

## Επιλογή σχήματος προετοιμασίας. Η σημασία της ηλικίας και της συννοσηρότητας

Ιωάννα Σακελλάρη

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT) αποτελεί θεραπεία ίασης για πολλές αιματολογικές παθήσεις, κακοήθειες ή μη. Υπάρχουν δύο μείζονες φραγμοί λόγω των αλλοαντιδράσεων: α) του λήπτη κατά του μοσχεύματος (απόρριψη) β) του μοσχεύματος κατά του λήπτη (νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή). Επομένως το σχήμα προετοιμασίας σε συνδυασμό με την ανοσοκαταστολή μετά τη HCT αποτελεί τη βάση για την επιτυχή έκβαση της HCT. Τα σχήματα προετοιμασίας, ανάλογα με την ένταση τους, διακρίνονται σε μυελοαφανιστικά, μη μυελοαφανιστικά και ελαττωμένης ισχύος. Τα μυελοαφανιστικά σχήματα δεν χρησιμοποιούνται σε ηλικίες άνω των 50-60 ετών, λόγω αυξημένης τοξικότητας και θνητότητας από τη μεταμόσχευση (treatment related mortality, TRM). Σε ηλικίες άνω των 45-50 ετών, η TRM γενικά ανέρχεται σε 32%-41%, ενώ σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο μπορεί να εγγίσει το 70%. Η προσδοκώμενη ωφέλεια από τη χρήση μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας αναιρείται από την υψηλή τοξικότητα και θνητότητα της μεθόδου. Επομένως αντενδείκνυται σε ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα. Η εκτίμηση του ειδικού για τη μεταμόσχευση δείκτη συννοσηρότητας (HCT-CI) προβλέπει με σχετική ασφάλεια την TRM. Λύση στην εκσεσημασμένη τοξικότητα έδωσαν τα σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης που χρησιμοποιούνται επιτυχώς από τα μέσα της δεκαετίας του 1990 σε μεγαλύτερους ασθενείς, καθώς και σε ασθενείς με συννοσηρότητα. Αυτοί οι ασθενείς δεν θα μπορούσαν να είναι υποψήφιοι για συμβατική HCT. Κάθε μεταμόσχευση που περιλαμβάνει μειωμένης έντασης-μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας χαρακτηρίζεται ως RIST (Reduced Intensity Stem Cell Transplantation, RIST), εμπεριέχει δε τα ίδια προβλήματα όπως υποτροπή και TRM. Η συμβατική HCT κρατάει το ρόλο της στην αντιμετώπιση της αιματολογικής κακοήθειας, αλλά η RIST έδωσε τη δυνατότητα να πολλαπλασιασθούν οι υποψήφιοι προς μεταμόσχευση με προσωποποιημένη αντιμετώπιση, εκτιμώντας τη συννοσηρότητα εξειδικευμένα, πέραν της ηλικίας. Επίσης επεκτάθηκαν οι ενδείξεις της μεταμόσχευσης σε εκείνες τις νόσους όπου έχει αποδειχθεί η δράση του μοσχεύματος κατά της κακοήθειας. Διαφορετικά πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιηθεί από μεμονωμένα κέντρα ανά τον κόσμο, με διαφορετικούς συνδυασμούς κυτταροστατικών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, οπότε διαφέρει η μυελοκαταστολή, η ανοσοκαταστολή και η αντιλευχαιμική δράση. Η έκβαση σχετίζεται άμεσα με την ορθή επιλογή των ασθενών με βάση το νόσημα και τη φάση του. Με τη βελτίωση των στρατηγικών που έχουν σκοπό την ελάττωση της υποτροπής και της GVHD, την εκτίμηση της συννοσηρότητας, καθώς και με την ενσωμάτωση βιολογικών παραγόντων, η μεταμόσχευση απευθύνεται πλέον σε περισσότερους ασθενείς.

Haema 2016; 7(2): 169-179 Copyright EAE

---

### Εισαγωγή

Η μεταμόσχευση βασίζεται σε 3 δομικά στοιχεία: α) το προπαρασκευαστικό σχήμα (conditioning regimen)

Αιματολόγος, Διευθύντρια, Αιματολογική Κλινική και Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού Οστών Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Ιωάννα Σακελλάρη, e-mail: bmt.grapanikolaou@n3.syzeffixis.gov.gr

που σκοπό έχει να εκριζώσει την υποκείμενη νόσο και να καταστείλει το ανοσολογικό σύστημα του ξενιστή ώστε να δεχθεί, β) το μόσχευμα που λειτουργεί σαν διάσωση μετά τη μυελοτοξική δράση του προπαρασκευαστικού και επιπλέον σαν εξάλειψη της αντίστασης του ξενιστή και της λευχαιμίας μέσω της αντίδρασης του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD) και της αντιλευχαιμικής δράσης του μοσχεύματος (graft versus leukemia, GvL),

