

## Η θέση της αυτόλογης μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων στις οξείες λευχαιμίες

Σπυρίδων Χονδρόπουλος<sup>1</sup>, Αλέξανδρος Σπυριδωνίδης<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Οι οξείες λευχαιμίες αποτελούν καταστροφικά αιματολογικά νοσήματα που εμφανίζονται σε όλες τις ηλικιακές ομάδες του πληθυσμού. Παρόλες τις εξελίξεις στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου καθώς και τις βελτιώσεις της υποστηρικτικής αγωγής, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών που αρχικώς θα ανταποκριθούν στη θεραπεία θα υποτροπιάζουν αργότερα. Η θεραπευτική φαρέτρα για την εδραίωση της αρχικής ανταπόκρισης περιλαμβάνει τρεις στρατηγικές: εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία, αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και αλλογενή μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Στο παρόν άρθρο συζητούμε τα δεδομένα που υπάρχουν αναφορικά με τη χρήση της αυτόλογης μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων ως θεραπευτική στρατηγική στις οξείες λευχαιμίες.

Haema 2013; 4(3): 253-262 Copyright EAE

### Εισαγωγή

Στην καθημερινή κλινική πράξη συχνά ανακλύπουν ερωτήσεις χωρίς σαφή απάντηση όπως αναδεικνύουν τα παρακάτω κλινικά παραδείγματα:

Ασθενής 56 ετών με διάγνωση οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας υψηλού κινδύνου σε 1<sup>η</sup> ύφεση, που νοσηλεύεται για να συνεχίσει την προβλεπόμενη χημειοθεραπεία του και ο οποίος είναι αρνητικός στην πρόταση που του έχετε κάνει για αλλογενή μεταμόσχευση από συμβατό μη-συγγενή δότη, κατά τη διάρκεια της ιατρικής επίσκεψης, σας αναφέρει ότι ένας γνωστός του με πολλαπλόν μυέλωμα υπεβλήθη σε μεταμόσχευση με «δικά του κύτταρα» και σας ρωτά αν αυτή η μέθοδος έχει θέση στη δική του περίπτωση.

Ασθενής 41 ετών με διάγνωση οξείας μυελογενούς λευχαιμίας με φυσιολογικό καρυότυπο, σε πλήρη ύφεση μετά από τη χημειοθεραπεία εφόδου, χωρίς αδέρφια και με έναν σπάνιο συνδυασμό HLA απλοτύπων, που καθιστά εξαιρετικά δύσκολη την εύρεση συμβατού μη-συγγενή δότη, συζητά μαζί σας για την περαιτέρω στρατηγική της θεραπείας του. Κατά τη διάρκεια της συζήτησης σας ρω-

τά ποια είναι η γνώμη σας για τη μεταμόσχευση από τον «εαυτό του» που διάβασε τυχαία στο διαδίκτυο.

### Οξεία Λεμφοβλαστική Λευχαιμία

Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) αποτελεί τον συχνότερο τύπο λευχαιμίας στην παιδική ηλικία αλλά ανευρίσκεται και στους ενηλίκους (20% όλων των περιπτώσεων ΟΛΛ). Η ταξινόμηση της ΟΛΛ σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας αδρά χωρίζεται σε Β και Τ κυτταρικής προέλευσης (Πίνακας 1). Ποικίλα κλινικοεργαστηριακά δεδομένα καθώς και κυτταρογενετικοί δείκτες και μοριακές αλλοιώσεις χρησιμοποιούνται για την περαιτέρω κατηγοριοποίηση της νόσου σε ομάδες συνήθους (standard) και υψηλού (high) κινδύνου. Οι παράγοντες που τοποθετούν τους ασθενείς στην ομάδα υψηλού κινδύνου από τις περισσότερες ερευνητικές ομάδες είναι οι καρυοτυπικές αλλοιώσεις t(9;22), t(4;11), t(1;19), ο pro-B ανοσοφαινότυπος, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων στη διάγνωση ( $>30 \times 10^9/L$  στην Β-ΟΛΛ,  $>100 \times 10^9/L$  στην Τ-ΟΛΛ), καθώς και το χρονικό διάστημα επίτευξης αιματολογικής ύφεσης μεγαλύτερο των 4 εβδομάδων.

Τα ποσοστά ύφεσης με τη χρήση εντατικοποιημένων χημειοθεραπευτικών (ΧΜΘ) σχημάτων εφόδου είναι πλέον ιδιαίτερα ικανοποιητικά φτάνοντας μέχρι και το 90%. Ωστόσο το πρόβλημα στην ΟΛΛ παραμένει η εμφάνιση πρώιμων ή όψιμων υποτροπών, που μεταφράζεται σε αύξηση της θνητότητας. Για την αναζήτηση επομένως της

<sup>1</sup>Αιματολόγος

<sup>2</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών

Διεύθυνση αλληλογραφίας: Σπυριδωνίδης Αλέξανδρος, Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, Αιματολογικό Τμήμα, Μονάδα Μεταμόσχευσης Αιμοποιητικών Κυττάρων, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο, Πάτρα, Τηλ./Fax: 2613 603506, E-mail: spyridonidis@upatras.gr

**Πίνακας 1. Ταξινόμηση ΟΛΛ κατά WHO (2008)****B lymphoblastic leukemia/lymphoma**

- B lymphoblastic leukemia/lymphoma, NOS
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with recurrent genetic abnormalities
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(9;22) (q34;q11.2); *BCR-ABL 1*
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(v;11q23); *MLL* rearranged
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(12;21)(p13;q22); *TEL-AML1(ETV6-RUNX1)*
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hyperdiploidy
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with hypodiploidy
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(5;14) (q31;q32); *IL3-IGH*
- B lymphoblastic leukemia/lymphoma with t(1;19) (q23;p13.3); *TCF3-PBX1*

**T lymphoblastic leukemia/lymphoma**

κατάλληλης θεραπευτικής στρατηγικής, εδραίωσης και πιθανής ίασης των ασθενών που επιτυγχάνουν ύφεση με τη ΧΜΘ εφόδου, σχεδιάστηκαν τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες από τις οποίες προκύπτουν τα παρακάτω κύρια σημεία χειρισμού της αρχικής αιματολογικής ύφεσης ασθενών με ΟΛΛ:

- 1) Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Allo-SCT) είτε από συμβατό συγγενή είτε από συμβατό μη-συγγενή δότη στην πρώτη ύφεση (CR1) συνδυάζεται με τα υψηλότερα ποσοστά ίασης τόσο σε ασθενείς συνήθους όσο και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.
- 2) Η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) στην CR1 αποτελεί αξιόπιστη εναλλακτική της ΧΜΘ εδραίωσης/συντήρησης τόσο σε ασθενείς

συνήθους όσο και σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που στερούνται HLA-συμβατού δότη, χωρίς ωστόσο να υπάρχουν σαφή δεδομένα υπεροχής της μιας ή της άλλης προσέγγισης.

