesi,

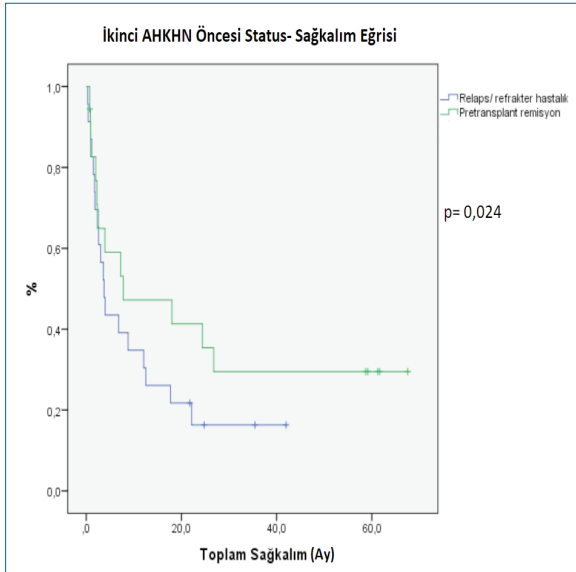
**Tablo 2. Nakil sonuçları**

Ortanca toplam sağkalım (ay)	17.6
Nakil sonrası erk dönem aplazik ölüm/ yanıtızlık	20 (%39.2)
1 yıllık sağkalım	%33.3
2 yıllık sağkalım	%21.6
COVID-19 enfeksiyonuna bağlı ölüm	2 (%3.9)

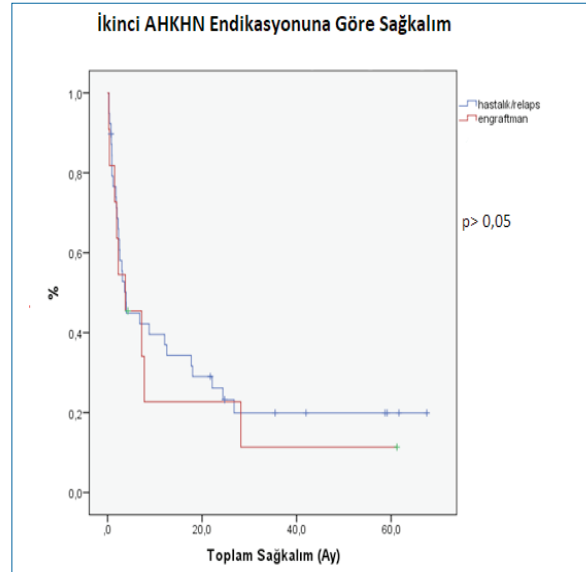
iki nakil arası süre ( $</> 12$  ay), ikinci nakilde kullanılan hazırlık rejimi, kök hücre kaynağı, ikinci naklin endikasyonu (greft yetersizliği, relaps/refrakter hastalık) toplam sağkalımı istatistiksel anlamlı etkilememiştir. Çalışma dönemi boyunca iki hasta (%3.9) nakil sonrası erken dönemde COVID-19 sebebiyle kaybedilmiştir (Tablo 2).

İkinci AHKHN endikasyonu engraftman yetmezliği olan hastalarda ortanca toplam sağkalım 12.8 ayken dirençli/nüks hastalık olan hasta grubunda 18.7 ay olup, bu iki parametre arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p= 0.63$ ) (Şekil 5). Bu makalenin yazıldığı tarihte, hastaların 40'ı (%78.4) vefat etmiştir. Bunlarda en sık görülen ölüm nedeni hastalık nüksüdür ( $s= 20$ , %39.2). İlk 100 günde, nakil ilişkili ölüm oranıysa %13.7 ( $s= 7$ ) olmuştur.

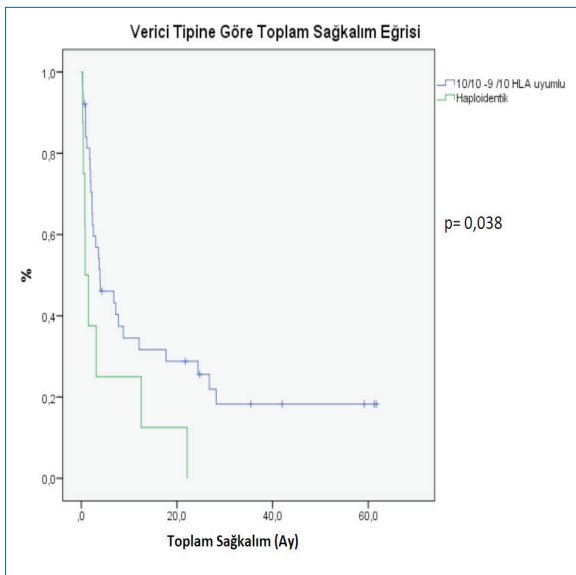
**Şekil 1. ECOG skoru- sağkalım ilişkisi.****Şekil 2. Yaş ve sağkalım ilişkisi.**



