

Ο ρόλος της μεταμόσχευσης στη ΧΜΛ: Σε ποιους ασθενείς και πότε

Ιφιγένεια Τζάννου, Ιωάννης Μπαλταδάκης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) υπήρξε η πρώτη θεραπευτική μέθοδος που οδήγησε στην ίαση της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας (ΧΜΛ) μέσω εκρίζωσης του Philadelphia θετικού λευχαιμικού κλώνου. Μετά την εισαγωγή του πρώτου αναστολέα τυροσινικής κινάσης (imatinib) και τα εξαιρετικά αποτελέσματα με τη θεραπεία στόχευσης, η αλλο-ΜΑΚ δεν χρησιμοποιείται πλέον ως 1ης γραμμής θεραπεία στην πλειοψηφία των περιπτώσεων ΧΜΛ. Ωστόσο, η αλλο-ΜΑΚ αποτελεί σήμερα επιλογή για αξιόλογο ποσοστό ασθενών (40%) που παρουσιάζουν αποτυχία στην αρχική θεραπεία με imatinib. Η απόφαση για διενέργεια αλλο-ΜΑΚ βασίζεται στην ακριβή στάθμιση του οφέλους και των κινδύνων από τη μεταμόσχευση. Ο κίνδυνος από τη μεταμόσχευση μπορεί να εκτιμηθεί με το σύστημα βαθμολόγησης του European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT score) που διατηρεί ακόμα και σήμερα την αξία του, παρότι την τελευταία δεκαετία παρατηρείται βελτίωση της επιβίωσης κατά 10-15% σε όλες τις ομάδες κινδύνου. Η συνεκτίμηση του EBMT score με τον ειδικό για τη μεταμόσχευση δείκτη συννοσηρότητας (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, HCT-CI), μπορεί να οδηγήσει σε ακριβέστερη και εξατομικευμένη πρόβλεψη της έκβασης της αλλο-ΜΑΚ. Διευκολύνεται, έτσι, η επιλογή των πλέον κατάλληλων για μεταμόσχευση ασθενών και καθίσταται δυνατή η προσαρμογή της μεθόδου ανάλογα με το βαθμό κινδύνου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την επιλογή του ενδεικνυόμενου σχήματος προετοιμασίας (μυελοαφανιστικού ή μειωμένης έντασης), σε συνδυασμό με τη χορήγηση TKI μετά την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την αξιοποίηση της δράσης του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (GVL) με εγχύσεις λεμφοκυττάρων δότη (DLI). Για ασθενείς με προχωρημένη νόσο, η θεραπεία με TKI πριν τη μεταμόσχευση, με σκοπό την επίτευξη δεύτερης χρόνιας φάσης, μπορεί να βελτιώσει τα αποτελέσματα της αλλο-ΜΑΚ. Επιπλέον, η έκβαση της αλλο-ΜΑΚ από μη συγγενείς δότες, είναι πλέον συγκρίσιμη με αυτήν της μεταμόσχευσης από συμβατό αδελφό, λόγω επιλογής περισσότερο συμβατών δοτών με μοριακή HLA τυποποίηση υψηλής ευκρίνειας. Σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες του European Leukemia Net (2009), η αλλο-ΜΑΚ συνιστάται για ασθενείς με προχωρημένη νόσο στη διάγνωση ή εξέλιξη νόσου υπό θεραπεία με imatinib, καθώς και σε αποτυχία στους TKI δεύτερης γενιάς (2G-TKI). Όμως, οι ενδείξεις και ο κατάλληλος χρόνος για τη διενέργεια αλλο-ΜΑΚ στην εποχή των TKI αναπροσαρμόζονται συνεχώς, με βάση δεδομένα που προκύπτουν από πρόσφατες κλινικές μελέτες. Οι ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση στη θεραπεία 2ης γραμμής με TKI μπορούν να αναγνωριστούν εκ των προτέρων με βάση το Sokal score στη διάγνωση, την κυτταρογενετική ανταπόκριση στην προηγηθείσα θεραπεία με imatinib και την ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της αγωγής με imatinib (Hammersmith score), καθώς και από την απουσία κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες θεραπείας με 2G-TKI. Ακόμη, το επίπεδο της μοριακής ανταπόκρισης στους 3 μήνες μπορεί να καθορίσει πρώιμα την υποομάδα των ασθενών (περίπου 10%) που δεν θα ανταποκριθούν σε 1ης ή 2ης γραμμής θεραπεία με 2G-TKI. Στο προσεχές μέλλον, η μεταμόσχευση θα αποτελεί έγκαιρη θεραπεία 2ης γραμμής της ΧΜΛ για κατάλληλους ασθενείς, με βάση τα επίπεδα μεταγράφων BCR-ABL στους 3 μήνες αγωγής με TKI. Η προσέγγιση αυτή επιτρέπει ορθολογικό σχεδιασμό της μεθόδου και βελτίωση των αποτελεσμάτων στη ΧΜΛ, που εξαρτώνται κυρίως από τη φάση της νόσου και το χρόνο από τη διάγνωση έως τη μεταμόσχευση.

Haema 2012; 3(1): 45-56 Copyright EAE

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ) ήταν η πρώτη θεραπευτική μέθοδος που αποδείχθηκε ότι οδηγεί σε εκρίζωση του Philadelphia-θετικού (Ph+) κλώνου και τελικά στην ίαση της ΧΜΛ.¹ Για περισσότερα από 20 χρόνια, η αλλο-ΜΑΚ αποτελούσε τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΧΜΛ ηλικίας κάτω των 50 ετών, που διέθεταν ιστοσυμβατό αδελφό δότη.² Μάλιστα μέχρι το 2000, η ΧΜΛ παρέμενε η συχνότερη ένδειξη για αλλο-ΜΑΚ τόσο από αδελφό όσο και από μη συγγενή ιστοσυμβατό δότη. Αυτό υποδήλωνε αφενός τον πλημμελή έλεγχο της νόσου με τα έως τότε διαθέσιμα φάρμακα (βουσουλφάνη, υδροξυουρία, ιντερφερόνη-α), αφετέρου δε την αποτελεσματικότητα της αλλο-ΜΑΚ που οφείλεται στην ισχυρή ανοσολογική δράση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (Graft-versus-Leukemia, GvL) στη ΧΜΛ.³

Το 2001 εισήχθη στην κλινική πράξη ο πρώτος αναστολέας τυροσινικής κινάσης (TKI), το imatinib, που αντικατέστησε την αλλο-ΜΑΚ ως πρώτης γραμμής θεραπεία, με αποτέλεσμα ο αριθμός των μεταμοσχεύσεων στη ΧΜΛ να μειωθεί σημαντικά κατά την τελευταία δεκαετία.⁴ Με την πάροδο του χρόνου, έγινε αντιληπτό ότι περίπου 40% των ασθενών που λαμβάνουν imatinib δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία, εμφανίζουν δυσανεξία ή αναπτύσσουν δευτεροπαθή ανοτοχή.⁵ Σε αυτές τις περιπτώσεις η αλλο-ΜΑΚ συνεχίζει να αποτελεί θεραπευτική επιλογή, αλλά με την εισαγωγή στην κλινική πράξη των TKI δεύτερης γενιάς (2G-TKI), οι ενδείξεις για αλλο-ΜΑΚ αναθεωρούνται. Παρά το γεγονός, όμως, ότι ο αριθμός των υποψηφίων προς μεταμόσχευση έχει περιοριστεί, η αλλο-ΜΑΚ έχει ακόμα θέση στη θεραπεία της ΧΜΛ.⁶ Η απόφαση για μεταμόσχευση σε ένα συγκεκρι-

μένο ασθενή πρέπει να λαμβάνεται αφού σταθμιστούν με ακρίβεια οι κίνδυνοι και τα οφέλη από την αλλο-ΜΑΚ συγκριτικά προς τις εναλλακτικές θεραπείες.