- 3) Οι τεχνικές κάθαρσης (purging) των αυτόλογων μοσχευμάτων (ex vivo, in vitro) με μονοκλωνικά αντισώματα ή παράγωγα κυκλοφωσφαμίδης δεν έχουν αποδείξει την υπεροχή τους έναντι μη τροποποιημένων μοσχευμάτων.
- 4) Η χρήση νεότερων μοριακών τεχνικών για τον καθορισμό της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης αποτελεί χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση της πιθανότητας υποτροπής.
- 5) Η χορήγηση θεραπείας συντήρησης μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων έχει θέση κυρίως στην ομάδα υψηλού κινδύνου με Ph+ χρωμόσωμα με την εφαρμογή των αναστολέων τυροσινικής κινάσης (TKIs).
- 6) Η υποτροπή της νόσου μετά από οποιαδήποτε από τις προαναφερθείσες θεραπευτικές προσεγγίσεις συνδυάζεται με απελπιστικά ποσοστά επιβίωσης.

Η αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ASCT) χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία της ΟΛΛ, εδώ και 55 χρόνια<sup>1</sup> για την αντιμετώπιση της υποτροπιάζουσας/ανθεκτικής νόσου, πρακτική που ακόμη και σήμερα αντικατοπτρίζει μια ισχύουσα νοοτροπία, της διαφύλαξης δηλαδή της ASCT για την εφαρμογή της σε δεύτερο χρόνο κατά την υποτροπή της νόσου. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες ωστόσο αρκετές μελέτες φάσης II<sup>2-6</sup> διερεύνησαν το ρόλο της πραγματοποίησης της ASCT στην CR1 με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Πίνακας 2). Να σημειωθεί ότι στις αρχικές αυτές μελέτες περιλαμβανόταν σημαντικό ποσοστό παιδιατρικών ασθενών, χρησιμοποιήθηκε μυελός των οστών ως αυτόλογο μόσχευμα και στο προπαρασκευαστικό σχήμα της ASCT θέση είχε η ολόσωμη ακτινοβολία (TBI).

Αρκετά στοιχεία επίσης από αναδρομικές μελέτες φαίνεται να υποστηρίζουν τη θέση της ASCT στην CR1 στην ΟΛΛ. Στην αναδρομική μελέτη του EBMT (European

**Πίνακας 2. Μελέτες φάσης II για τη χρήση ASCT στην ΟΛΛ.**

Αρ ασθενών/ Βιβλ. αναφορά	Ηλικία (έτη)	Κατάσταση νόσου στη μεταμόσχευση	RR%	DFS%	Διάρκεια διάρκειας παρακολούθησης (έτη)
233 <sup>2</sup>	1-55	CR1	53	39	>3
89 <sup>3</sup>	2-46	CR1	67	15	3.5
53 <sup>4</sup>	3-55	CR1	45	45	>1
34 <sup>5</sup>	16-59	CR1	65	27	4.5
77 <sup>6</sup>	16-59	CR1	39	50	10

ASCT: αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων, RR: ποσοστό υποτροπής, DFS: επιβίωση ελεύθερη νόσου, CR1: πρώτη πλήρης ύφεση.

Group for Blood and Marrow Transplantation)<sup>7</sup> σε 1336 ενήλικες, στους οποίους εφαρμόστηκε ASCT στην CR1, η επιβίωση ελεύθερη νόσου (DFS) ήταν 36% και η συνολική επιβίωση (OS) 42%. Στην αναδρομική μελέτη που περιγράφει τη Σουηδική εμπειρία<sup>8</sup> κατά τη διάρκεια των ετών 1986-2000, 187 ενήλικες ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου υποβλήθηκαν είτε σε Allo-SCT από συμβατό συγγενή ή μη συγγενή δότη είτε σε ASCT για αυτούς που δεν είχαν συμβατό μόσχευμα. Οι 124 από τους 187 μεταμοσχεύτηκαν στην CR1. Στην πενταετία η OS ήταν 30% για όλους τους ασθενείς και η DFS 26%. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε μια σαφής τάση για υψηλότερη DFS για την AlloSCT από συμβατό δότη έναντι τόσο της AlloSCT από μη-συμβατό δότη όσο και της ASCT (40% vs 27% vs 28%, p=0.11), για αυτούς που μεταμοσχεύτηκαν σε CR1, χωρίς όμως να είναι στατιστικά σημαντική. Υπήρξε στατιστικά σημαντική ωστόσο διαφορά ανάμεσα σε αυτούς που μεταμοσχεύτηκαν σε CR1 σε σχέση με εκείνους που μεταμοσχεύτηκαν σε πιο προχωρημένη φάση της νόσου (CR>1, υποτροπή) τόσο για την AlloSCT όσο και για την ASCT. Το προπαρασκευαστικό σχήμα για την πλειονότητα των ασθενών ήταν ο συνδυασμός TBI/κυκλοφωσφαμίδης.

Για την απάντηση του ερωτήματος της βέλτιστης αγωγής κατά την CR1 σχεδιάστηκαν αρκετές τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες. Από τις πρώτες ήταν αυτή των Attal et al<sup>9</sup>, η οποία σε δείγμα 135 ασθενών συνέκρινε την AlloSCT από συγγενή δότη με την ASCT, καθώς και τη συντήρηση ή όχι με IL-2 στην ομάδα της ASCT. Τα αποτελέσματα ήταν σαφώς υπέρ της AlloSCT (3-ετής DFS 71% έναντι 26%, p<.001), ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση η έλλειψη Ph χρωμοσώματος και η ύπαρξη συμβατού συγγενή δότη είχαν θετική συσχέτιση με υψηλότερη DFS. Στην ομάδα δε της ASCT, η τυχαιοποίηση για τη συντήρηση ή όχι με IL-2 δεν ανέδειξε διαφορές στην πιθανότητα υποτροπής ή στην OS. Η Γαλλική ομάδα LALA σε τρεις συνεχόμενες τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες διερεύνησε την αξία της AlloSCT, της ASCT και της XMΘ σε ασθενείς σε CR1 συνήθους και υψηλού κινδύνου (LALA 85/87) είτε μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (LALA 94). Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στις μελέτες αυτές, προχωρούσαν σε AlloSCT, αν διέθεταν συμβατό μόσχευμα κατά την CR1, ειδάλως τυχαιοποιούνταν είτε να συνεχίσουν με XMΘ είτε να υποβληθούν σε ASCT. Από την τελική ανάλυση των δεδομένων και των 3 μελετών<sup>10</sup> μετά 10 έτη παρακολούθησης, η εκτιμώμενη OS ήταν 22% στην ομάδα που έλαβε μόνο XMΘ έναντι 30% στην ομάδα της ASCT, διαφορά που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική (p=0.48). Σημαντικά διαφορετική ήταν όμως (p=0.05) η αθροιστική πιθανότητα υποτροπής (cumulative incidence of relapse - CIR), η οποία ήταν 78% στην ομάδα της XMΘ έναντι 66% στην ομάδα της ASCT. Ειδικά για τους ασθενείς που ανήκαν στην ομάδα υψηλού κινδύνου, η DFS στα 10 έτη