γ) η ανοσοκαταστολή μετά τη μεταμόσχευση ή η αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων του μοσχεύματος για έλεγχο της GVHD και την εδραίωση αμοιβαίας ανοχής μεταξύ ξενιστή και δότη.<sup>1-3</sup> Σήμερα είναι σαφές ότι το προπαρασκευαστικό σχήμα, η GVHD και η σύνθεση του μοσχεύματος είναι καθοριστικοί παράγοντες της έκβασης. Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε HCT για αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών λαμβάνουν σχήμα προετοιμασίας με χημειοθεραπεία ή χημειο-ακτινοθεραπεία. Ο ρόλος του προπαρασκευαστικού σχήματος έχει κύριους στόχους: 1) Τη δημιουργία μυελικού χώρου που με τα σημερινά δεδομένα είναι αμφιλεγόμενο θέμα. Προκύπτει από την πεποίθηση ότι τα άωρα προγονικά κύτταρα εγκαθίστανται σε καθορισμένες θέσεις στο στρώμα για τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους. 2) Την ανοσοκαταστολή, ώστε να αποφευχθεί η απόρριψη και η επερχόμενη υποτροπή νόσου. 3) Τον μακρόχρονο έλεγχο της βασικής νόσου, θεωρία που ανατράπηκε με την κλινική εμπειρία που αναγνώρισε τη  $GvL$ .<sup>4,5</sup> Επί εναλλακτικών δοτών, η ανοσοκατασταλτική θεραπεία ενισχύεται με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά των T λεμφοκυττάρων, αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης ή antiCD52 (Caphath-1H, Alemtuzumab).<sup>6</sup>

### Σχήματα προετοιμασίας

Τα σχήματα προετοιμασίας, ανάλογα με την ένταση τους, διακρίνονται σε μυελοαφανιστικά, μη μυελοαφανιστικά και μειωμένης-έντασης<sup>7,8</sup>.

### Μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας (myeloablative, MA)

Συνδυασμός ολόσωμης ακτινοβολίας (TBI) και/ή αλκυλωτικών παραγόντων (Cyclophosphamide, busulfan, etoposide), που προκαλούν εκσεσημασμένη μη αναστρέψιμη παγκυτταροπενία 1-3 εβδομάδων, εάν η αιμοποίηση δεν υποβοηθηθεί με έγχυση αιμοποιητικών κυττάρων. Τα συνηθέστερα σχήματα σε οξείες λευχαιμίες είναι: 1) **TBI-Cy TBI**: 1200 – 1400cGy χορηγούμενη κλασματοποιημένα σε 3 ημέρες και Cyclophosphamide (Cy 60mg/kg×2 ημέρες),<sup>9</sup> 2) **Bu-Cy** Busulfan PO 16 mg/kg ή IV Busulfan 12,8 mg/kg σε 4 ημέρες και Cyclophosphamide (60mg/kg×2 ημέρες),<sup>10-11</sup> 3) κλασματοποιημένη TBI και etoposide (60mg/kg). Από Stanford σε 85 ασθενείς με υψηλού κινδύνου οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) έλαβαν σχήμα προετοιμασίας με κλασματοποιημένη TBI 13.2 Gy και high-dose etoposide 60mg/kg. Η 10ετής DFS 64% και 61% σε CR1 και CR2 αντίστοιχα.<sup>12</sup> Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση του Bu έως την τελευταία δεκαετία ήταν από του στόματος με διακυμάνσεις βιοδιαθεσιμότητας στους ασθενείς. Τα πλεονεκτήματα της