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ

Προγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης του κινδύνου

Η αλλο-ΜΑΚ προσφέρει μεν τη δυνατότητα οριστικής ίασης στους ασθενείς που πάσχουν από ΧΜΛ, συνοδεύεται όμως από αξιοσημείωτη νοσηρότητα και θνητότητα. Η προσεκτική επιλογή των ασθενών που έχουν σημαντική πιθανότητα να ωφεληθούν από την αλλο-ΜΑΚ έχει μεγάλη σημασία.⁷ Για το λόγο αυτόν, το European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) δημοσίευσε το 1998 ένα προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης (EBMT score), με βάση πέντε παράγοντες κινδύνου, ειδικά για τη ΧΜΛ που ήταν τότε η κύρια ένδειξη για αλλο-ΜΑΚ. Οι προγνωστικοί αυτοί παράγοντες είναι το είδος του δότη, η φάση της νόσου κατά τη μεταμόσχευση, η ηλικία του ασθενούς, ο συνδυασμός φύλου δότη/λήπτη και το χρονικό διάστημα από τη διάγνωση μέχρι τη μεταμόσχευση. Με βάση το μοντέλο αυτό, η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση θνητότητα (TRM) και η επιβίωση διαφοροποιούνται ανάλογα με τη συνολική βαθμολογία του ασθενούς για τους παραπάνω παράγοντες (Πίνακες 1,2).⁸ Πρέπει να σημειωθεί, ότι οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην εν λόγω ανάλυση είχαν μεταμοσχευθεί πριν από το 2000. Με την πρόοδο που έχει συντελεστεί την τελευταία δεκαετία στη μεταμόσχευση (βελτίωση υποστηρικτικής αγωγής, υψηλής ευκρίνειας HLA-τυποποίηση και μεγαλύτερη δυνατότητα ανεύρεσης συμβατού εθελοντή

Πίνακας 1. Προγνωστικές παράμετροι κινδύνου σχετιζόμενου με τη μεταμόσχευση κατά EBMT

Προγνωστικός παράγοντας		Βαθμολογία
Ηλικία	<20 ετών	0
	20-40 ετών	1
	>40 ετών	2
Διάστημα από τη διάγνωση μέχρι τη μεταμόσχευση	≤1 έτος	0
	>1 έτος	1
Φάση νόσου κατά τη μεταμόσχευση	1η χρόνια φάση	0
	Επιταχυνόμενη ή 2η χρόνια φάση	1
	Βλαστική κρίση	2
Συνδυασμός φύλου δότη-λήπτη	Γυναίκα δότρια και άνδρας λήπτης	1
	Όλοι οι υπόλοιποι συνδυασμοί	0
Είδος δότη	HLA ιστοσυμβατός αδελφός	0
	Όλοι οι υπόλοιποι δότες	1

Πίνακας 2. Έκβαση αλλο-ΜΑΚ σε ασθενείς με ΧΜΛ ανάλογα με το EBMT score

Συνολική Βαθμολογία	Πιθανότητα έκβασης στα 5 έτη (%)		
	LFS	OS	TRM
0	60	72	20
1	60	70	23
2	47	62	31
3	37	48	46
4	35	40	51
5	18	18	71
6	16	22	73

LFS: επιβίωση χωρίς νόσο, OS: ολική επιβίωση, TRM: θνητότητα σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση

δότη), τα ποσοστά επιβίωσης και TRM έχουν βελτιωθεί τουλάχιστον κατά 10-15% σε όλες τις ομάδες κινδύνου.⁴ Ιδιαίτερα για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (EBMT score 0-1), που μεταμοσχεύτηκαν μετά το 2000, η 3ετής επιβίωση ανέρχεται πλέον σε ποσοστό περίπου 90%.^{7,9} Η προγνωστική αξία της βαθμολόγησης κινδύνου κατά EBMT εξακολουθεί να υφίσταται. Ο ισχυρότερος προγνωστικός παράγοντας φαίνεται ότι είναι η φάση της νόσου κατά τη μεταμόσχευση. Η 3ετής επιβίωση σε προχωρημένη φάση νόσου (δευτέρα ή μεταγενέστερη χρόνια φάση και επιταχυνόμενη φάση) κυμαίνεται μεταξύ 40 και 59%, ενώ η επιβίωση των ασθενών που μεταμοσχεύονται σε βλαστική κρίση δεν έχει παρουσιάσει βελτίωση με την πάροδο του χρόνου (16-23%).⁴

Η φάση της νόσου επηρεάζει μεν σημαντικά την έκβαση της αλλο-ΜΑΚ, όμως η μεγαλύτερη δυσκολία στην απόφαση για τη μεταμόσχευση εστιάζεται στους ασθενείς που βρίσκονται σε 1η χρόνια φάση, ιδιαίτερα στην εποχή των TKI. Για την εκτίμηση του κινδύνου από τη μεταμόσχευση σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών, γίνεται προσπάθεια συνεκτίμησης άλλων προγνωστικών παραγόντων, όπως ο ειδικός για τη μεταμόσχευση δείκτης συννοσηρότητας (hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index, HCT-CI). Η βαθμολογία συννοσηρότητας σύμφωνα με τον HCT-CI έχει σημαντική αξία για την πρόβλεψη της μη σχετιζόμενης με υποτροπή θνητότητας (NRM) και της ολικής επιβίωσης μετά από αλλο-ΜΑΚ τόσο με μυελοαφανιστικά όσο και με μειωμένης έντασης σχήματα προετοιμασίας.¹⁰ Πρόσφατη μελέτη σε 271 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση για ΧΜΛ σε 1η χρόνια φάση μεταξύ των ετών 1991 και 2008, έδειξε ότι η παρουσία συννοσηρότητας (HCT-CI >0) αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για αυξημένη NRM στις 100 ημέρες (18,5% έναντι 5,3%) και κατώτερη 5ετή επιβίωση (55,5% έναντι 69,6%). Στην ίδια

μελέτη, ως δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για την NRM και την επιβίωση, αναγνωρίστηκε επίσης η τιμή της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) >9 mg/dL πριν από την έναρξη του σχήματος προετοιμασίας, ανεξάρτητα από την παρουσία λοίμωξης. Σε αυτήν ομάδα των ασθενών, το EBMT score δεν είχε συσχέτιση με την NRM, αλλά score >3 αποτελούσε ανεξάρτητο δείκτη κατώτερης επιβίωσης.¹¹ Οι ασθενείς, λοιπόν, με χαμηλό EBMT score (0-2) σε συνδυασμό με απουσία συννοσηρότητας είναι ισχυροί υποψήφιοι για αλλο-ΜΑΚ σε 1η χρόνια φάση, μετά από αποτυχία στο imatinib ή σε 1ης γραμμής θεραπεία με 2G-TKI.

Ένταση σχήματος προετοιμασίας

Με δεδομένο ότι οι ασθενείς με ΧΜΛ, μετά την εισαγωγή των TKI, μεταμοσχεύονται πλέον σε μεγαλύτερη ηλικία και με αυξημένη συννοσηρότητα, η χορήγηση μυελοαφανιστικών σχημάτων προετοιμασίας συχνά είναι απαγορευτική. Τα μειωμένα σχήματα προετοιμασίας (ΜΕΣΠ) έχουν σχεδιαστεί έτσι ώστε να είναι λιγότερο μυελοτοξικά, για την εκρίζωση δε της νόσου βασίζονται περισσότερο στη δράση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (GVL), που είναι ιδιαίτερα ισχυρή στη ΧΜΛ.^{12,13}

Οι μελέτες με ΜΕΣΠ σε αλλο-ΜΑΚ στη ΧΜΛ είναι περιορισμένες, επειδή η ανάπτυξη αυτών των σχημάτων, από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 και μετά, συνέπεσε με την αισθητή μείωση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων για το νόσημα αυτό.¹⁴⁻¹⁸ Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών με ΧΜΛ προέρχεται από αναδρομική μελέτη του EBMT και περιέλαβε 186 ασθενείς, διάμεσης ηλικίας 50 ετών (εύρος: 17-65), που μεταμοσχεύθηκαν με ΜΕΣΠ από συμβατό αδελφό ή μη συγγενή δότη. Εγκατάσταση μοσχεύματος επιτεύχθηκε σε 91% των ασθενών και η συνολική ανταπόκριση (πλήρης κυτταρογενετική ή μοριακή ύφεση) ήταν 87%. Η αθροιστική συχνότητα της υποτροπής ήταν 47% στα 3 έτη. Η συνολική επιβίωση ήταν 54% στα 3 έτη και ο μόνος ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση ήταν η προχωρημένη φάση της νόσου κατά την αλλο-ΜΑΚ. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η GVL δράση δεν είναι αποτελεσματική όταν υπάρχει μεγάλο φορτίο νόσου. Στη συγκεκριμένη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν ΜΕΣΠ που περιελάμβανε φλουνταραμπίνη, βουσουλφάνη και αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (Flu /Bu/ATG) είχαν τη μικρότερη TRM (11,6% στο 1 έτος) συγκριτικά με άλλους συνδυασμούς. Όσον αφορά στο EBMT score, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με EBMT score ≤ 2 είχαν 3ετή συνολική επιβίωση παρόμοια με την παρατηρούμενη με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, ενώ για τους ασθενείς με EBMT score >2 η επιβίωση φάνηκε να είναι καλύτερη με τα ΜΕΣΠ.¹³ Είναι γεγονός ότι αρκετοί ασθε-