ήταν 12% για την ομάδα της XMΘ έναντι 20% για την ομάδα της ASCT (p=0.10), ενώ η CIR ήταν 84% για την ομάδα της XMΘ έναντι 76% για την ομάδα της ASCT (p=0.08). Θα πρέπει να τονιστεί ότι και στις 3 μελέτες (LALA 85/87/94) μετά την ASCT χορηγούνταν θεραπεία συντήρησης 2 ετών όπως και στην ομάδα της XMΘ. Τα αποτελέσματα όμως της μελέτης UKALL XII/ECOG<sup>11</sup> είναι διαφορετικά. Και η μελέτη αυτή ως βασικό σχεδιασμό είχε την τυχαιοποίηση ασθενών σε CR1 χωρίς συμβατό δότη στη λήψη XMΘ μόνο ή την πραγματοποίηση ASCT. Στους συνολικά 456 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν XMΘ ή ASCT, η ομάδα της XMΘ υπερέχει τόσο στην πενταετή επιβίωση ελεύθερη συμβάματος (EFS) (41% έναντι 32%, p=0.02) όσο και στην OS (46% έναντι 37%, p=0.03). Το σημαντικό εύρημα ωστόσο της μελέτης αυτής ήταν η ευνοϊκότερη έκβαση της ομάδος που είχε συμβατό μόσχευμα έναντι αυτής που δεν είχε (XMΘ, ASCT), η οποία αναδείχθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα των ασθενών συνήθους κινδύνου σε CR1.

Θα πρέπει σε αυτό το σημείο να τονιστούν οι εγγενείς αδυναμίες όλων των προοπτικών μελετών που έχουν εκπονηθεί για την OΛΛ σε CR1, σπουδαιότερες των οποίων είναι τα διαφορετικά σχήματα εφόδου-εδραΐωσης, διαφορετικές πηγές αυτόλογων μοσχευμάτων (μυελός, περιφερικά κύτταρα), ο μικρός αριθμός των ασθενών που τελικά υποβλήθηκαν σε ASCT (πτωχή κινητοποίηση, υποτροπή, παραβιάσεις πρωτοκόλλου), καθώς και η έλλειψη σύγκρισης των προπαρασκευαστικών σχημάτων, αδυναμίες που σίγουρα εμποδίζουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Τα τελευταία χρόνια, με την πρόοδο των διαγνωστικών εξετάσεων ιδιαίτερο ενδιαφέρον κατέχει η εκτίμηση της MRD στη CR1. Αρκετές μελέτες ιδιαίτερα σε παιδιατρικούς ασθενείς<sup>12-14</sup> καταδεικνύουν τη σημασία της MRD αναφορικά με την πιθανότητα υποτροπής. Φαίνεται επίσης ότι η παρουσία ή όχι MRD κατά τη διαδικασία κινητοποίησης και συλλογής αυτόλογου μυελού ή αρχέγονων περιφερικών προγονικών κυττάρων<sup>10,11,15-17</sup> προδικάζει την πιθανότητα υποτροπής μετά από ASCT και αυτό είναι ιδιαίτερα εμφανές στην Ph+ OΛΛ.

Θα πρέπει να αναφερθούμε επίσης στη "δημοφιλή" νοοτροπία της διαφύλαξης της ASCT σε δεύτερο χρόνο αν/εφόσον ο ασθενής υποτροπιάσει, ιδιαίτερα λόγω της πεποίθησης ότι η ASCT στην CR1 μπορεί να δρα 'αρνητικά' στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας διάσωσης στην υποτροπή. Σύμφωνα με αναδρομική μελέτη του EBMT<sup>18</sup> σε ασθενείς τόσο με OΛΛ όσο και με OML που έλαβαν αυτόλογα μοσχεύματα σε CR1 και υποτροπίασαν, η πιθανότητα επίτευξης δεύτερης ύφεσης (CR2) δεν σχετιζόταν με το είδος της θεραπευτικής προσέγγισης στην CR1, ενώ μια δεύτερη μεταμόσχευση σε CR2 συνοδεύτηκε από 2ετή πιθανότητα επιβίωσης 37±7 % (AlloSCT) και 59±10% (δεύτερη ASCT). Έτσι, η μειωμένη πιθανότητα επίτευξης δεύτερης ύφεσης σε ασθενείς

που υποτροπιάζουν φαίνεται να σχετίζεται κυρίως με τη βιολογία της νόσου. Προς τούτο συνηγορούν και τα δεδομένα από αναδρομική μελέτη του MD Anderson<sup>19</sup>, όπου από 314 ασθενείς με ανθεκτική/υποτροπιάζουσα ΟΛΛ, το 89% των οποίων δεν είχε λάβει κανενός είδους μεταμόσχευση στην πρώτη ύφεση, μόλις 31% απάντησαν στη θεραπεία διάσωσης.