TBI είναι η δράση της σε περιοχές όπως το ΚΝΣ και οι όρχεις, ο μη επηρεασμός της χορήγησής της από μεταβολικά αίτια σε αντίθεση με την από του στόματος Busulfan και η μη συχνή εμφάνιση φλεβο-αποφρακτικής νόσου του ήπατος, αιμορραγικής κυστίτιδας και μόνιμης αλωπεκίας.<sup>13,14</sup> Αναδρομική μελέτη από το CIBMTR σε ασθενείς με ALL ηλικίας έως 20 ετών που υποβλήθηκαν σε HCT από ταυτόσημο αδελφό δότη μετά από CY/TBI ή Bu/CY κατέδειξε την υπεροχή του TBI/CY vs Bu/CY όσον αφορά τόσο στην 3y OS (55% vs 40%,  $p=.003$ ) και DFS (50% vs 35%,  $p=.005$ ), όσο και στην TRM (3y, 15% vs 23%,  $p=.02$ ).<sup>15</sup> Σε πολυκεντρική μελέτη, εξετάστηκε η έκβαση 502 ασθενών με ALL που υποβλήθηκαν σε allo-HCT μετά από σχήμα TBI (<13 Gy και ≥13 Gy) σε συνδυασμό με etoposide (40-60mg/kg) ή κυκλοφωσφαμίδη (CY 100-130mg/kg). Σε CR1, η DFS και OS δεν διέφερε σημαντικά ανάλογα με το σχήμα προετοιμασίας. Επί CR2, ήταν μεγαλύτερες σε VP/TBI (ανεξαρτήτως της δόσης της TBI) και σε CY/TBI ≥13 Gy με επίτευξη DFS 50-60%.<sup>16</sup> Οι Russell et al εξέτασαν την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού Fludarabine 250mg/m<sup>2</sup>-Busilvex 12.8mg/kg-TBI 400Gy +ATG 4.5mg/Kg σε 64 ασθενείς με οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία (AML) και ALL σε CR1/2. Η 3ετής OS ήταν 83% για AML και 78% για ALL, με TRM εξαιρετικά χαμηλή.<sup>17</sup> Προσπάθειες για εντατικοποίηση του σχήματος προετοιμασίας με αύξηση της δόσης της TBI στα 15.75 Gy (2.24 Gy σε 7 δόσεις) δεν οδήγησαν σε βελτίωση της επιβίωσης.<sup>18</sup> Επιπλέον, ομάδες εντατικοποίησαν το Bu-Cy ή το CY/TBI προσθέτοντας άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες χωρίς όφελος.<sup>19-22</sup> Οι δόσεις που καθιερώθηκαν αφενός συμβάλλουν στην εκρίζωση της κακοήθειας λόγω της απόλυτης δόσοεξαρτώμενης καμψύλης, αφετέρου στη μείωση της εξωμυελικής τοξικότητας. Οι προσδοκώμενες ωφέλειες του προπαρασκευαστικού σχήματος αναιρούνται από την υψηλή τοξικότητα και απότοκο θνητότητα σχετιζόμενη με τη μέθοδο (TRM treatment related mortality). Οι τοξικές επιδράσεις αφορούν το γαστρεντερικό σύστημα με βαριά βλεννογονίτιδα, τους νεφρούς με νεφρική δυσλειτουργία και το ουροποιητικό με αιμορραγική κυστίτιδα λόγω κυκλοφωσφαμίδης, την καρδιά (Cy, BCNU), το ήπαρ με ανάπτυξη φλεβοαποφρακτικής νόσου του ήπατος (VOD, SOS) τους πνεύμονες (TBI >8Gy σε μια δόση ή 12Gy κλασματοποιημένη), τους βλεννογόνους (TBI, ARA-C, VP16, MEL) καθώς και το νευρικό σύστημα με σπασμούς λόγω Busulfan. Οι θάνατοι λόγω τοξικότητας του προπαρασκευαστικού σχήματος αφορούν το 50% των θανάτων που συμβαίνουν τις πρώτες 100 ημέρες.<sup>23</sup> Σε μελέτες (EBMT, CIBMTR) σε ηλικίες >45-50 ετών, η TRM ανέρχεται σε 32%-41%, ενώ σε προχωρημένη νόσο εγγίζει το 70%.<sup>24</sup> Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από τις μελέτες στην AML με σχήματα προετοιμασίας TBI-Cy vs Bu-Cy είναι αντικρουόμενα, με πιθανή υπε-

ροχή του TBI-Cy σε προχωρημένη φάση νόσου, ενώ στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) έχουν χρησιμοποιηθεί διάφορα προπαρασκευαστικά σχήματα, όπως BU-CY, Cy-TBI που γενικά φάνηκαν εφάμιλλα.<sup>25-30</sup> Σε μελέτη από Deeg et al<sup>31</sup> επί 50 ασθενών, το προπαρασκευαστικό σχήμα κυκλοφωσφαμίδη και στοχευμένη δόση βουσουλφάνης (επίπεδα πλάσματος 600-900 ng/mL) έδειξε υπεροχή έναντι των υπολοίπων σχημάτων. Η επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 47% σε πρωτοπαθές MDS και μεταμόσχευση από ταυτόσημο αδελφό και 39% για ολόκληρη την ομάδα (δότες μη συγγενείς και συγγενείς μη απόλυτα συμβατούς). Η μελέτη δείχνει ότι τα αποτελέσματα αρχίζουν να βελτιώνονται και σε μεγάλες ηλικίες.

### **Μη μυελοαφανιστικά και ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικά σχήματα**

Κάθε μεταμόσχευση που χρησιμοποιεί μη μυελοκαταστροφικό προπαρασκευαστικό σχήμα χαρακτηρίζεται ως αλλογενής μεταμόσχευση με **μειωμένης έντασης προπαρασκευαστικό σχήμα (Reduced intensity stem cell transplantation –RIST)**. Οι διενεργούμενες RIST έχουν σκοπό την **ελάττωση των κύριων αιτιών αποτυχίας της συμβατικής HCT, λόγω: α) υποτροπής, β) GVHD, γ) λοιμώξεων, δ) τοξικότητας. Διαφορετικά πρωτόκολλα έχουν χρησιμοποιηθεί από διάφορα κέντρα ανά τον κόσμο, με διαφορετικούς συνδυασμούς κυτταροστατικών και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, οπότε διαφέρει η μυελοκαταστολή, η ανοσοκαταστολή και η αντιλευχαιμική δράση. Η τοξικότητά τους δηλαδή η βλεννογονίτις, η ανάγκη μεταγγίσεων, η εμφάνιση GVHD διαφέρει, καθώς και η ταχύτητα επίτευξης αιμοποιητικής χίμαιρας του δότη.**<sup>32-35</sup>

### **Μη μυελοαφανιστικά σχήματα (non myeloablative, NMA)**

Προκαλούν ήπια κυτταροπενία και δεν απαιτείται έγχυση κυττάρων για αποκατάσταση της αιμοποίησης.