νείς που υποβάλλονται σήμερα σε αλλο-ΜΑΚ για ΧΜΛ έχουν EBMT score >2, αφού η μεταμόσχευση καθυστερεί σημαντικά. Σε γενικές γραμμές, τα ΜΕΣΠ φαίνεται ότι έχουν θέση στην αντιμετώπιση ασθενών με ΧΜΛ ηλικίας άνω των 50 ετών με συννοσηρότητα. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για νεότερους ασθενείς, παρόλο που τα ΜΕΣΠ θα μπορούσαν να αποτελέσουν θεραπευτική επιλογή σε περιπτώσεις ασθενών που επιθυμούν να διατηρήσουν ικανότητα τεκνοποίησης. Η αυξημένη, όμως, συχνότητα υποτροπής αποτελεί τον κυριότερο προβληματισμό για τη χρήση ΜΕΣΠ, ιδιαίτερα στους νεότερους ασθενείς. Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι ο συνδυασμός ΜΕΣΠ με προληπτική χορήγηση imatinib από την εγκατάσταση του μοσχεύματος και για 1 έτος περίπου μετά την αλλο-ΜΑΚ, με σκοπό τη μείωση της συχνότητας της υποτροπής. Όπως φάνηκε από μια μικρή μελέτη, η οποία περιελάμβανε αφαίρεση T-λεμφοκυττάρων *in vivo* με τη χορήγηση alemtuzumab στο σχήμα προετοιμασίας, η χορήγηση του imatinib καθυστερεί την υποτροπή και την ανάγκη έγχυσης λεμφοκυττάρων του δότη (DLI). Η πλειοψηφία, όμως, των ασθενών υποτροπιάζουν αμέσως μετά τη διακοπή του imatinib και πρέπει να υποβληθούν όψιμα σε DLI για την επίτευξη μοριακής ύφεσης.¹⁹ Άρα, η διατήρηση και η ενίσχυση της GVL δράσης αποτελεί προϋπόθεση για την ίαση της ΧΜΛ μετά από μεταμόσχευση με ΜΕΣΠ.

Είδος δότη και πηγή μοσχεύματος

Με τον έλεγχο της HLA συμβατότητας με μοριακές τεχνικές σε επίπεδο αλληλίου, τα αποτελέσματα των αλλο-ΜΑΚ από συμβατούς μη συγγενείς δότες είναι συγκρίσιμα με αυτά των μεταμοσχεύσεων από συμβατό αδελφό.²⁰ Έτσι, η μεταμόσχευση από πλήρως συμβατό μη συγγενή δότη (συμβατότητα 8/8 στους τόπους HLA-A, -B, -C και -DRB1) είναι λογική επιλογή σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου υπό imatinib ή μη ικανοποιητική ανταπόκριση (suboptimal response) σε 2G-TKI.²¹

Δεν υπάρχουν σαφή δεδομένα ότι το περιφερικό αίμα υπερτερεί έναντι του μυελού των οστών σε αλλο-ΜΑΚ για ΧΜΛ ή για το αντίθετο. Γενικά, η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος (PBSC) προσφέρει ταχύτερη αποκατάσταση της αιμοποίησης συγκριτικά με το μυελό των οστών, αλλά συνοδεύεται από μεγαλύτερη συχνότητα οξείας και κυρίως εκτεταμένης χρόνιας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD).²² Αναφορικά με τη ΧΜΛ, μια αναδρομική μελέτη βασισμένη σε δεδομένα από τα αρχεία του EBMT και του IBMTR έδειξε ότι η έκβαση των ασθενών σε χρόνια φάση, που υποβλήθηκαν σε αλλο-ΜΑΚ από συγγενή ιστοσυμβατό δότη, ήταν ανεξάρτητη της πηγής του μοσχεύματος.²³ Σε μεταγενέστερη ανάλυση της ίδιας μελέτης με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης (6 έτη), φάνηκε

ότι η επιβίωση χωρίς νόσο ήταν σημαντικά υψηλότερη με τα PBSC συγκριτικά με το μυελό των οστών για τους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε προχωρημένη φάση νόσου (33% έναντι 25%), αλλά χαμηλότερη σε αυτούς που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώτη χρόνια φάση (41% έναντι 61%), λόγω μεγαλύτερης όψιμης TRM.²⁴

Στην περίπτωση αλλο-ΜΑΚ από εθελοντές μη συγγενείς δότες, δεν υπάρχουν ειδικά για τη ΧΜΛ δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση των δύο πηγών μοσχεύματος. Πάντως, πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης φάσης III από τις Η.Π.Α., στην οποία 551 ασθενείς με διάφορες αιματολογικές κακοήθειες, συμπεριλαμβανομένης της ΧΜΛ, τυχαιοποιήθηκαν να υποβληθούν σε μεταμόσχευση με PBSC ή με μυελό των οστών από μη συγγενή δότη. Δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο πηγών μοσχεύματος ως προς την ολική επιβίωση, την επιβίωση χωρίς νόσο και τη συχνότητα της υποτροπής. Παρατηρήθηκε, όμως, σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα χρόνιας GVHD στην ομάδα των PBSC συγκριτικά με το μυελό (53% έναντι 40%). Η δε αθροιστική επίπτωση της εκτεταμένης χρόνιας GVHD ήταν 46% με τα PBSC και 31% με το μυελό των οστών. Η συχνότητα ανεπάρκειας του μοσχεύματος ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα του μυελού (8% έναντι 0%).²⁵ Αν και από τα υπάρχοντα δεδομένα δεν είναι δυνατό να καθοριστεί ποια είναι η προτιμητέα πηγή μοσχεύματος, η χρήση των PBSC έχει επικρατήσει έναντι του μυελού στην κλινική πράξη. Η αυξημένη, όμως, συχνότητα της χρόνιας GVHD και η νοσηρότητα που αυτή συνεπάγεται πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ασθενών με ΧΜΛ στους οποίους η GVHD αναμένεται να είναι βαριά ή δεν είναι επιθυμητή (μεταμόσχευση σε 1η χρόνια φάση, ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, γυναίκα δότες και άνδρας λήπτες, ασυμβατότητα HLA μεταξύ δότη και λήπτη). Στις περιπτώσεις αυτές, η χρήση μυελού των οστών ως πηγής μοσχεύματος είναι προτιμητέα.

Η εμπειρία από τη μεταμόσχευση μη συγγενικού ομφαλοπλακουντιακού αίματος (ΟΠΑ) στη ΧΜΛ είναι πολύ περιορισμένη, ιδιαίτερα σε ενήλικες ασθενείς.^{26,27} Λόγω της υψηλής πρώιμης TRM (20-40%), το ΟΠΑ επί του παρόντος αποτελεί εναλλακτική πηγή μοσχεύματος μόνο για τους ασθενείς που έχουν απόλυτη ανάγκη αλλογενούς μεταμόσχευσης και δεν διαθέτουν ενήλικα δότη με αποδεκτή συμβατότητα (*7/8 αλληλία HLA).