Τέλος θα αναφερθούμε στη θέση της θεραπείας συντήρησης μετά από ASCT στην ΟΛΛ. Το ενδιαφέρον είναι βέβαια, κυρίως λόγω της παρατήρησης ότι μετά από ASCT σε CR1, η πιθανότητα εμφάνισης όψιμων υποτροπών δεν φτάνει σε plateau<sup>20,21</sup>, σε αντίθεση με τους ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε AlloSCT. Τόσο η ιντερφερόνη α<sup>20</sup> όσο και η IL-2<sup>9</sup> απέτυχαν να αποδείξουν κάποιο όφελος. Αν και δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες για τη χρήση θεραπείας συντήρησης με 6-μερκαπτοπουρίνη και μεθοτρεξάτη, φαίνεται ωστόσο από κάποιες μελέτες<sup>6,22</sup> θετική συσχέτιση της θεραπείας συντήρησης με την OS και την απουσία υποτροπής, χωρίς όμως αυτή να είναι στατιστικά σημαντική κυρίως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών που συμπεριέλαβαν. Καταληκτικά και παρόλο που αποδείξεις για την υπεροχή της ASCT έναντι της απλής ΧΜΘ για τη διαχείριση της CR1 σαφώς ελλείπουν, εξατομικευμένα θα πρέπει να συνεχίσει να κατέχει θέση στη θεραπευτική φαρέτρα, ιδιαίτερα σε νεότερους ασθενείς που στερούνται της δυνατότητας για πρόσβαση σε Allo-SCT, χρησιμοποιώντας τα πλεονεκτήματα της MRD για πιο ενδελεχή έλεγχο του αυτο-

μοσχεύματος καθώς και με επιπρόσθετο προβληματισμό για τη χρήση TBI στα προπαρασκευαστικά σχήματα και τη διάρκεια χορήγησης θεραπείας συντήρησης.

### Οξεία Μυελογενής Λευχαιμία (πλην της οξείας προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας)

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) αποτελεί νόσο των ενηλίκων και κυρίως των προχωρημένων ηλικιών. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει επιτευχθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπευτική προσέγγιση της νόσου με τη διαστρωμάτωση των ασθενών ανάλογα με κυτταρογενετικά και μοριακά δεδομένα (Πίνακας 3). Έτσι η OS των ασθενών έχει βελτιωθεί αρκετά. Η ΧΜΘ εφόδου οδηγεί σε ύφεση ένα ποσοστό 70-80% των ασθενών. Ωστόσο οι περισσότεροι από αυτούς θα υποτροπιάσουν και τελικώς θα καταλήξουν από τη νόσο αν δεν λάβουν θεραπεία εδραίωσης.

Η ASCT ξεκίνησε να χρησιμοποιείται ήδη από τα μέσα τις δεκαετίας του 1970 ως θεραπευτική στρατηγική σε ασθενείς που υποτροπιάζουν<sup>39</sup>. Τα επόμενα χρόνια αρκετές μη-τυχαίοποιημένες μελέτες διερεύνησαν τη θέση της ASCT στη θεραπεία της ΟΜΛ στην CR1, τα αποτελέσματα των οποίων αναθέρμαναν το ενδιαφέρον για την ASCT στους ασθενείς που στερούνται συμβατού μοσχεύματος για AlloSCT (Πίνακες 4,5).

Το επόμενο βήμα στην εξέλιξη της ASCT ήταν η

**Πίνακας 3.** Προγνωστική Κατάταξη της ΟΜΛ ανάλογα με κυτταρογενετικούς και μοριακούς δείκτες

Ευμενής	Ενδιάμεση	Δυσμενής
t(15;17)	Normal karyotype	Deletions of chromosome 5, 7 abnormal (3q)
t(8;21)	other non-complex changes	t(6;11), t(10;11), t(9;22)
inv16		complex rearrangements (>3 unrelated abnormalities)
NPM mutation		FLT3 internal tandem duplication

**Πίνακας 4.** Αποτελέσματα μελετών ASCT με κάθαρση μυελού στην ΟΜΛ (CR1)

Κέντρο/Βιβλιογ. αναφορά	Αρ. ασθενών	Προπαρασκευαστικό σχήμα	Μέθοδος κάθαρσης	LFS (%)	Διάμεση διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)
Manchester <sup>23</sup>	26	Δεν αναφέρεται	LTC	80	Δεν αναφέρεται
Minneapolis <sup>24</sup>	44	CY+FTBI,BU-CY	4-HC	59	24
Heidelberg <sup>25</sup>	22	CY+FTBI	4-HC	61	50
Parma <sup>26</sup>	24	CY+FTBI	Mafofamide	68	23
ECOG <sup>27</sup>	39	BU-CY	4-HC	54	36
Berkeley <sup>28</sup>	50	BU-CY	4-HC	70	80
Baltimore <sup>29</sup>	48	BU-CY	4-HC	41	120

LTC: long-term culture, 4HC: 4 hydroperoxycyclophosphamide, TBI: total body irradiation, FTBI: fractionated total body irradiation, BU: busulfan, CY: cyclophosphamide, VP16: etoposide, LFS: επιβίωση ελεύθερη νόσου, CR1: πρώτη πλήρης ύφεση

**Πίνακας 5. Αποτελέσματα μελετών ASCT με μη-καθαρμένο μυελό στην ΟΜΛ (CR1)**

Κέντρο/Βιβλιογ. αναφορά	Αρ. Ασθενών	Προπαρασκευαστικό σχήμα	LFS (%)	Διάρκεια παρακολούθησης (μήνες)
London University College <sup>30</sup>	76	Δεν αναφέρεται	50	60
Umea <sup>31</sup>	30	BU-CY	40	48
City of Hope <sup>32</sup>	60	CY-VP16	49	Δεν αναφέρεται
Bologna <sup>33</sup>	51	BU-CY	70.6	60
Roma <sup>34</sup>	191	BU-CY	37	156
Barcelona <sup>35</sup>	46	CY-TBI	48	Δεν αναφέρεται
Madrid <sup>36</sup>	30	BU-CY	38	60
Sutton <sup>37</sup>	74	HDM-TBI	34	Δεν αναφέρεται
EBMT <sup>38</sup>	598	Δεν αναφέρεται	42	60

BU: busulphan, CY: cyclophosphamide, HDM: high dose melphalan, TBI: total body irradiation, VP-16: etoposide, LFS: επιβίωση ελεύθερη νόσου, CR1: πρώτη πλήρης ύφεση

χρησιμοποίηση περιφερικών προγονικών κυττάρων και παρ' όλες τις επιφυλάξεις για πιθανό αυξημένο ποσοστό υποτροπών, τα δεδομένα δεν επιβεβαίωσαν αυτούς τους φόβους<sup>40</sup>, τονίζοντας ωστόσο τη σημασία της «in vivo» κάθαρσης με την εφαρμογή ΧΜΘ εδραίωσης πριν την κινητοποίηση και συλλογή των περιφερικών προγονικών κυττάρων. Το επόμενο ερώτημα που έπρεπε να απαντηθεί ειδικά μετά την αύξηση της εφαρμογής της AlloSCT, ήταν αν η ASCT υπερείχε της συμβατικής ΧΜΘ εδραίωσης για το 50-60% των ασθενών που δεν έχουν πρόσβαση σε συμβατό μόσχευμα.