**Şekil 3.** İkinci AHKHN'deki status-sağkalım eğrisi.



**Şekil 5.** İkinci AHKHN endikasyonu-sağkalım ilişkisi.



**Şekil 4.** Verici tipi-sağkalım ilişkisi.

## TARTIŞMA ve SONUÇ

İkinci AHKHN hem benign hem malign hematolojik hastalıklarda, engraftman yetmezliğinde de dirençli/nüks hastalıkta da, aynı ya da farklı vericiden, başarılı şekilde yapılabilmektedir. Thanarajasingam ve arkadaşları 2013'te yaptıkları çalışmada, ilk AHKHN'den sonra hastalığı nüks etmiş hastaların tedavi sonuçları ve prognostik etkenlerini inceledikleri 351 hastalık çalışmada, nüks sırasında ikinci AHKHN'nin (HR= 0.4, p= 0.0003) ve donör lenfosit infüzyonunun (DLI) (HR= 0.4, p< 0.0001) sadece immünespresyonu kesmeye kıyasla anlamlı toplam sağkalım avantajı sunduğunu göstermişlerdir (2). Devilier ve arkadaşları da, allo-transplant sonrası nüks eden 54 AML hastasını incele-

dikleri çalışmalarında, intensif kurtarma tedavisi verdikleri 24 hastadan ikisinde (%3.7) DLI, altısında (%11.1) ikinci AHKHN'ye ilerlediklerini ve ikinci nakil hastalarının ikisinin +20 ve +47. aylarda remisyonda olduklarını yayınlamışlardır. Buradan hareketle, ilk nakilden sonraki nükste remisyona giren hastalardan konsolidatif DLI ve ikinci AHKHN uygulananların bir yıllık kümülatif nüks insidansının uygulanmayanlardan daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (3).

Orti ve arkadaşları, akut miyeloid lösemi, myelodisplastik sendrom ve myeloproliferatif hastalıklar nedeniyle ikinci kez allojenik nakil olmuş 116 hastalık verilerinde, ortanca 193 günlük takipte, ikinci AHKHN sonuçlarını etkileyen faktörlerde aktif hastalık ve iki nakil arasındaki sürenin 430 günden az olmasını kötü prognostik, HLA tam uyumlu kardeş vericiden nakli de iyi prognostik bulmuşlardır. Çok değişkenli analizde, ikinci AHKHN'de miyeloablative hazırlık rejiminin ve tam uyumlu kardeş dışı vericinin kullanılmasının nüks dışı mortaliteyi anlamlı artırdığını bildirmişlerdir. Benzer şekilde, hastalısız sağkalımda da, ikinci nakilde aktif hastalık durumunu ve ilk nakilden sonra kısa sürede gerçekleşen nüksün kötü prognostik etkenler olduğu verisini vermişlerdir (12). Bizim çalışmamız miyeloid lösemilerle sınırlı olmamakla beraber bizim çalışmamızda da, hastaların sekizinde (%15.7) ilk ve ikinci allojenik nakilde haploidentik verici kullanılmış olup bu hastaların toplam sağkalımının 9/10 ve 10/10 HLA uyumlu vericiden nakil yapılan hastalardan anlamlı kısa olduğu görülmüştür.

2018'de Aljasem ve arkadaşları, 92 hastalık ikinci nakil serilerini yayınlamışlar, üç yıllık sağkalımı etkileyen faktörlerde birden büyük ECOG skorunun, greft yetersizliği endikasyonunun, iki nakil arasındaki sürenin 12 aydan kısa olmasının toplam sağkalımı anlamlı kısalttığını bildirmiş-

lerdir (13). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların 15'inde (%29.4) ikinci AHKHN esnasında ECOG skoru 1'in üstünde olup bu kişilerde toplam sağkalım anlamlı düşük bulunmuştur; ancak ilk nakilden sonraki remisyon süresini temsil eden iki nakil arası süre, bizim çalışmamızda sağkalıma etki eden faktörlerden olmamıştır. Bunun sebebi, çalışmamızda engraftman yetmezliği nedeniyle ikinci AHKHN yapılan hastaların da olması ve hasta sayısının azlığı olabilir.