Επίδραση προηγηθείσας θεραπείας με TKI στην έκβαση της αλλο-ΜΑΚ

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αλλο-ΜΑΚ για ΧΜΛ έχουν προηγουμένως λάβει τουλάχιστον μία γραμμική θεραπεία με TKI. Σε αρκετές περιπτώσεις η διάρκεια της θεραπείας αυτής ξεπερνάει τα 2 έτη. Υπήρξε

ανησυχία ότι η μακροχρόνια χρήση TKI μπορεί να έχει αρνητική επίδραση στην αλλο-ΜΑΚ. Συγκεκριμένα, η άμεση τοξικότητα του φαρμάκου, η διαταραχή της λειτουργίας ζωτικών οργάνων, η ανοσοκαταστολή, η επιλογή περισσότερο ανθεκτικών και επιθετικών κλώνων και η καθυστέρηση της μεταμόσχευσης για περισσότερο από 1 έτος από τη διάγνωση θα μπορούσαν να αυξήσουν τη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιπλοκών από την αλλο-ΜΑΚ.²⁸

Από το 2003 που δημοσιεύτηκαν οι πρώτες μελέτες αναφορικά με την επίδραση του imatinib στην αλλο-ΜΑΚ, έγινε κατανοητό ότι οι παραπάνω υποθέσεις κατά κανόνα δεν ισχύουν. Οι Shimonι και συν έδειξαν πως λόγω των αποτελεσμάτων της θεραπείας με TKI, οι περισσότεροι ασθενείς ήταν σε λιγότερο προχωρημένη φάση της νόσου, επομένως και σε καλύτερη κατάσταση ικανότητας, σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει TKI.²⁸ Η προηγηθείσα χρήση imatinib δεν φάνηκε να επηρεάζει δυσμενώς την εγκατάσταση του μοσχεύματος ούτε την TRM, παρόλο που σημειώθηκε αυξημένη ηπατική τοξικότητα και επίπτωση φλεβοαποφρακτικής νόσου του ήπατος. Επίσης, το imatinib δεν ενοχοποιήθηκε για μεγαλύτερη συχνότητα GVHD.²⁹⁻³¹ Η Γερμανική Ομάδα Μελέτης της ΧΜΛ δημοσίευσε το 2010 τα αποτελέσματα της αλλο-ΜΑΚ σε 84 ασθενείς που είχαν αποτύχει στη θεραπεία με imatinib. Η TRM ήταν 8% στο σύνολο των ασθενών, η δε 3ετής ολική επιβίωση ήταν 91% για τους ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν σε χρόνια φάση και 59% για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο κατά την αλλο-ΜΑΚ.⁹ Φαίνεται ότι η ελάττωση του φορτίου της νόσου μετά από αγωγή με imatinib, τελικά έχει ευεργετικά αποτελέσματα για την έκβαση της αλλο-ΜΑΚ, ιδιαίτερα στη χρόνια φάση της ΧΜΛ, ενώ δεν έχει διαπιστωθεί παρόμοια θετική επίδραση του imatinib όταν η φάση της νόσου κατά τη μεταμόσχευση είναι προχωρημένη.

Αν και ο αριθμός των μελετών και των ασθενών είναι περιορισμένος, ούτε το dasatinib ή το nilotinib φαίνεται να έχουν αρνητική επίπτωση στα αποτελέσματα της αλλο-ΜΑΚ, όσον αφορά στην τοξικότητα, την TRM και την ολική επιβίωση. Η συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια των φαρμάκων αυτών είναι η μυελοτοξικότητα, η οποία μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την αλλο-ΜΑΚ μόνον αν είναι σοβαρού βαθμού, συνοδευόμενη από λοίμωξη. Η ηπατική τοξικότητα της μεταμόσχευσης μετά από θεραπεία με δεύτερης γενιάς TKI δεν διαφέρει από την αναμενόμενη.^{32,33} Πρέπει να σημειωθεί ότι στις υπάρχουσες μελέτες η διάμεση διάρκεια προηγηθείσας θεραπείας με TKI ήταν μικρότερη από 2 έτη και μόνο ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (περίπου 10%) είχε εκτεθεί στο imatinib για περισσότερο από 3 έτη.^{9,29} Παραμένει αναπάντητο, λοιπόν, το ερώτημα εάν η μακροχρόνια αγωγή με TKI μπορεί τελικά να επιδεινώσει την έκβαση της μεταμόσχευσης.

Η ΑΛΛΟ-ΜΑΚ ΩΣ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρώτη χρόνια φάση

Ο ρόλος της αλλο-ΜΑΚ στη χρόνια φάση της ΧΜΛ έχει διαφοροποιηθεί σημαντικά στην εποχή των TKI.³⁴⁻³⁶ Οι Hehlmann και συν, σε τυχαioποιημένη μελέτη, συνέκριναν την αλλο-ΜΑΚ με τους TKI ως θεραπεία 1ης γραμμής στη ΧΜΛ σε χρόνια φάση. Διαπιστώθηκε πως παρά το γεγονός ότι μετά από αλλο-ΜΑΚ επιτυγχάνονται μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους κυτταρογενετικής (CCgR) και μείζονας μοριακής ύφεσης (MMR), η συνολική επιβίωση ελαττώνεται συνεχώς σε βάθος χρόνου, λόγω όψιμης υποτροπής και κυρίως λόγω TRM.³⁵ Αντίθετα, η θεραπεία με TKI υπερέρχει σαφώς της αλλο-ΜΑΚ από άποψη επιβίωσης στα 8 έτη παρακολούθησης, ιδιαίτερα σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου, σύμφωνα με το Hasford score.^{37,38} Ασθενείς υψηλού κινδύνου κατα Sokal³⁹ ή Hasford⁴⁰, αλλά χαμηλού κινδύνου για μεταμόσχευση, σύμφωνα με τα κριτήρια του EBMT, θεωρητικά θα μπορούσαν να υποβληθούν σε αλλο-ΜΑΚ εξαρχής. Όμως, επειδή η TRM παραμένει υπολογίσιμη ακόμα και σε αυτήν την ομάδα των ασθενών (10-15%), η θεραπεία 1ης γραμμής με TKI προτιμάται έναντι της αλλο-ΜΑΚ, ιδιαίτερα μετά την εισαγωγή των 2G-TKI. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς ηλικίας <20 ετών που διαθέτουν ιστοσυμβατό αδελφό δότη.²¹

Επιπρόσθετες κυτταρογενετικές ανωμαλίες κατά τη διάγνωση

Είναι γνωστό ότι 10-12% των ασθενών με ΧΜΛ φέρουν επιπρόσθετες χρωμοσωμικές ανωμαλίες (ACA) κατά τη διάγνωση, που περιλαμβάνουν παραλλαγές της αντιμετάθεσης Philadelphia [t(v;22)], απώλεια του χρωμοσώματος Y (-Y), καθώς και «γνήσιες» ACA σε ποσοστό <5%. Κατά την εξέλιξη της νόσου, το ποσοστό των ACA ανέρχεται στο 80% των περιπτώσεων.^{41,42} Οι ACA που εμφανίζονται σταθερά και σε υψηλή συχνότητα (>80%) σε προχωρημένη φάση ΧΜΛ είναι η τρισωμία 8, ο διπλασιασμός του χρωμοσώματος Ph και το ισοχρωμόσωμα 17(q10). Αυτές χαρακτηρίζονται ως η «κύρια οδός» κυτταρογενετικής εξέλιξης (major-route ACA), σε αντιδιαστολή με τη «δευτερεύουσα οδό» (minor-route ACA) που περιλαμβάνει ACA που παρατηρούνται σπάνια (<15%) σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση της νόσου, όπως είναι οι αντιμεταθέσεις t(3;12), t(4;6), t(2;16) και t(1;21).⁴³ Η επίδραση της ύπαρξης ACA κατά τη διάγνωση στην πρόγνωση της ΧΜΛ, μελετήθηκε πρόσφατα σε 1151 ασθενείς από την τυχαioποιημένη Γερμανική μελέτη CML IV. Οι ερευνητές εξέτασαν την επίδραση στην έκβαση της νόσου των t(v;22) και των major- και minor-route ACA σε ασθενείς που έλαβαν imatinib ως μονοθεραπεία ή σε

συνδυασμό με ιντερφερόνη-α ή αρασυτίνη. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς με major-route ACA έχουν σαφώς χαμηλότερη επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) και ολική επιβίωση (50% και 53% στα 5 έτη αντίστοιχα). Ακόμη, το διάμεσο διάστημα για την επίτευξη CCgR και MMR ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στους ασθενείς με major-route ACA. Αυτή η μικρή ομάδα ασθενών (1,4% στη συγκεκριμένη μελέτη) έχει δυσμενή πρόγνωση και πρέπει να αντιμετωπίζεται πρώιμα με αλλο-ΜΑΚ ή εναλλακτική θεραπεία.⁴⁴

Βλαστική ή επιταχυνόμενη φάση κατά τη διάγνωση

Ο ρόλος της αλλο-ΜΑΚ ως 1ης γραμμής θεραπείας ασθενών σε βλαστική κρίση ΧΜΛ κατά τη διάγνωση είναι σαφής. Οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται σε βλαστική φάση παρουσιάζουν χαμηλή συχνότητα κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (16%) στο imatinib. Οι ανταποκρίσεις είναι βραχύβιες και η διάμεση επιβίωση δεν ξεπερνά τους 7 μήνες.⁴⁵ Όπως προαναφέρθηκε, η έκβαση της αλλο-ΜΑΚ εξαρτάται από το στάδιο της νόσου κατά τη μεταμόσχευση. Η επιβίωση των ασθενών που μεταμοσχεύονται σε έκδηλη βλαστική φάση είναι κάτω από 20%. Προκειμένου, λοιπόν, να βελτιωθούν τα αποτελέσματα για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο, θεωρείται απαραίτητη η επίτευξη δεύτερης χρόνιας φάσης με χορήγηση ενός TKI, χημειοθεραπείας ή συνδυασμού αυτών πριν τη διενέργεια της αλλο-ΜΑΚ.