### **Σχήματα Ελαττωμένης ισχύος (reduced-intensity conditionings, RIC)**

Διαφέρουν από τα NMA γιατί προκαλούν κυτταροπενίες, οι οποίες μπορεί να είναι παρατεταμένες και απαιτούν έγχυση αιμοποιητικών κυττάρων λόγω της απλασίας που προκαλεί σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Από τα MA διαφέρουν στο γεγονός ότι οι δόσεις των αλκυλιωτικών παραγόντων ή της ολόσωμης ακτινοβόλησης (total body irradiation, TBI) είναι μειωμένες κατά τουλάχιστο 30%.<sup>7</sup> Η χρήση μειωμένης έντασης προπαρασκευαστικού σχήματος έχει καταστήσει την αλλογενή μεταμόσχευση

εφικτή επιλογή για ασθενείς που δεν αντέχουν τη συμβατική μεταμόσχευση με τις μυελοκαταστροφικές δόσεις χημειο-ακτινοθεραπείας εξ αιτίας της μεγάλης ηλικίας, της προηγηθείσης εντατικής θεραπείας, της διαταραγμένης λειτουργίας ζωτικών οργάνων ή της ενεργού λοίμωξης. Η έκβαση σχετίζεται άμεσα με την ορθή επιλογή των ασθενών με λευχαιμία και τη φάση νόσου.<sup>36</sup>

Συνεχώς αναβαθμίζεται ο ρόλος της HCT σε ευρύτερο κύκλο ασθενών και συγχρόνως διερευνάται η αποτελεσματικότητα και τοξικότητά της στη θεραπευτική στρατηγική ίασης των κακοήθων και καλοήθων νοσημάτων.<sup>37</sup> Υπάρχουν μείζονες διαφορές μεταξύ των κακοηθειών ως προς την ευαισθησία τους στην αντιλευχαιμική δράση του μοσχεύματος (GVL), επομένως και στην ευαισθησία τους στη RIST μεταμόσχευση. Το κατ' εξοχήν αποδεδειγμένο νόσημα ευαίσθητο στην έγχυση λεμφοκυττάρων υπήρξε η Χρόνια Μυελογενής Λευχαιμία. Οι χρόνιες λεμφικές κακοήθειες φαίνονται ευαίσθητες στη δράση του μοσχεύματος καθώς επιλεγμένοι<sup>35</sup> ασθενείς με ΧΛΛ ή χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα απάντησαν στη χορήγηση λεμφοκυττάρων του δότη. Διενεργήθηκαν RIST μεταμοσχεύσεις σε ΧΛΛ, χαμηλής κακοήθειας λέμφωμα, λέμφωμα από κύτταρα μανδύα και επετεύχθη σταθερή ύφεση.<sup>38</sup> Όλες αυτές οι νόσοι έχουν κοινά χαρακτηριστικά, χρόνια πορεία, δεν είναι άμεσα θανατηφόρες και αφήνουν χρονικό περιθώριο για τη δράση του μοσχεύματος κατά της κακοήθειας. Ενδιάμεση ευαισθησία στη GVL εμφανίζουν η AML,<sup>39-42</sup> η νόσος Hodgkin και τα ενδιάμεσης κακοήθειας λεμφώματα. Η ALL και τα υψηλής κακοήθειας λεμφώματα δεν είναι ευαίσθητα στη GVL αν και οι ασθενείς με GVHD έχουν χαμηλή υποτροπή. Οι λεμφοβλάστες τυπικά δεν έχουν μόρια προσκόλλησης και δεν διεγείρουν ανοσολογική απάντηση, επίσης έχουν γρήγορη κινητική όγκου οπότε παρεμποδίζεται η αργή αντιλευχαιμική δράση.<sup>38</sup>

Αρχικά προτάθηκαν από τα αναγραφόμενα κέντρα τα ακόλουθα *σχήματα προετοιμασίας*:

- Fludarabine 25mg/m<sup>2</sup>/d X5d+Melphalan 180mg/m<sup>2</sup> [M.D. Anderson].
- Fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/d X5d+ Melphalan 140mg/m<sup>2</sup> + Alemtuzumab [London].
- Fludarabine 30mg/m<sup>2</sup>/d X6d + Busulfan (po) 4mg/kg/d X2d + ATG [Jerusalem].

### **Ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικά σχήματα (RIC) - Μη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας (NMA)**

Τα διάφορα ετερογενή NMA και RIC σχήματα προετοιμασίας, επιτρέπουν την εμφύτευση των αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων με μειωμένη κυτταροτοξικότητα και επιτυγχάνουν επαρκή αντιλευχαιμική δράση, όπως αποδείχθηκε από τη συγκεντρωμένη εμπειρία. Η ένταση

του σχήματος προετοιμασίας, παρουσία ενεργού νόσου, έχει σημαντικό ρόλο. Το σχήμα προετοιμασίας θα πρέπει να έχει επαρκή αντιλευχαιμική δράση εξασφαλίζοντας έλεγχο της πρωτοπαθούς νόσου, ώστε να υπάρξει επαρκής χρόνος για άνοση απάντηση και ανάπτυξη της GvL.

### Σχήματα προετοιμασίας ανάλογα με την ένταση<sup>7</sup>

- Μη-μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας (TBI 2Gy, FlglIDA < FluCy, Flu-Melphalan 140mg/m<sup>2</sup> < Flu-TBI 2Gy.
- Ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικά σχήματα (Thiotepa-Cy < Flu-Melphalan 180mg/m<sup>2</sup>, Flu-Busulfan 8mg-ATG < Thiotepa-Melphalan-ATG.