Από μετα-αναλύσεις<sup>47</sup> των κυριότερων προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών (Πίνακας 6) που συνέκριναν την ASCT έναντι της ΧΜΘ σε ασθενείς με ΟΜΛ σε CR1, έγινε σαφές ότι παρά το γεγονός ότι η ASCT σχετιζόταν με ευνοϊκότερη DFS, η οποία μάλιστα ήταν στατιστικά

σημαντική σε ορισμένες μελέτες (EORTC/GINEMA<sup>44</sup>), αυτό δεν μεταφράστηκε και σε υπεροχή στην OS, στην οποία η ΧΜΘ είχε υπεροχή σε τρεις μελέτες<sup>42,44,46</sup>, ενώ η ASCT σε δύο<sup>43,45</sup>. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε αφενός μεν στην αυξημένη θνητότητα από την ASCT ως θεραπευτική παρέμβαση και αφετέρου δε στο γεγονός ότι οι ασθενείς που είχαν λάβει ΧΜΘ διασώζονταν επιτυχέστερα στην υποτροπή είτε με ASCT είτε με AlloSCT.

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο της ΟΛΛ, οι εγγενείς αδυναμίες των προοπτικών μελετών παραμένουν. Είναι χαρακτηριστικό ότι για να αποδειχθεί διαφορά της τάξεως του 10% τουλάχιστον, στην OS ανάμεσα σε δύο ομάδες ασθενών, θα πρέπει το αρχικό δείγμα προς τυχαιοποίηση να περιλαμβάνει τουλάχιστον 1000 ασθενείς, γεγονός που μέχρι τώρα δεν έχει επιτευχθεί σε προοπτική μελέτη<sup>48</sup>.

**Πίνακας 6. Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες ASCT έναντι ΧΜΘ στην ΟΜΛ (CR1)**

Μελέτη/Βιβλιογ. αναφορά	Αρ. Ασθενών	Αρ. Ασθενών σε CR1 (%)	Αρ. Ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν ASCT vs ΧΜΘ (%)	Αρ. Ασθενών που έλαβαν ACST (%)	Αρ. Ασθενών που έλαβαν ΧΜΘ (%)
BGM 84 <sup>41</sup>	85	61(72)	35(41)	12/15(80)	20/20(100)
BGMT 87 <sup>42</sup>	204	162(79)	77(38)	33/39(85)	38/38(100)
ECOG/SWOG/CALGB <sup>43</sup>	740	518(70)	233(31)	63/116(54)	106/117(91)
EORTC/GINEMA <sup>44</sup>	954	623(65)	254(27)	95/128(74)	104/126(83)
GOELAM <sup>45</sup>	504	367(73)	164(33)	75/86(87)	71/78(91)
MRC AML 10 <sup>46</sup>	1571	1258(80)	281(18)	82/140(59)	141/141(100)

BGM 84: Bordeaux Grenoble Marseille 84, BGMT 87: Bordeaux Grenoble Marseille Toulouse 87, ECOG/SWOG/CALGB: Eastern Cooperative Oncology Group/Southwestern Oncology Group/Cancer and Leukemia Group B, EORTC/GIMEMA: European Organization for Research and Treatment of Cancer/Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto, GOELAM: Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques, MRC AML 10: (UK) Medical Research Council Acute Myeloid Leukemia Trial 10, CR1: 1<sup>η</sup> πλήρης ύφεση, ASCT: αυτόλογη μεταμόσχευση προγονικών κυττάρων, ΧΜΘ: χημειοθεραπεία

Τα αποτελέσματα αυτά αποθάρρυναν προσωρινά την εφαρμογή της ASCT στην καθ' ημέρα κλινική πράξη (συνυπολογίζοντας και τις οικονομοτεχνικές συνθήκες), ωστόσο πρόσφατα νέα δεδομένα αναθέρμαναν το ενδιαφέρον για την ASCT στην CR1 σε ασθενείς χωρίς συμβατό δότη.

Απομονώνοντας τους ασθενείς με ευνοϊκούς κυτταρογενετικούς παράγοντες [inv16, t(8:21)], έχει διαφανεί τάση βελτίωσης της DFS με την εφαρμογή ASCT έναντι μη μυελο-αφανιστικής ΧΜΘ<sup>49</sup>. Μάλιστα σε αυτήν την ομάδα των ασθενών η ASCT φαίνεται να υπερέχει ακόμη και της AlloSCT<sup>50</sup> (Εικόνα 2).

Στην ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα των ασθενών με φυσιολογικό καρυότυπο νέα μοριακά δεδομένα αλλάζουν το τοπίο αναφορικά με τη χρήση της ASCT. Ασθενείς με μεταλλάξεις και των δύο γονιδίων CCAAT/enhancer binding protein A (CEBPA) φαίνεται να ωφελούνται ιδιαίτερα από την ASCT σε σχέση με τη ΧΜΘ. Σε πρόσφατη δημοσίευση<sup>51</sup> φάνηκε ότι κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, τόσο η AlloSCT όσο και η ASCT στην CR1 προσέφεραν πλεονέκτημα στην επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (RFS) σε ασθενείς με διπλή μετάλλαξη του CEBPA (CEBPAdm).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν δημοσιευμένα στοιχεία που συσχετίζουν ποσοτικά χαρακτηριστικά του αυτο-μοσχεύματος κατά την αφαίρεση με την έκβαση της νόσου. Ο υψηλός αριθμός των CD34+ κυττάρων της αφαίρεσης έχει προταθεί<sup>52-54</sup> ως ανεξάρτητος βιολογικός παράγοντας κινδύνου υποτροπής είτε στους ασθενείς που θα υποβληθούν σε ASCT, είτε σε αυτούς που θα υποβληθούν σε AlloSCT (backup harvest) είτε τέλος για αυτούς που δεν θα φτάσουν σε κάποια μορφή μεταμόσχευσης. Η MRD, όπως αυτή εκτιμάται με νέες διαγνωστικές μεθόδους, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη στρατηγική επιλογής κατάλληλης θεραπευτικής παρέμβασης.