Στην επιταχυνόμενη φάση, όπου η 6-ετής επιβίωση υπό imatinib φτάνει το 50%, η θέση της αλλο-ΜΑΚ δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Οι περιπτώσεις ΧΜΛ που χαρακτηρίζονται ως επιταχυνόμενη φάση κατά τη διάγνωση αποτελούν μια ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα ασθενών. Η κατάσταση της νόσου μπορεί να ποικίλλει από ελαφρά πιο προχωρημένη νόσο σε σχέση με τη χρόνια φάση μέχρι σχεδόν βλαστική κρίση. Ασθενείς με λιγότερο προχωρημένη νόσο μπορούν να έχουν καλή ανταπόκριση στους TKI και πρέπει να αντιμετωπίζονται παρόμοια με τους ασθενείς που διαγιγνώσκονται σε χρόνια φάση. Αντίθετα, οι ασθενείς που είναι στα πρόθυρα βλαστικής κρίσης πρέπει να υποβάλλονται σε επιθετική θεραπεία και έγκαιρα σε αλλο-ΜΑΚ. Δεν υπάρχουν, προς το παρόν, αξιόπιστοι βιολογικοί δείκτες για τη διάκριση προγνωστικών ομάδων μεταξύ των ασθενών που διαγιγνώσκονται σε επιταχυνόμενη φάση. Μια πρόσφατη προοπτική, αλλά όχι τυχαίοποιημένη, μελέτη από την Κίνα συνέκρινε τα αποτελέσματα της χορήγησης imatinib έναντι της αλλο-ΜΑΚ στην αντιμετώπιση ασθενών με ΧΜΛ σε επιταχυνόμενη φάση. Αναγνωρίστηκαν τρεις ανεξάρτητοι δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση και την PFS: διάρκεια ΧΜΛ ≥ 12 μήνες, αιμοσφαιρίνη

<10 g/dL και ποσοστό βλαστών στο περιφερικό αίμα $\geq 5\%$. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τρεις προγνωστικές ομάδες, δηλαδή χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου, ανάλογα με την παρουσία κανενός, ενός ή δύο από τους ανωτέρω παράγοντες αντίστοιχα. Παρατήθηκε ότι στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου η επιλογή της θεραπείας δεν επηρέασε την έκβαση. Τα αποτελέσματα ήταν εξίσου καλά με το imatinib και την αλλο-ΜΑΚ, με δετή PFS και ολική επιβίωση της τάξης του 80%. Αντίθετα, στις ομάδες ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, τα αποτελέσματα της αλλο-ΜΑΚ υπερείχαν. Ιδιαίτερα για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου, η 5ετής επιβίωση ήταν 100% με την αλλο-ΜΑΚ έναντι 18,8% με το imatinib. Επομένως, η αλλο-ΜΑΚ αποτελεί θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με επιταχυνόμενη φάση ΧΜΛ υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου. Από την άλλη, στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου προτείνεται έναρξη θεραπείας με imatinib, στενή παρακολούθηση της ανταπόκρισης και επί αποτυχίας, αλλο-ΜΑΚ.⁴⁶

Η ΑΛΛΟ-ΜΑΚ ΩΣ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΚΑΙ ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι ασθενείς που εμφανίζουν αποτυχία στην 1ης γραμμής θεραπεία με imatinib, μπορούν να αντιμετωπιστούν με 2G-TKI ή αλλο-ΜΑΚ. Η αντίσταση στο imatinib, σύμφωνα με το European Leukemia Net, ορίζεται ως αποτυχία επίτευξης πλήρους αιματολογικής ύφεσης στους 3 μήνες, οποιασδήποτε κυτταρογενετικής ύφεσης στους 6 μήνες, πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης στους 18 μήνες ή απώλεια αιματολογικής ή πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης ή εμφάνιση νέων μεταλλάξεων.²¹ Αξίζει να σημειωθεί ότι κάποιοι από τους ασθενείς που εμφανίζουν αντίσταση στο imatinib παραμένουν σε χρόνια φάση, ενώ άλλοι εμφανίζουν εξέλιξη νόσου σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Πιθανολογείται ότι οι διαφορετικές μορφές έκφρασης της αντίστασης οφείλονται σε διαφορετικούς μηχανισμούς, με αποτέλεσμα να διαφοροποιείται και η πρόγνωση σε κάθε περίπτωση. Οι ασθενείς με αντίσταση στο imatinib αποτελούν μια ετερογενή ομάδα και δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν με τον ίδιο τρόπο.¹²

Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση υπό θεραπεία με imatinib

Η εξέλιξη σε προχωρημένη φάση της νόσου υπό imatinib έχει δυσμενέστατη πρόγνωση και επιβάλλεται προγραμματισμός για αλλο-ΜΑΚ το ταχύτερο δυνατό.⁴⁵ Στο μεσοδιάστημα μέχρι τη μεταμόσχευση, είναι σκόπιμη η προσπάθεια επίτευξης δεύτερης χρόνιας φάσης με χορήγηση 2G-TKI, χημειοθεραπείας ή συνδυασμού αυτών.

Μεταλλάξεις στην περιοχή κινάσης (KD) του χιμαιρικού γονιδίου BCR-ABL

Σε ασθενείς σε χρόνια φάση που λαμβάνουν θεραπεία 1ης γραμμής με imatinib, έλεγχος μεταλλάξεων BCR/ABL KD ενδείκνυται μόνο σε αποτυχία ή μη ικανοποιητική ανταπόκριση σύμφωνα με τα κριτήρια του ELN.²¹ Η ανίχνευση τέτοιων μεταλλάξεων μπορεί να καθοδηγήσει στην επιλογή του κατάλληλου 2G-TKI (dasatinib ή nilotinib) και στην περίπτωση της μετάλλαξης T315I, που δεν ανταποκρίνεται σε κανένα από τα παραπάνω φάρμακα, να υποδείξει την ανάγκη για αλλο-MAK ή πειραματική θεραπεία.^{47,48} Σε ασθενείς με αντοχή στο imatinib που λαμβάνουν 2ης γραμμής θεραπεία με 2G-TKI, έλεγχος μεταλλάξεων απαιτείται στην περίπτωση αποτυχίας αιματολογικής ή κυτταρογενετικής ανταπόκρισης.⁴⁹

Πρέπει να σημειωθεί ότι η εμφάνιση μεταλλάξεων υπό imatinib, ανεξάρτητα από την ευαισθησία τους στους 2G-TKI, σηματοδοτεί κίνδυνο εξέλιξης της νόσου και απαιτεί εγρήγορση για το ενδεχόμενο διενέργειας αλλο-MAK. Αυτό υποδεικνύει πρόσφατη μελέτη από το M.D. Anderson, που εξέτασε την επίδραση της παρουσίας μεταλλάξεων στην έκβαση της αλλο-MAK σε ασθενείς με προηγούμενη αποτυχία σε TKI. Στην υποομάδα των ασθενών που παρουσίαζαν μεταλλάξεις, η ολική επιβίωση στα 2 έτη μετά την αλλο-MAK ήταν σημαντικά κατώτερη συγκριτικά με τους ασθενείς με αμετάλλακτη BCR-ABL KD (44% έναντι 76% αντίστοιχα).⁵⁰ Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι, οι 15 από τους 19 ασθενείς που είχαν μεταλλάξεις μεταμοσχεύθηκαν σε επιταχυνόμενη φάση ή βλαστική κρίση. Με δεδομένο τον κίνδυνο για εξέλιξη του νοσήματος και τη δυσμενή έκβαση της μεταμόσχευσης, η αναζήτηση δότη για αλλο-MAK είναι σκόπιμο να γίνεται έγκαιρα στους ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις, ιδιαίτερα δε σε όσους έχουν χαμηλή πιθανότητα ανταπόκρισης στους 2G-TKI.