### Προπαρασκευαστικά σχήματα σε οξείες λευχαιμίες και σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Ενώ σε ασθενείς με AML σε CR1 ή CR2 με NMA ή RIC σχήματα αναφέρεται μακρά DFS 35-55%, σε ασθενείς με ανθεκτική/ενεργή νόσο η DFS είναι μόλις 15-25%.<sup>39-41</sup> Οι Shimoni et al βρήκαν διαφορές μεταξύ των σχημάτων με βάση τη fludarabine, όταν συνδυάζονταν με Busulfan ή Melphalan (FB/FM). Το FB είχε καλύτερη OS 72% vs 36% του FM σε μυελικές κακοήθειες, λόγω υψηλής θνητότητας του FM<sup>42</sup>.

Τα αποτελέσματα των διαφόρων RIC σχημάτων σε μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα είναι<sup>28,29,43</sup>:

- 1) Fludarabine, Busulphan, (BU-FLU): DFS 38-66% 1ετής TRM 5-32%
- 2) Στοχευμένη Fludarabine, Busulphan, BU (900mg/ml) + FLU: DFS 35% TRM 24%
- 3) FLU + Melphalan 140-180 mg/m<sup>2</sup>: DFS 66% TRM 20%
- 4) 2 Gy ± FLU: DFS 28% TRM 32-41%.

Ασθενείς με MDS (192), 45% με δευτερογενή AML, υποβλήθηκαν σε HCT μετά RIC (φλουνταραμπίνη, βουσουλφάνη, alemtuzumab) από μη συγγενή δότη (77%) ή ιστοσυμβατό αδελφό (23%). Το 26% ήταν ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η 5ετής OS και DFS ήταν 42% και 33% αντίστοιχα. Επίσης καταδείχθηκε η προγνωστική αξία του IPSS (OS: χαμηλού 75%, ενδιάμεσου-1: 48%, AML 46% ενώ τα υψηλού κινδύνου 0%) και WHO (RARS: 57%, RAEB 23%). Οι ασθενείς άνω των 60 ετών είχαν τη χειρότερη έκβαση. Καλύτερη DFS επιτεύχθηκε σε AML (39%) και ενδιάμεσου-1 (36%) σε σχέση με ενδιάμεσου-2 (18%) και υψηλού κινδύνου (0%) κατά IPSS. Η TRM ανήλθε σε 23% και η έκβαση απέβη ίδια σε μεταμοσχεύσεις από συγγενείς και μη συγγενείς δότες.<sup>44</sup>

Προσπάθειες για βελτίωση της αποτελεσματικότητας

σε ανθεκτική νόσο έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια. Οι Schmid et al χρησιμοποίησαν μία στρατηγική με προθεραπεία fludarabine, high-dose cytarabine και amsacrine, ακολουθούμενη άμεσα από RIC- HCT και προφυλακτικές εγχύσεις λεμφοκυττάρων του δότη σε 77 ασθενείς με υψηλού κινδύνου AML ή MDS. Στο FLAMSA - RIC με μη συγγενή δότη η TRM ήταν 28% και η 3ετής DFS και OS 45%.<sup>45</sup> Με αυτή τη στρατηγική, 44 ασθενείς με ενεργό νόσο πέτυχαν 2-ετή LFS 48% και OS 51%, ενισχύοντας την άποψη ότι χρειάζεται μείωση του φορτίου νόσου και ενίσχυση της GvL.<sup>45</sup> Άλλες ομάδες έχουν ενσωματώσει στα πρωτόκολλα προετοιμασίας immunocojugates (gemtuzumab ozogamicin) ή ραδιοσημασμένα μονοκλωνικά σντισώματα (<sup>131</sup>I-labeled CD45 antibody)<sup>46</sup> με σκοπό τη στοχευμένη δράση στα λευχαιμικά κύτταρα, ενώ άλλοι έχουν χρησιμοποιήσει νέους παράγοντες (clofarabine, treosulfan) ή χαμηλές δόσεις 5-azacytidine μετα-μεταμοσχευτικά με στόχο τη μείωση της υποτροπής. Νέα RIC σχήματα αφορούν τους συνδυασμούς Treosulfan ή Clofarabine με Fludarabine. Ένα νέο σχήμα που περιλαμβάνει clofarabine, busulfan και ATG έλαβαν 30 ασθενείς με λευχαιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και η 1y PFS ήταν 57% και η TRM 33%, στη δε AML 69% vs 43% στην ALL.<sup>47</sup> Από το MD Anderson σε προοπτική μελέτη φάσης II, μελετήθηκε σε 51 ασθενείς, ηλικίας 36 ετών, ένα νέο σχήμα μειωμένης τοξικότητας με clofarabine 40mg/m<sup>2</sup> και busulfan iv άπαξ ημερησίως για 4 ημέρες (φαρμακοκινητικά ελεγχόμενη δόση, AUC 4000-5500μM). Οι ασθενείς έπασχαν από ALL (CR1 30, CR2 13, nonCR 8). Με διάστημα παρακολούθησης 14 μήνες, η επιβίωση στο 1 έτος ήταν 67%, η DFS 54% και η TRM 32%.<sup>48</sup> Σε 60 ασθενείς (μελέτη φάσης 2) χορηγήθηκε Treosulfan 30-42gr/m<sup>2</sup>+ Fludarabine 150mg/m<sup>2</sup>. Η TRM ήταν 8% με DFS 58%.<sup>49</sup>