Τα στοιχεία που προαναφέρθηκαν αφορούν την de novo OMA. Υπάρχει ωστόσο και η ομάδα ασθενών με OMA με μυελοδυσπλαστικού τύπου διαταραχές καθώς και η δευτεροπαθής OMA η σχετιζόμενη με προηγούμενη χρήση ακτινοθεραπείας, αλκυλιωτικών παραγόντων και αναστολέων τοποϊσομεράσης II. Τα χαρακτηριστικά της ομάδας αυτής είναι η μεγαλύτερη ηλικία των ασθενών, η παρουσία δυσμενών προγνωστικών παραγόντων, ενώ τα ποσοστά επίτευξης CR1 (20-40%) και OS είναι απογοητευτικά. Μικρές μη-τυχαιοποιημένες σειρές ασθενών<sup>55,56</sup> αναφέρουν πιθανότητα 3ετούς OS 35% με μικρά ποσοστά θνητότητας σχετιζόμενης με τη θεραπεία (TRM) σε ασθενείς χωρίς συμβατό δότη, που υποβλήθηκαν σε ASCT, με κυριότερο θετικό προγνωστικό παράγοντα για την OS τη νεαρή ηλικία (<40 ετών). Τα δεδομένα αυτά καθιστούν την ASCT αξιόπιστη εναλλακτική θεραπευτική στη συγκεκριμένη αυτή υποομάδα ασθενών. Συμπερασματικά σημειώνουμε ότι παρόλο που η χρήση της AS-

CT ιδιαίτερα στην Ελλάδα έχει μειωθεί δραματικά στο πεδίο της OMA, φαίνεται ότι ένας μικρός πληθυσμός ιδιαίτερα στην ομάδα ευνοϊκής πρόγνωσης θα μπορούσε να ωφεληθεί από την ASCT σε σχέση με την απλή ΧΜΘ. Ωστόσο είναι σαφές ότι χρειάζονται περισσότερα δεδομένα για την τεκμηρίωση. Επίσης ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, εφόσον βρίσκονται σε καλή βιολογική κατάσταση, αποτελούν πιθανούς υποψήφιους μιας περισσότερο εντατικοποιημένης θεραπευτικής προσέγγισης ιδιαίτερα όταν η επιλογή της Allo-SCT δεν είναι εφικτή.

## Οξεία Προμυελοκυτταρική Λευχαιμία

Η οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία (ΟΠΛ) αποτελεί ξεχωριστή υποκατηγορία της OMA με ιδιαίτερη βιολογική συμπεριφορά. Είναι γενικά σπάνιο νόσημα με επιδημιολογικά χαρακτηριστικά διαφορετικά από τη de novo OMA<sup>57</sup>. Η ΟΠΛ αποτελεί ίσως το πρώτο παράδειγμα στοχευμένης μοριακής θεραπείας με την εισαγωγή του all-trans ρετινοϊκού οξέος (ATRA). Η χρήση του ATRA σε συνδυασμό με ΧΜΘ που στηρίζεται στις ανθρακυκλίνες<sup>58,59</sup> οδηγεί σε επίτευξη αιματολογικής και μοριακής ύφεσης στο 90% των περιπτώσεων ΟΠΛ, ενώ περιστατικά πρωτοπαθούς αντίστασης στο ATRA αναφέρονται μόνο σποραδικά. Παράλληλα, η χρήση του ATRA ως θεραπεία συντήρησης επί δύο έτη χρησιμοποιείται ευρύτατα στην καθ' ημέρα πράξη, ιδίως στους ασθενείς με αρνητική PCR στο τέλος της θεραπείας εδραίωσης, παρότι δεν έχει αποδειχτεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>60,61</sup>. Είναι σαφές επομένως ότι στην εποχή του ATRA η ASCT δεν έχει θέση στη θεραπεία της ΟΠΛ στην CR1.

Παρά την άριστη πρόγνωση της ΟΠΛ, 15-20% των ασθενών υποτροπιάζουν. Η θεραπεία διάσωσης συνήθως περιλαμβάνει επαναχορήγηση ATRA σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες/αρασυστίνη με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας εδραίωσης για τους ασθενείς σε δεύτερη ύφεση (CR2) πριν την εισαγωγή του τριοξειδίου του αρσενικού (ATO) περιλάμβανε συνήθως εντατικοποιημένη ΧΜΘ ή/και ASCT/AlloSCT. Τα αποτελέσματα της ASCT στην CR2 ήταν ιδιαίτερα ενθαρρυντικά σε διάφορες μελέτες<sup>62-64</sup> με ποσοστά 7ετούς RFS και OS 87,3% και 75% αντίστοιχα και κατά περιπτώσεις καλύτερα από αυτά της AlloSCT, ιδιαίτερα στους ασθενείς με αρνητική RT-PCR για PML-RARA πριν την κινητοποίηση. Πρόσφατα ωστόσο η απόδειξη της ισχυρής αντιλευχαιμικής δράσης του ATO, η οποία συνδυάζεται και με ένα ιδιαίτερα ασφαλές προφίλ τοξικότητας θέτει εν αμφιβόλω την ανάγκη διενέργειας μεταμόσχευσης. Τα ποσοστά ύφεσης μετά από χορήγηση συνήθως δύο κύκλων ATO φτάνουν το 80%<sup>65-67</sup>, με 50-70% των ασθενών να βρίσκονται εν ζωή μετά από 1-3 έτη παρακολούθησης. Παρά τις υπάρχουσες ενδείξεις για την αναγκαιότητα κάποιου είδους θεραπείας εδραίωσης μετά τη

χορήγηση ΑΤΟ, η επιλογή της κατάλληλης στρατηγικής αποτελεί ερώτημα μελετών που συνεχίζουν να διενεργούνται. Επανάληψη κύκλων ΑΤΟ, συγχορήγηση ΑΤΟ-ΑΤ-RA +/- ΧΜΘ, ASCT/AlloSCT αποτελούν εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για τον ασθενή με ΟΠΛ σε CR2. Η τελική επιλογή εξαρτάται από τα βιολογικά χαρακτηριστικά του ασθενή καθώς και τις οικονομοτεχνικές συνθήκες κάθε νοσηλευτικού ιδρύματος.

## ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Στα ερωτήματα των ασθενών μας στην εισαγωγή, είναι σαφές ότι τα επιστημονικά δεδομένα δεν μπορούν να αποσαφηνίσουν πλήρως τις απαντήσεις. Ενώ υπάρχουν ενδείξεις για τη χρησιμότητα της ASCT στις οξείες λευχαιμίες, χρειάζονται σαφώς περισσότερα δεδομένα για να απαντήσουμε με σαφήνεια στο ερώτημα της θέσης της ASCT στη θεραπευτική φαρέτρα των νόσων αυτών.