Πιθανότητα ανταπόκρισης σε δεύτερης γενιάς TKI

Σήμερα, οι περισσότεροι ασθενείς σε χρόνια φάση με αποτυχία στο imatinib τίθενται σε αγωγή με 2G-TKI. Η πιθανότητα πλήρους κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με dasatinib ή nilotinib είναι της τάξης του 40-45% και συνεπώς οι μισοί περίπου ασθενείς με αντοχή στο imatinib θα χρειαστούν θεραπεία τρίτης γραμμής. Επομένως, είναι απαραίτητο να γίνεται HLA τυποποίηση και αναζήτηση συμβατού δότη στους νεότερους ασθενείς από τη φάση της αποτυχίας στο imatinib, ώστε να είναι εφικτή η διενέργεια αλλο-MAK έγκαιρα σε όσους δεν παρουσιάσουν ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία 2ης γραμμής.

Σύμφωνα με τις τρέχουσες συστάσεις του ELN, η απο-

τυχία της θεραπείας με dasatinib ή nilotinib ορίζεται με προσωρινά (provisional) κριτήρια, που αφορούν κυρίως στην κυτταρογενετική ανταπόκριση: απουσία κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (CgR) μετά από 3 μήνες θεραπείας, ελάχιστη CgR στους 6 μήνες, απουσία μερικής CgR μετά από 1 έτος. Επίσης, αποτυχία θεωρείται η εμφάνιση νέων μεταλλάξεων της BCR-ABL KD με ανεπαρκή ευαισθησία στους TKI 2ης γενιάς σε οποιαδήποτε φάση της θεραπείας με αυτούς.²¹

Ένα προγνωστικό σύστημα για την πρόιμη πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία 2ης γραμμής με dasatinib ή nilotinib δημιουργήθηκε από την ομάδα του Hammersmith (Hammersmith score). Η βαθμολογία προκύπτει από τη συνεκτίμηση τριών παραμέτρων, που αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες για την ανταπόκριση στη θεραπεία 2ης γραμμής με TKI: 1) μέγιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση στη θεραπεία με imatinib (πλήρης: 0, Ph-θετικές μεταφάσεις 1-94%: 1 βαθμός, Ph-θετικές μεταφάσεις \geq 95%: 3 βαθμοί), 2) Sokal score στη διάγνωση (χαμηλό: 0, ενδιάμεσο ή υψηλό: 0,5 βαθμός) και 3) ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας με imatinib (απουσία ουδετεροπενίας: 0, επανειλημμένα επεισόδια ουδετεροπενίας που απαιτήσαν μείωση της δόσης του imatinib κάτω από 400 mg/ημέρα: 1 βαθμός). Με βάση το Hammersmith score, οι ασθενείς με αποτυχία στο imatinib διακρίνονται σε τρεις προγνωστικές ομάδες, δηλαδή σε ομάδα καλής (βαθμολογία: <1,5), ενδιάμεσης (βαθμολογία: 1,5-2,5) και πτωχής πρόγνωσης (βαθμολογία: >2,5). Η αθροιστική συχνότητα πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης με 2G-TKI στην ομάδα καλής πρόγνωσης είναι 100%, ενώ στις ομάδες ενδιάμεσης και πτωχής πρόγνωσης ήταν 52,2% και 13,8% αντίστοιχα. Στην παραπάνω μελέτη διαπιστώθηκε ακόμη, ότι το επίπεδο της κυτταρογενετικής ανταπόκρισης στους 3 μήνες από την έναρξη dasatinib ή nilotinib μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα επίτευξης πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης στους 12 μήνες. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν τουλάχιστον ελάχιστη κυτταρογενετική ανταπόκριση (Ph+ μεταφάσεις <95%) στους 3 μήνες έχουν σημαντικά μεγαλύτερη πιθανότητα επίτευξης πλήρους κυτταρογενετικής ύφεσης στο έτος, συγκριτικά με τους ασθενείς που δεν έχουν καμιά κυτταρογενετική ανταπόκριση (100% έναντι 0% αντίστοιχα).⁵¹ Παρόμοια συμπεράσματα προκύπτουν και από μελέτη του MD Anderson, στην οποία διαπιστώθηκε ότι η πρόιμη κυτταρογενετική ανταπόκριση στην αγωγή με 2G-TKI είναι ισχυρός καθοριστικός παράγοντας για την επίτευξη μείζονας κυτταρογενετικής ύφεσης στους 12 μήνες. Από τους ασθενείς που δεν παρουσίασαν καμιά κυτταρογενετική ανταπόκριση στους 3-6 μήνες, μόνο το 10% πέτυχε το στόχο της μείζονας κυτταρογενετικής ύφεσης στο έτος.⁵² Οι ασθενείς, λοιπόν, με χαμηλό Hammersmith score, αναμένεται ότι θα ωφεληθούν πρωτίστως από τη θεραπεία με 2G-TKI. Αντίθετα, οι ασθενείς με υψηλό Hammersmith

score πρέπει να θεωρηθούν υποψήφιοι για αλλο-ΜΑΚ, ιδιαίτερα εαν ταξινομούνται ως χαμηλού κινδύνου κατά EBMT. Οι ασθενείς με ενδιάμεσο Hammersmith score, καθώς και οι ασθενείς με υψηλό score που ταξινομούνται ως υψηλού κινδύνου για μεταμόσχευση κατά EBMT, μπορούν να θεραπευθούν αρχικά με 2G-TKI και η ένδειξη για αλλο-ΜΑΚ να εκτιμηθεί με βάση την κυτταρογενετική ανταπόκριση στους 3 μήνες.⁵¹

Πολύ πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι, η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στους TKI είναι εφικτή ακόμη πιο πρώιμα και συγκεκριμένα στους πρώτους 3 μήνες από την έναρξη θεραπείας 1ης γραμμής. Από την ομάδα του Hammersmith, σε 282 ασθενείς με ΧΜΛ σε χρόνια φάση που έλαβαν imatinib ως 1ης γραμμής θεραπεία και επί αποτυχίας dasatinib ή nilotinib, μελετήθηκαν τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL στους 3, 6 και 12 μήνες από την έναρξη του imatinib. Διαπιστώθηκε ότι τα επίπεδα των μεταγράφων στους 3 μήνες ήταν ο ισχυρότερος παράγοντας πρόβλεψης της ανταπόκρισης στη θεραπεία με TKI και της επιβίωσης. Οι ασθενείς που είχαν BCR-ABL >9,84% στους 3 μήνες, είχαν σημαντικά χαμηλότερη δετή επιβίωση (56,9% έναντι 93,3%, $p < 0,001$) και PFS (57% έναντι 92,8%, $p < 0,001$), καθώς και μικρότερη αθροιστική συχνότητα πλήρους κυταρογενετικής (CCgR) και πλήρους μοριακής ύφεσης (CMR), συγκριτικά με αυτούς που είχαν επίπεδα BCR-ABL <9,84%. Ακόμη, η επακόλουθη θεραπεία με 2G-TKI δεν διαφοροποιούσε σημαντικά την πρόγνωση, που βασιζόταν στην πρώιμη μέτρηση των μεταγράφων BCR-ABL υπό την αγωγή με imatinib.⁵³ Από την τυχαίοποιημένη μελέτη DASISION, σε ασθενείς που έλαβαν dasatinib ή imatinib ως θεραπεία 1ης γραμμής, ανακοινώθηκε τελευταία ότι η μείωση των μεταγράφων BCR-ABL σε επίπεδα $\leq 10\%$ στους 3 μήνες συσχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα επίτευξης CCgR στους 12 μήνες και μειωμένες μοριακής ύφεσης (MMR) στους 24 μήνες, καθώς και μειωμένη συχνότητα εξέλιξης σε επιταχυνόμενη/βλαστική φάση. Στο σκέλος του dasatinib, η PFS στους 24 μήνες ήταν 97% για τους ασθενείς που είχαν BCR-ABL $\leq 10\%$ στους 3 μήνες έναντι 83% στους ασθενείς με BCR-ABL >10%. Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν και στο σκέλος του imatinib (PFS 96% έναντι 85% αντίστοιχα).⁵⁴

Επίσης, σε 150 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που έλαβαν dasatinib στο πλαίσιο της μελέτης UK SPIRIT 2, η πιθανότητα επίτευξης πλήρους CgR ήταν 89% όταν τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL ήταν <10% στους 3 μήνες από την έναρξη της θεραπείας, ενώ ήταν μόλις 50,2% με υψηλότερα επίπεδα μεταγράφων. Τα προκαταρκτικά αυτά δεδομένα παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, επειδή καθιστούν δυνατή την πρώιμη αναγνώριση της υποομάδας των ασθενών (περίπου 10%) που δεν πρόκειται ανταποκριθούν σε 1ης ή 2ης γραμμής θεραπεία με 2G-TKI. Έτσι στο εξής, η αλλο-ΜΑΚ έχει δυναμικά ένδειξη ως έγκαιρη θεραπεία διάσωσης στους ασθενείς που