Δημοσιεύτηκε ένα νέο non-TBI based πρωτόκολλο με συνδυασμό fludarabine/carmustine/thiotepa για αιματολογικές κακοήθειες που χρήζουν ενισχυμένη δράση στο ΚΝΣ και δεν είναι κατάλληλοι για MA. Σε προοπτική μελέτη 30 ασθενών μέσης ηλικίας 60 (42-70) ετών χορηγήθηκε ως σχήμα προετοιμασίας fludarabine, carmustine, thiotepa, GvHD προφύλαξη με κυκλοσπορίνη και χαμηλές δόσεις alemtuzumab. Η 2ετής OS ήταν 52%, DFS 39%, TRM 31%.<sup>50</sup> Από το Chicago<sup>51</sup> εφαρμόστηκε επίσης ένα πρωτόκολλο με fludarabine σε συνδυασμό με μυελοαφανιστικές δόσεις busulfan iv (MA με ελαττωμένη τοξικότητα) σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες συμπεριλαμβανομένου και AML με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (DFS 31-70%, TRM 10-19%). Επίσης από τους Mohty et al προτάθηκαν σχήματα ελαττωμένης τοξικότητας που περιλαμβάνουν μικρότερες δόσεις Busulfan+Fludarabine και φαίνονται αποτελεσματικά.<sup>52</sup>

## Συγκριτικές Μελέτες

Η απόφαση για επιλογή ενός σχήματος προετοιμασίας MA ή RIC σε ασθενείς με λευχαιμία στηρίζεται σε χαρακτηριστικά των ασθενών και τη φάση νόσου προμεταμοσχευτικά. Σε συγκριτική μελέτη του EBMT σε ασθενείς με MDS και βλάστες στο μυελό <10%: 1) οι 614 έλαβαν MA προπαρασκευαστικό σχήμα, 2) οι 104 MA + άλλη χημειοθεραπεία, 3) οι 126 RIC με βάση τη Fludarabine, 4) αμιγώς ανοσοκατασταλτικό οι 34 ασθενείς. Η TRM των 100 ημερών ήταν 25% στα υπερεντατικοποιημένα, με αναμενόμενη μικρότερη υποτροπή. Η TRM στα 7 έτη ήταν στο 25% και για τα MA και RIC σχήματα.<sup>53</sup>

Συγκρίθηκαν μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς με MDS με ελαττωμένη ισχύος προπαρασκευαστικό σχήμα (RIC) και μη μυελοκατασταλτικό (MA), 1448 vs. 3731 από 217 κέντρα.<sup>33</sup> Δεν υπήρχε διαφορά DFS, OS μεταξύ RIC και MA, ενώ αντίθετα τα αμιγώς ανοσοκατασταλτικά (NMA) είχαν χειρότερη έκβαση. Η υψηλότερη ισχύος του σχήματος συνδυασμένη με την αντιλευχαιμική δράση βελτιώνει την έκβαση. Μελέτη ανέλυσε τα αποτελέσματα 550 RIC-HCT σε ασθενείς με MDS που έλαβαν διάφορα σχήματα βασισμένα σε Fludarabine και έδειξε ότι η ολική επιβίωση ήταν 39%, η υποτροπή 29% και η TRM 31% χωρίς αυξανόμενη επίπτωση αυξανόμενης της ηλικίας >40 έτη έως και άνω των 65 ετών.<sup>28</sup> Προκύπτει ότι η RIC-HCT είναι αποτελεσματική και εφικτή ακόμη και σε μεγάλες ηλικίες των ασθενών με MDS.<sup>54</sup>

Στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία η δράση του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας (GvL) είναι αμφιλεγόμενη. Αναδρομική πολυκεντρική μελέτη από το CIBMTR εξέτασε την έκβαση της HCT μετά από RIC (93 ασθενείς) ή MA (1428 ασθενείς) για αντιμετώπιση ALL σε CR1/CR2. Τα RIC σχήματα περιλάμβαναν busulfan  $\leq 9\text{mg/kg}$ , χαμηλή δόση TBI, melphalan  $\leq 150\text{mg/m}^2$  και άλλους παράγοντες. Τα MA σχήματα είχαν ως βάση κυρίως την TBI και την κυκλοφωσφαμίδη. Οι ασθενείς που έλαβαν RIC ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (48 έναντι 28,  $p < .001$ ). Η ένταση του σχήματος προετοιμασίας δεν είχε στατιστική σημασία, επισημαίνοντας τους παράγοντες οι οποίοι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την επιλογή του σχήματος.<sup>55</sup>

Μεγάλη αναδρομική μελέτη από το EBMT αφορά σε 576 ενήλικες ασθενείς με ALL ηλικίας  $\geq 45$  ετών σε CR1/CR2 που υποβλήθηκαν σε HCT μετά από RIC (127) ή MA (449) και δότες ιστοσυμβατούς αδελφούς. Η 2ετής TRM ήταν 29% (MA) έναντι 21% (RIC) ( $p=.03$ ) και η υποτροπή 31% (MA) έναντι 47% (RIC) ( $p<.001$ ). Η 2ετής DFS ήταν 38% (MA) έναντι 32% (RIC) ( $p=.07$ ). Έτσι παρά την ανάγκη για προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες, φαίνεται ότι η RIST είναι μία εφικτή επιλογή σε ασθενείς με ALL σε πλήρη ύφεση και αυξημένο κίνδυνο θνητότητας μετά από MA.<sup>56</sup> Επίσης η ανασκόπηση των Mohty et al βασισμένη στην αγγλική βιβλιογραφία για τη θέση