---

## Autologous Stem Cell Transplantation and Acute Leukemias

by Spiridon Hondropoulos<sup>1</sup>, Alexandros Spiridonidis<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Haematologist, <sup>2</sup>Associate Professor of Hematology, Hematology Division, Bone Marrow Transplantation Unit, University Hospital of Patras, Rio, Patras, Greece*

**ABSTRACT:** Acute leukemias are devastating hematological malignancies that occur in all age groups. Despite the progress in understanding the pathophysiology of the disease and the improvement in supportive care, a large proportion of patients who initially respond to therapy, relapse shortly after. The therapeutic options for consolidating the response to initial chemotherapy are three: intensification of chemotherapy, autologous and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. In this review we discuss the existing data regarding the use of autologous stem cell transplantation in the setting of acute leukemias

---

## Βιβλιογραφία

1. McGovern JJ Jr, Russell PS, Atkins L, Webster EW. Treatment of terminal leukemic relapse by total-body irradiation and intravenous infusion of stored autologous bone marrow obtained during remission. *N Engl J Med.* 1959; 260:675–683.
2. Gorin NC, Aegerter P, Auvert B. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia in remission: an analysis of 1322 cases. *Haematol Blood Transfus.* 1990; 33:660–666.
3. Doney K, Buckner CD, Fisher L, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 1993; 12:315–321.
4. Simonsson B, Burnett AK, Prentice HG, et al. Autologous bone marrow transplantation with monoclonal antibody purged marrow for high risk acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1989; 3:631–636.
5. Vey N, Blaise D, Stoppa AM, et al. Bone marrow transplantation in 63 adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Bone Marrow Transplant.* 1994; 14:383–388.
6. Powles R, Sirohi B, Treleaven J, et al. The role of post-transplantation maintenance chemotherapy in improving the outcome of autotransplantation in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2002; 100:1641–1647.
7. Egerer G, Goldschmidt H, Zoz M, Ho AD. Autologous bone marrow transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2003; 44:9–14.
8. Hallbook H, Hagglund H, Stockelberg D, et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplantation.* 2005; 35:1141–1148.
9. Attal M, Blaise D, Marit G, et al. Consolidation treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: a prospective, randomized trial comparing allogeneic versus autologous bone marrow transplantation and testing the impact of recombinant interleukin-2 after autologous bone marrow transplantation. *BGMT Group. Blood.* 1995; 86:1619–1628.
10. Dhedin N, Dombret H, Thomas X, et al. Autologous stem cell transplantation in adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: analysis of the LALA-85, -87 and -94 trials. *Leukemia.* 2006; 20:336–344.
11. Goldstone A, Richards S, Lazarus H, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALLXII/ECOG E2993). *Blood.* 2008; 111:1827–1833.
12. Cave H, van der Werfften Bosch J, Suci S, et al. Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *European Organization for Research and Treatment of Cancer– Childhood Leukemia Cooperative Group. N Engl J Med.* 1998; 339:591–598.
13. Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2000; 96:2691–2696.

14. Chen JS, Coustan-Smith E, Suzuki T, et al. Identification of novel markers for monitoring minimal residual disease in acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2001; 97:2115–2120.
15. Mizuta S, Ito Y, Kohno A, et al. Accurate quantitation of residual tumor burden at bone marrow harvest predicts timing of subsequent relapse in patients with common ALL treated by autologous bone marrow transplantation. Nagoya BMT Group. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24:777–784.
16. Uckun FM, Kersey JH, Vallera DA, et al. Autologous bone marrow transplantation in high-risk remission T-lineage acute lymphoblastic leukemia using immunotoxins plus 4-hydroperoxycyclophosphamide for marrow purging. *Blood*. 1990; 76:1723–1733.
17. Uckun FM, Kersey JH, Haake R, Weisdorf D, Ramsay NK. Autologous bone marrow transplantation in high-risk remission B-lineage acute lymphoblastic leukemia using a cocktail of three monoclonal antibodies (BA-1/CD24, BA-2/CD9, and BA-3/CD10) plus complement and 4-hydroperoxycyclophosphamide for ex vivo bone marrow purging. *Blood*. 1992; 79:1094–1104.
18. Ringden O, Labopin M, Gorin NC, et al. The dismal outcome in patients with acute leukaemia who relapse after an autograft is improved if a second autograft or a matched allograft is performed. Acute Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25:1053–1058.
19. Thomas DA, Kantarjian H, Smith TL, et al. Primary refractory and relapsed adult acute lymphoblastic leukemia: characteristics, treatment results, and prognosis with salvage therapy. *Cancer*. 1999; 86:1216–1230.
20. Hunault M, Haraudeau JL, Delain M, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood*. 2004; 104:3028–3037.
21. Gorin NC. Autologous stem cell transplantation in acute lymphocytic leukemia. *Stem Cells*. 2002; 20:3–10.
22. Mehta J, Powles R, Sirohi B, et al. High-dose melphalan and autotransplantation followed by post transplant maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 33:1107–1114.
23. Dexter TM, Chang J. New strategies for the treatment of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 1994; 84:673.
24. Dusenbery KE, Steinbuch M, McGlave PB, et al. Autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia: The University of Minnesota experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1996; 36:335.
25. Korbling M, Hunstein W, Flidner TM, et al. Disease free survival after autologous bone marrow transplantation in patients with acute myelogenous leukemia. *Blood*. 1989; 74:1898-1903.
26. Rizzoli V, Carlo-Stella C. Stem cell purging: An intriguing dilemma. *Exp Hematol*. 1995; 23:296-303.
27. Cassileth PA, Andersen J, Lazarus HM, et al. Autologous bone marrow transplant in acute myeloid leukemia in first remission. *J Clin Oncol*. 1993; 11:314-318.
28. Linker CA, Ries CA, Damon LE, Rugo HS, Wolf JL. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia using busulfan plus etoposide as a preparative regimen. *Blood*. 1993; 81:311-315.
29. Yeager AM, Kaizer H, Santos GW, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with acute non lymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1986; 315:141-146.
30. Mc Millan AK, Goldstone AH, Linch DC, et al. High dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1990; 76:480-484.
31. Wahlin A, Brinch L, Hornsten P, et al. Outcome of a multi-center treatment program including autologous or allogeneic bone marrow transplantation for de novo acute myeloid leukemia. *Eur J Haematol*. 1997; 58:233-238.
32. Stein AS, O'Donnell MR, Chai A, et al. In vivo purging with high-dose cytarabine followed by high-dose chemoradiotherapy and reinfusion of unpurged bone marrow for adult acute myelogenous leukemia in first complete remission. *J Clin Oncol*. 1996; 14:2206-2211.
33. Miggiano MC, Gherlinzoni F, Rosti G, et al. Autologous bone marrow transplantation in late first complete remission improves outcome in acute myelogenous leukemia. *Leukemia*. 1996; 10:402.
34. Meloni G, De Fabritiis P, Carella A, et al. Autologous bone marrow transplantation in patients with AML in first complete remission. Results of two different conditioning regimens after the same induction and consolidation therapy. *Bone Marrow Transplant*. 1990; 5:29-36.
35. Tomás JF, Gómez-García de Soria V, Pinilla I, et al. Bone marrow autotransplantation in acute myeloblastic leukemia in its first complete remission. The clinical results in 41 patients. *Med Clin Barc*. 1997; 108:201-204.
36. Sierra J, Granena A, Garcia J, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute leukemia: Results and prognostic factors in 90 consecutive patients. *Bone Marrow Transplant*. 1993; 12:517-522.
37. Mehta J, Powles R, Singhal S, et al. Autologous bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: Identification of modifiable prognostic factors. *Bone Marrow Transplant*. 1995; 16:499-504.
38. Gorin NC, Labopin M, Fouillard L, et al. Retrospective evaluation of autologous bone marrow transplantation vs allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical related donor in acute myelocytic leukemia. A study of the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 1996; 18:111-116.
39. Gorin NC, Najman A, Duhamel G. Autologous bone marrow transplantation in acute myelocytic leukemia. *Lancet*. 1977; 1:1050-1055.
40. Reiffers J, Labopin M, Sanz M, et al. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: an EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25:1115–1119.