δεν παρουσιάζουν ικανοποιητική πρώιμη μοριακή ανταπόκριση στην αγωγή με TKI.⁵⁵

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Η αλλο-ΜΑΚ εξακολουθεί να έχει θέση στην αντιμετώπιση της ΧΜΛ, ακόμα και μετά την εισαγωγή των TKI στην κλινική πράξη και για ορισμένους ασθενείς αποτελεί τη μοναδική θεραπεία που προσφέρει δυνατότητα ίασης. Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες του European Leukemia Net (2009), υποψήφιοι για αλλο-ΜΑΚ είναι ασθενείς σε χρόνια φάση με αποτυχία στη θεραπεία με imatinib που φέρουν τη μετάλλαξη T315I, ασθενείς χωρίς ανταπόκριση στη θεραπεία με TKI δεύτερης γενιάς ή ασθενείς που παρουσιάζουν επιταχυνόμενη/βλαστική φάση κατά τη διάγνωση ή εξέλιξη νόσου υπό αγωγή με TKI (Πίνακας 3). Παρά την αισθητή μείωση του αριθμού των μεταμοσχεύσεων στη ΧΜΛ την τελευταία δεκαετία, η αλλο-ΜΑΚ παρα-

Πίνακας 3. Ενδείξεις αλλο-ΜΑΚ στη ΧΜΛ σύμφωνα με τις οδηγίες του European Leukemia Net (2009)

Θεραπεία 1ης γραμμής	Διάγνωση σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση
Θεραπεία 2ης γραμμής	Εξέλιξη σε επιταχυνόμενη ή βλαστική φάση υπό αγωγή με TKI Ασθενείς που φέρουν την μετάλλαξη T315I
Θεραπεία 3ης γραμμής	Όλοι οι ασθενείς με αποτυχία σε 2ης γενιάς TKI

Πίνακας 4. Πρώιμες ενδείξεις για αλλο-ΜΑΚ στη ΧΜΛ στο άμεσο μέλλον

Θεραπεία 1ης γραμμής	Παρουσία "major-route" επιπρόσθετων χρωμοσωμικών ανωμαλιών κατά τη διάγνωση
Θεραπεία 2ης γραμμής	Χαμηλή πιθανότητα ανταπόκρισης στην αγωγή με 2G-TKI μετά από αποτυχία στο imatinib (Hammersmith score >2,5) Απουσία κυτταρογενετικής ανταπόκρισης (Ph+ μεταφάσεις >95%) στους 3 μήνες αγωγής με 2G-TKI Επίπεδα μεταγράφων BCR-ABL >10% στους 3 μήνες αγωγής με 2G-TKI

μένει επίκαιρη, γιατί ο ρόλος της αναπροσαρμόζεται συνεχώς υπό το φως των νεότερων δεδομένων (Πίνακας 4). Με βάση, λοιπόν, τα τελευταία ευρήματα από μεγάλες προοπτικές μελέτες, η εκτίμηση της μοριακής ανταπόκρισης πρώιμα κατά τη θεραπεία με TKI, ιδιαίτερα 2ης γενιάς, ενδέχεται να οδηγήσει στην πιο έγκαιρη επιλογή των ασθενών που χρειάζονται μεταμόσχευση. Η προοπτική αυτή αφενός παρέχει τη δυνατότητα ανεύρεσης πλέον κατάλληλου δότη, αφετέρου ενδέχεται να βελτιώσει σημαντικά την έκβαση της μεταμόσχευσης, που εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τη φάση της νόσου και το χρό-

νο από τη διάγνωση, ακόμη και στην εποχή των TKI.²⁹ Στο προσεχές μέλλον, λοιπόν, η μεταμόσχευση μπορεί να αποτελεί θεραπεία 2ης γραμμής της ΧΜΛ, με βάση τα επίπεδα των μεταγράφων BCR-ABL σε καθορισμένα χρονικά ορόσημα κατά την πρώιμη φάση της αγωγής με TKI. Στο πλαίσιο αυτό, καθίσταται δυνατός ο ορθολογικός σχεδιασμός της αλλο-ΜΑΚ (στάθμιση κινδύνου/οφέλους, επιλογή σχήματος προετοιμασίας, είδους δότη και πηγής μοσχεύματος), που ενδέχεται να αποτελέσει υπόδειγμα για τη μεταμόσχευση και σε άλλες αιματολογικές κακοήθειες.

The role of Stem Cell Transplantation in CML: For which patients and when

by Ifigeneia Tzannou and Ioannis Baltadakis

Department of Hematology and Stem Cell Transplantation Unit, Evangelismos General Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT) was the first modality proven to be curative for chronic myeloid leukemia (CML) by eradication of the malignant Philadelphia-positive clone. Since the introduction of the first tyrosine kinase inhibitor (TKI), imatinib, and the outstanding results obtained by targeted therapy, allo-SCT is no longer a first-line treatment for the majority of CML cases. However, allo-SCT is currently a therapeutic option for the considerable proportion of patients (40%) who fail up front treatment with imatinib. The decision to proceed to allo-SCT depends on carefully weighting the expected benefits against the estimated risks of the procedure. The risk of transplantation is assessed by the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) score which maintains its validity nowadays, with an improvement of survival by 10-15% for all risk categories over the last decade. The EBMT risk score combined with the recently developed hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) could result in a more accurate prediction of the outcome of allo-SCT on individual patient basis, thereby facilitating better selection of suitable transplant candidates and allowing for customization of the procedure according to risk. The latter can be pursued by the choice of the appropriate conditioning regimen (myeloablative or reduced-intensity) in concert with the preemptive use of TKI and exploitation of the graft-versus-leukemia (GVL) effect by donor lymphocyte infusions (DLI) post transplant. For patients with advanced disease, improvement of the results of allo-SCT can be accomplished by pre-transplant use of TKI in order to achieve a second chronic phase. Moreover, the outcomes of unrelated donor SCT, have become comparable to those of matched sibling transplants, due to selection of more compatible donors by DNA-based HLA typing techniques. According to current European Leukemia Net guidelines (2009), allo-SCT is mainly recommended for patients with advanced phase CML at presentation or with disease progression under imatinib treatment, as well as upon failure of therapy with second generation TKI (2G-TKI). However, the indications and the timing of allo-SCT in the era of TKI are subject to continuous revision in the light of emerging data from recent clinical studies. Patients with unfavorable outcomes with second-line TKI can be identified in advance, based on Sokal score at diagnosis, prior cytogenetic response (CgR) to imatinib, and occurrence of neutropenia during imatinib treatment (Hammersmith score), as well as by the absence of any CgR at 3 months of therapy with 2G-TKI. Furthermore, the level of molecular response at 3 months of treatment may define a subgroup of about 10% of patients, who are not going to respond to first- or second-line therapy with 2G-TKI. Therefore, in the immediate future, transplantation may be considered as a timely, second-line therapy for suitable patients according to the molecular response at the first 3 months of treatment with TKI. This approach will allow for a more rational design of the procedure, and may improve further the outcomes of allo-SCT in CML, which are largely dependent on disease phase and on the interval from diagnosis to transplant.