της RIST στην ALL Ph(-), αποφάνθηκε ότι είναι αποτελεσματική σε CR1 και ότι οι MA δεν έχουν διαφορά επί συγγενούς ή μη συγγενούς δότη.<sup>57</sup>

Σε μετα-ανάλυση 23 μελετών σύγκρισης ελαττωμένης ισχύος και μυελοαφανιστικών σχημάτων σε ασθενείς με AML και ALL (15.258) έδειξε ότι οι RIST είχαν ίδια 2-6 ετή OS με MA. Οι PFS, TRM, GVHD οξεία και χρόνια ήταν μειωμένες μετά RIST, αλλά η υποτροπή υψηλή. Επί RIST σε CR η PFS ήταν υψηλότερη.<sup>58</sup> Επομένως χρειάζονται τυχαίοποιημένες μελέτες για να αποφασιστεί η ένταση του σχήματος, που φαίνονται να εδραιώνονται στις οξείες λευχαιμίες ακόμη και σε παιδιά.<sup>59-62</sup>

## Συνυπάρχουσες παθήσεις

### Δείκτης συνυπάρχουσας νοσηρότητας (Charlson Comorbidity Index [CCI])

Η ένταση του σχήματος προετοιμασίας συμβάλλει στην αντιλευχαιμική δράση, αλλά δυστυχώς και στην τοξικότητα. Με την καλύτερη κατανόηση της δράσης του μοσχεύματος κατά της λευχαιμίας, η επιλογή του σχήματος προετοιμασίας εξατομικεύεται, λαμβάνοντας υπόψη και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, συνυπάρχουσα νοσηρότητα, κατάσταση ικανότητας, υπερφόρτωση με σίδηρο),<sup>63-65</sup> με στόχο την καλύτερη αποτελεσματικότητα με τη μικρότερη δυνατή τοξικότητα σε κάθε ασθενή.

Ο δείκτης νοσηρότητας CCI χρησιμοποιήθηκε ως προγνωστικός δείκτης θνητότητας διαφόρων χρόνιων παθήσεων συμπεριλαμβανομένων και συμπαγών όγκων. Η αρνητική επιρροή της νοσηρότητας στους ασθενείς με καρκίνο οφειλόταν στην ύπαρξη χρόνιας νόσου και τις αλληλεπιδράσεις της με τον καρκίνο ή τη θεραπεία του. Επομένως η βαρύτητα της συνυπάρχουσας νόσου καθόριζε και τη βαρύτητα της τοξικότητας της θεραπείας του καρκίνου και την ανοχή του ασθενούς, οπότε το προσδόκιμο ζωής επηρεαζόταν αρνητικά από συγκεκριμένες θεραπείες.

Ο δείκτης νοσηρότητας έχει χρησιμοποιηθεί και στον τομέα της αλλογενούς μεταμόσχευσης με επιτυχή πρόβλεψη της θνητότητας από τη μέθοδο λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων. Για να γίνει πιο αποτελεσματικός στους συγκεκριμένους ασθενείς προτάθηκε από τους Sorror et al<sup>66</sup> ένας νέος δείκτης (Haematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index, HCT-CI) εξειδικευμένος ώστε να προβλέπει τον κίνδυνο από τη μεταμόσχευση. Ο ρόλος του είναι κρίσιμος στην εφαρμογή των HCT με ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικό σχήμα, γιατί περιλαμβάνονται ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας με συνυπάρχουσες παθήσεις. Ο νέος HCT-CI αποδείχθηκε πιο ευαίσθητος, επειδή ενσωμάτωσε 62% των ασθενών σε score >0 και προέβλεψε καλύτερα την επιβίωση.

Οι μελέτες των Sorror και συν.<sup>67,68</sup> που έλαβαν υπ'

όψιν τον δείκτη συννοσηρότητας σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT-CI) ανέδειξε τέσσερις προγνωστικές ομάδες, τόσο σε μυελοκατασταλτικές όσο και ελαττωμένης ισχύος μεταμοσχεύσεις, οι οποίες συγκρίθηκαν μεταξύ τους στις 4 ομάδες HCT-CI. Σε όλες τις RIC-HCT αναφέρθηκε υψηλότερη υποτροπή και μικρότερη περιμεταμοσχευτική θνησιμότητα. Επομένως, η OS και η DFS ήταν παρόμοιες για RIC/MA ανάλογα με την ομάδα συννοσηρότητας. Τη μεγαλύτερη TRM είχαν οι ασθενείς με HCT-CI  $\geq 3$  και με ΜΔΣ ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου.