41. Reiffers J, Gaspard MH, Maraninchi D, et al. Comparison of allogeneic or autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in patients with acute myeloid leukaemia in first remission: a prospective controlled trial. *Br J Haematol*. 1989; 72:57–63.
42. Reiffers J, Stoppa AM, Attal M, et al. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation vs chemotherapy in patients with acute myeloid leukemia in first remission: the BGMT 87 study. *Leukemia*. 1996; 10:1874–1882.
43. Cassileth PA, Harrington DP, Appelbaum FR, et al. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med*. 1998; 339:1649–1656.
44. Zittoun RA, Mandelli F, Willemze R, et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med*. 1995; 332:217–223.
45. Harousseau JL, Cahn JY, Pignon B, et al. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as postremission therapy in adult acute myeloid leukemia. The Groupe Ouest Est Leucemies Aigues Myeloblastiques (GOELAM). *Blood*. 1997; 90:2978–2986.
46. Burnett AK, Goldstone AH, Stevens RM, et al. Randomised comparison of addition of autologous bone-marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukaemia in first remission: results of MRC AML 10 trial. UK Medical Research Council Adult and Children's Leukaemia Working Parties. *Lancet*. 1998; 351:700–708.
47. Nathan CP, Sung L, Crump M, Beyene J. Consolidation Therapy With Autologous Bone Marrow Transplantation in Adults With Acute Myeloid Leukemia: A Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:38–45.
48. Wheatley K. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive a bone marrow transplantation? – a statistician's view. *Br J Haematol*. 2002; 118:351–356.
49. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele JG, et al for the Dutch-Belgian Hemato-Oncology Cooperative Group (HOVON), and Swiss Group for Clinical Cancer Research Collaborative Group (SAKK). Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 118:6037–6042.
50. Gorin N, Labopin M, Frasson F, et al. Identical Outcome After Autologous or Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation in First Remission of Acute Myelocytic Leukemia Carrying Inversion 16 or t(8;21): A Retrospective Study From the European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2008; 26:3183–3188.
51. Schlenk R, Taskesen E, Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood*. 2013; 122:1576–1582.
52. Keating S, Suci S, de Witte T, et al. The stem cell mobilizing capacity of patients with acute myeloid leukemia in complete remission correlates with relapse risk: results of the EORTC-GINEMA AML-10 trial. *Leukemia*. 2003; 17:60–67.
53. Feller N, Schuurhuis GJ, Westra G, et al. High percentage of CD34-positive cells in autologous peripheral blood stem cell products reflects inadequate in vivo purging and low chemotherapeutic toxicity in a subgroup of patients with poor clinical outcome. *Leukemia*. 2003; 17:68–75.
54. Milone G, Poidomani M, Leotta S, et al. Prognostic value of CD34+ peak in peripheral blood during mobilization in intermediate-risk AML treated in first CR by autologous or allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2012; 47:24–3255.
55. Kroger N, Brand R, van Biezen A, et al for the Myelodysplastic Syndromes Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). Autologous stem cell transplantation for therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37:183–189.
56. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2000; 110:620–630.
57. Douer D. The epidemiology of acute promyelocytic leukemia. *Balliere's Best Pract Clin Hematol*. 2003; 16:357–367.
58. Ohno R, Asou N, Ohnishi K. Treatment of acute promyelocytic leukemia: strategy toward further increase of cure rate. *Leukemia*. 2003; 17:1454–1463.
59. Sanz MA. Treatment of acute promyelocytic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006; 9:147–155.
60. Avvisati G, Petti MC, Lo Coco F, et al. AIDA. The Italian way of treating acute promyelocytic leukemia (APL), final act [abstract]. *Blood*. 2003; 102:142a.
61. Asou N, Kishimoto Y, Kiyoi H, et al. A randomized study with or without intensified maintenance chemotherapy in patients with acute promyelocytic leukemia who have become negative for PML-RARA transcript after consolidation therapy: The Japan Adult Leukemia Study Group (JALSG) APL97 study. *Blood*. 2007; 110:59–66.
62. de Botton S, Fawaz a, Chevret S. Autologous and Allogeneic Stem-Cell Transplantation as salvage treatment of Acute Promyelocytic Leukemia initially treated with All-Trans-Retinoic Acid: A Retrospective Analysis of the European Acute Promyelocytic Leukemia Group. *J Clin Oncol*. 2005; 23:120–126.
63. Lo-Coco F, Romano A, Mengarelli A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for advanced acute promyelocytic leukemia: Results in patients treated in second molecular remission or with molecularly persistent disease. *Leukemia*. 2003; 17:1930–1933.

64. Thomas X, Dombret H, Cordonnier C, et al. Treatment of relapsing acute promyelocytic leukemia by all-trans retinoic acid therapy followed by timed sequential chemotherapy and stem cell transplantation. *Leukemia*. 2000; 14:1006-1013.
65. Shigeno K, Naito K, Sahara N, et al. Arsenic trioxide therapy in relapsed or refractory Japanese patients with acute promyelocytic leukemia: updated outcomes of the phase II study and postremission therapies. *Int J Hematol*. 2005; 82:224-229.
66. Tallman MS. Treatment of relapsed or refractory acute promyelocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20:57-65.
67. Au WY, Lie AK, Chim CS, et al. Arsenic trioxide in comparison with chemotherapy and bone marrow transplantation for the treatment of relapsed acute promyelocytic leukaemia. *Ann Oncol*. 2003; 14:752-757.