Geçtiğimiz yıl Yalnız ve arkadaşları, 20 yıl içinde AML nedeniyle ikinci AHKHN tedavisi uygulanan 91 hastanın verilerini paylaşmışlar, hastaların ortanca 66 ay takip edildiğini, hastaların %53'ünde donör değiştirildiğini, %78 hastada ikinci nakilde de myeloablatif hazırlık kullanıldığını ve en sık ölüm sebebinin nüks (s= 45, %73) olduğunu bildirmişlerdir. Yazarların kohortunda uzun süre sağkalımı belirleyen etkenler kronik GvHH'nin yokluğu ve ikinci nakildeki Sorrow skorunun ikiden küçük olmasıdır (14). Bizim çalışmamıza alınan hastalarda kronik GvHH bulunmamasıyla birlikte akut GvHH varlığının sağkalıma etkisi görülmemiştir.

Tüm bu verilere ve çalışmamızın sonuçlarına bakarak denebilir ki, hastanın yaşı, nakil öncesi performans durumu ve hastalık durumu ve verici özellikleri göz önünde bulundurularak ikinci AHKHN'de başarı oranı yükseltilir. Literatürde ikinci nakil endikasyonunun greft yetersizliği olması halinde sonuçların nüks hastalık durumuna göre daha kötü olacağı bildirilmekle beraber bizim çalışmamızda böyle bir sonuç bulunmamıştır. Çalışmamızın sonuçları, randomize kontrollü prospektif çalışmalarla doğrulanmaya açıktır.

#### ETİK KURUL ONAYI

Çalışma için Ankara Üniversitesi İnsan Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı (Tarih: 22.02.2022, Karar no: İ02-96-22).

#### ÇIKAR ÇATIŞMASI

Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

#### MALİ AÇIKLAMA

Çalışma için doğrudan veya dolaylı mali destek alınmadı. Çalışma ile ilgili herhangi bir firma veya kişi ile ilgili ticari bağlantı yoktur.

#### YAZAR KATKISI

Literatür taranması: EK, CÖ, HY, GYE; Vakaların takip ve tedavi aşamaları: EK, MCŞ, SCB, ST, MKY; Verilerin toplanması: EK, MCŞ, ÖA, TD, Oİ, GÇ, MB; Makalenin yazımı: EK; Onaylama: SKT, GCS.

#### KAYNAKLAR

1. Bishop MR, Alyea EP 3rd, Cairo MS, Falkenburg JH, June CH, Kröger N, et al. National Cancer Institute's First International Workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Summary and recommendations from the organizing committee. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17(4):443-54. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.12.713>
2. Thanarajasingam G, Kim HT, Cutler C, Ho VT, Koreth J, Alyea EP, et al. Outcome and prognostic factors for patients who relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(12):1713-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2013.09.011>
3. Devillier R, Crocchiolo R, Etienne A, Prebet T, Charbonnier A, Fürst S, El-Cheikh J, et al. Outcome of relapse after allogeneic stem cell transplant in patients with acute myeloid leukemia. *Leuk* 2013;54(6):1228-34. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.741230>
4. Porter DL, Alyea EP, Antin JH, DeLima M, Estey E, Falkenburg JH, et al. NCI first international workshop on the biology, prevention, and treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Report from the committee on treatment of relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2010;16(11):1467-503. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.08.001>
5. Weisdorf, D. The role of second transplants for leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* , 2016;29(4):359-64. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2016.10.011>
6. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.10.006>
7. Bosi A, Bacci S, Miniero R, Locatelli F, Laszlo D, Longo G, et al. Second allogeneic bone marrow transplantation in acute leukemia: A multicenter study from the Gruppo Italiano Trapianto Di Midollo Osseo (GITMO). *Leukemia* 1997;11(3):420-4. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2400585>
8. 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. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705882>
9. Rondón G, Saliba RM, Khouri I, Giralt S, Chan K, Jabbour E, et al. Long-term follow-up of patients who experienced graft failure postallogeneic progenitor cell transplantation. Results of a single institution analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2008;14(8):859-66. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2008.05.005>
10. 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. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2010.02.013>
11. 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. <https://doi.org/10.1002/ajh.24111>

12. 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 Español de Trasplante Hematopoyetico. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016;22(3):584-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.11.012>
13. Aljaseem HA, Messner HA, Lipton JH, Kim DDH, Viswabandya A, Thyagu S, et al. Outcome following second allogeneic hematopoietic cell transplantation: A single-center experience. *Eur J Haematol* 2018;100(3):308-14. <https://doi.org/10.1111/ejh.13015>
14. Yalniz FF, Saliba RM, Greenbaum U, Ramdial J, Popat U, Oran B, et al. Outcomes of second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia. *Transplant Cell Ther* 2021;27(8):689-95. <https://doi.org/10.1016/j.jtct.2021.05.007>