Βιβλιογραφία

1. Fefer A, Cheever MA, Thomas ED, et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irradiation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300:333-337.
2. Goldman JM. Allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia-status in 2007. *Bone Mar Transpl* 2008; 42:S11-S13.
3. Boehm A, Walcherberger B, Sperr WR, et al. Improved outcome in patients with chronic myelogenous leukemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation over the past 25 years: a single center experience. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17:133-140.
4. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91:513-521.
5. O'Brien SG, Guilhot F, Goldman JM, et al. International Randomized Study of Interferon Versus STI571 (IRIS) 7-year follow-up: sustained survival, low rate of transformation and increased rate of major molecular response (MMR) in patients (pts) with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CMLCP) treated with imatinib (IM). *Blood* 2008; 112:Abstract 186.
6. Venepalli N, Rezvani K, Mielke S, Savani BN. Role of allo-SCT for CML in 2010. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:1579-1586.
7. Pavlu J, Szydlo RM, Goldman JM, Apperley J. Three decades of transplantation in chronic myeloid leukemia: what have we learned? *Blood* 2011; 117:755-763.
8. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, et al. Risk assessment of patients with chronic myeloid leukemia before allogeneic blood and marrow transplantation: Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352:1087-1092.
9. Saussele S, Lauseker M, Gratwohl A, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation (allo-SCT) for chronic myeloid leukemia in the imatinib era: evaluation of its impact within a subgroup of the randomized German CML study IV. *Blood* 2010; 115:1880-1885.
10. Sorror ML, Maris MB, Storb R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)-specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005; 106:2912-2919.
11. Pavlu J, Kew A, Taylor-Roberts B, et al. Optimizing patient selection for allogeneic hematopoietic cell transplantation in chronic myeloid leukemia in chronic phase. *Blood* 2010; 115:4018-4020.
12. Apperley JF. Managing the patient with chronic myeloid leukemia through and after allogeneic stem cell transplantation. *Hematology* 2006:226-232.
13. Crawley C, Szydlo R, Lancette M et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106:2969-2976.
14. Bornhauser M, Kiehl M, Siegert W et al. Dose-reduced conditioning for allografting in 44 patients with chronic myeloid leukaemia: a retrospective analysis. *Br J Haematol* 2001; 115:119-124.
15. Das M, Saikia TK, Advani SH, et al. Use of a reduced-intensity conditioning regimen for allogeneic transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:125-129.
16. Sloand E, Childs RW, Solomon S et al. The graft-versus-leukemia effect of nonmyeloablative stem cell allografts may not be sufficient to cure chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32:897-901.
17. Weisser M, Schleuning M, Ledderose G et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34:1083-1088.
18. Kubriaei P, Derty MA, Giralt S, et al. Long-term follow-up of allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning for patients with chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110:3456-3462.
19. Olavarria E, Siddique S, Griffiths MJ, et al. Posttransplantation imatinib as a strategy to postpone the requirement for immunotherapy in patients undergoing reduced intensity allografts for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 110:4614-4617.
20. Davies SM, DeFor TE, McGlave PB, et al. Equivalent outcomes in patients with chronic myelogenous leukemia after early transplantation of phenotypically matched bone marrow from related or unrelated donors. *Am J Med* 2001; 110:339-346.
21. Baccarani M, Cortes J, Pane F, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European Leukemia Net. *J Clin Oncol* 2009; 27:6041-6051.
22. Stem Cell Trialists' Collaborative Group. Allogeneic Peripheral Blood Stem-Cell Compared With Bone Marrow Transplantation in the Management of Hematologic Malignancies: An Individual Patient Data Meta-Analysis of Nine Randomized Trials. *J Clin Oncol* 2005; 23:5074-5087.
23. Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM et al. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Blood* 2000; 95:3702-370.
24. Schmitz N, Eapen M, Horowitz MM, et al. Long-term outcome of patients given transplants of mobilized blood or bone marrow: a report from the International Bone Marrow Transplantation Registry and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood* 2006; 108:4288-4290.
25. Anasetti C, Brent LR, Lee SJ, et al. Increased incidence of chronic graft-versus-host disease (GVHD) and no

- survival advantage with filgrastim-mobilized peripheral blood stem cells (PBSC) compared to bone marrow (BM) transplants from unrelated donors: results of Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN) protocol 0201, a phase III, prospective, randomized trial. *Blood* 2011; 118:Abstract 1.
26. Nagamura-Inoue T, Kai S, Azuma H, et al. Unrelated cord blood transplantation in CML: Japan Cord Blood Bank Network analysis. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:241–251.
 27. Sanz GF, Saavedra S, Jimenez C, et al. Unrelated donor cord blood transplantation in adults with chronic myelogenous leukemia: results in nine patients from a single institution. *Bone Marrow Transplant* 2001; 27:693–701.
 28. Shimoni A, Kroger N, Zander AR, et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia positive acute leukemias. *Leukemia* 2003; 17:290-297.
 29. Lee SJ, Kukreja M, Wang T, et al. Impact of prior imatinib mesylate on the outcome of hemotopoietic cell transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112:3500-3507.
 30. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109:1782-1789.
 31. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Hematologica* 2006; 91:452-459.
 32. Jabbour E, Cortes J, Kantarjian H, et al. Novel tyrosine kinase inhibitor therapy before allogeneic stem cell transplantation in patients with chronic myeloid leukemia. *Cancer* 2007; 110:340-344.
 33. Shimoni A, Leiba M, Schleuning M, et al. Prior treatment with the tyrosine kinase inhibitors dasatinib and nilotinib allows stem cell transplantation (SCT) in a less advanced disease phase and does not increase SCT toxicity in patients with chronic myelogenous leukemia and Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2009; 23:190-194.
 34. Bittencourt H, Funke V, Fogliatto L, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic BMT for patients with chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *Bone Marrow Transplant* 2008; 42:597-600.
 35. Hehlmann R, Berger U, Pffirmann M, et al. Drug treatment is superior to allografting as first line therapy in chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109:4686-4692.
 36. Goldman JM, Navneet SM, Klein JP, et al. Relapse and late mortality in 5-year survivors of myeloablative allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in first chronic phase. *J Clin Oncol* 2010; 28:1888-1895.
 37. Copelan EA, Crilley PA, Szer J, et al. Late mortality and relapse following BuCy2 and HLA-identical sibling marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009; 15:851-855.
 38. Robin M, Guardiola P, Devergie A, et al. A 10-year median follow-up study after allogeneic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in chronic phase from HLA-identical sibling donors. *Leukemia* 2005; 19:1613-1620.
 39. Sokal JE, Cox EB, Baccarani M, et al. Prognostic discrimination in “good risk” chronic granulocytic leukemia. *Blood* 1984; 63:789-799.
 40. Hasford J, Pffirmann M, Hehlmann R, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:850-858.
 41. Skorski T. BCR/ABL, DNA damage and DNA repair: Implications for new treatment concepts. *Leuk Lymphoma* 2008; 49:610-614.
 42. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007; 370:342-350.
 43. Mitelman F. The Cytogenetic Scenario of Chronic Myeloid Leukemia. *Leuk Lymphoma* 1993; 11(s1):11-15.
 44. Fabarius A, Leitner A, Hochhaus A, et al. Impact of additional cytogenetic aberrations at diagnosis on prognosis of CML: long-term observation of 1151 patients from the randomized CML Study IV. *Blood* 2011; 26:6760-6768.
 45. Kantarjian H, Cortes J, O’Brien S, et al. Imatinib mesylate (STI571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99:3547-3553.
 46. Jiang Q, Xu L-P, Liu D-H, et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase. *Blood* 2011; 117:3032-3040.
 47. Jabbour E, Jones D, Kantarjian HM, et al. Long-term outcome of patients with chronic myeloid leukemia treated with second-generation tyrosine kinase inhibitors after imatinib failure is predicted by the in vitro sensitivity of BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood* 2009; 114:2037-2043.
 48. Muller MC, Cortes JE, Kim DW, et al. Dasatinib treatment of chronic-phase chronic myeloid leukemia: analysis of responses according to preexisting BCR-ABL mutations. *Blood* 2009; 114:4944-4953.
 49. Soverini S, Hochhaus A, Nicolini FE, et al. BCR-ABL kinase domain mutation analysis in CML patients treated with TKIs: recommendations from ELN expert panel. *Blood* 2011; 118:1208-1215.
 50. Jabbour E, Cortes J, Santos FPS, et al. Results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia patients who failed tyrosine kinase inhibitors after developing BCR-ABL kinase domain mutations. *Blood* 2011; 117:3641-3647.
 51. Milojkovic D, Nicholson E, Apperley JF, et al. Early prediction of success or failure using second generation tyrosine kinase inhibitors for chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2010; 95:224-231.
 52. Tam CS, Kantarjian H, Garcia-Manero G, et al. Failure to achieve a major cytogenetic response by 12 months defines inadequate response in patients receiving nilotinib or dasatinib as second or subsequent line therapy for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2008; 112:516-518.
 53. Marin D, Ibrahim AR, Lucas C, et al. Assessment of BCR-ABL1 transcript levels at 3 months is the only requirement for predicting outcome for patients with chronic myeloid

- leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2012; 30:232-238.
54. Hochhaus A, Saglio G, Chuah C, et al. Dasatinib and imatinib-induced reductions in BCR-ABL transcript levels below 10% at 3 months are associated with improved responses in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP): analysis of molecular response kinetics in the DASISION trial. *Blood* 2011; 118:Abstract 2767.
55. Marin D, Hedgley C, Clark RE, et al. The predictive value of early molecular response in chronic phase CML patients treated with dasatinib first line therapy. *Blood* 2011; 118:Abstract 785.