Ο HCT-CI αποτελεί αξιόπιστο δείκτη που έχει προγνωστική αξία ως προς τη συχνότητα της TRM και επιβεβαιώθηκε σε πολλές μελέτες ανεξάρτητα από την ηλικία ή τη νόσο.<sup>69</sup> Σε HCT-CI  $>3$  η επιβίωση ήταν 20-30%, σε σχέση με 70-90% σε HCT-CI 0. Μελέτη σε ασθενείς με AML/MDS έδειξε ότι η 2-ετής OS ήταν 70 και 78% αντίστοιχα μετά μη μυελοαφανιστικό και μυελοαφανιστικό σχήμα σε ασθενείς με HCT-CI 0 και νόσο χαμηλού κινδύνου.<sup>70</sup> Σε μελέτη του RIC σχήματος FLU-BU-ATG φάνηκε ότι η TRM επηρεάστηκε από τον HCT-CI  $>3$  (27% vs 18%) και όχι από την ηλικία ή τύπο δότη. Αντίθετα, μετά το μυελοαφανιστικό σχήμα FLU/BU4, ο HCT-CI δεν μπόρεσε να προβλέψει την TRM, αν και οι ασθενείς χωρίς συννοσηρότητα έδειξαν βελτιωμένη επιβίωση.<sup>71</sup> Η 2-ετής επιβίωση σε πρόσφατη μελέτη του Sorror που είχε 4 ομάδες κινδύνου υπολογίζοντας συγχρόνως το HCT-CI και το Karnofsky performance status ήταν OS 68%, 58%, 41% και 32% για τις 4 ομάδες αντίστοιχα.<sup>72</sup> Στη διερεύνηση της συσχέτισης HCT-CI με την OS σε 377 ασθενείς που διακομίσθηκαν σε μονάδα εντατικής θεραπείας εντός 100 ημερών από HCT προέκυψαν 4 ομάδες με OS ενός έτους 22% για HCT-CI 0-1, 17%-18% για 2-3 και 9% για HCT  $>4$ . Όταν οι ασθενείς είχαν HCT-CI  $>2$ , είχαν μεγαλύτερη θνητότητα στη μονάδα. Καλοί προγνωστικοί παράγοντες ήταν η διακομιδή κατά το προπαρασκευαστικό σχήμα και η RIST.<sup>73</sup>

Στην πιο πρόσφατη μελέτη του Sorror (JCO.2014) συνδυάστηκε η ηλικία και η συννοσηρότητα σε 3033 ασθενείς από 5 κέντρα. Όσοι είχαν ηλικία  $\geq 40$  ετών, έπαιρναν προσαύξηση 1 βαθμού στον HCT-CI. Ασθενείς με τη σύνθετη διαβάθμιση και score 0-2 είχαν συγκρίσιμη TRM ανεξάρτητα από προπαρασκευαστικό σχήμα. Οι υπόλοιποι με score 3-4 και  $\geq 5$  είχαν μεγαλύτερη TRM σε MA συγκριτικά με NMA.<sup>74</sup> Σε 812 ασθενείς μελετήθηκαν συνθετικά 16 παράμετροι προερχόμενοι από HCT-CI και

EBMT score, που από μόνα τους δεν είχαν μεγάλη προγνωστική αξία και κατέληξαν σε 3 ομάδες κινδύνου με διετή TRM 8% vs 17% vs 38%.<sup>75</sup>

Η έρευνα συνεχίζεται, ο HCT-CI συσχετίζεται με την ανάπτυξη GVHD και τα συμπεράσματά της μένει να αποδειχθεί προς όφελος των ασθενών.<sup>76</sup> Οι ορισμοί της συνυπάρχουσας νοσηρότητας καθώς και αντίστοιχος βαθμός στην κλίμακα του HCT-CI φαίνονται στον πίνακα.

## Επίλογος

Η αποτελεσματικότητα της HCT επηρεάζεται σημαντικά από την επιλογή του σχήματος προετοιμασίας, αλλά και από άλλους παράγοντες όπως τα χαρακτηριστικά του ασθενούς (ηλικία, συνυπάρχουσα νοσηρότητα, κατάσταση ικανότητας), ο τύπος και η φάση νόσου, ο δότης και η πηγή μοσχεύματος, το είδος της προφύλαξης κατά της νόσου του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και η υποστηρικτική αγωγή. Δεδομένης της υψηλής θνητότητας μετά από MA σχήματα προετοιμασίας σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς και σε ασθενείς με συνυπάρχουσα νοσηρότητα, η επιλογή συνήθως από τα περισσότερα κέντρα είναι η χορήγηση NMA ή RIC σχήματα προετοιμασίας σε ασθενείς ηλικίας  $>50-55$  ετών και/ή score συνυπάρχουσας νοσηρότητας HCT-CI  $\geq 3$ . Η εφαρμογή τους επέτρεψε τη διενέργεια HCT με ελαττωμένη TRM αλλά μεγαλύτερα ποσοστά υποτροπής. Οι ασθενείς που πάσχουν από οξεία λευχαιμία με χαμηλό κίνδυνο θνητότητας και έχουν ένδειξη μεταμόσχευσης αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων λαμβάνουν μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας το οποίο προσφέρει μεγαλύτερη πιθανότητα ίασης. Έως σήμερα δεν υπάρχουν MA σχήματα με καλύτερη αποτελεσματικότητα από το TBI-Cy και BuCy2, με πιθανή υπεροχή του πρώτου στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας, με ελαττωμένη κατάσταση ικανότητας και παρουσία συνυπάρχουσας νοσηρότητας (HCT-CI  $>2$ ), λαμβάνουν σχήματα ελαττωμένης τοξικότητας ή μη μυελοαφανιστικά, εφόσον η νόσος είναι σε πλήρη ύφεση, καθώς τα ποσοστά υποτροπής παρουσία ενεργού νόσου είναι υψηλά και η έκβαση δυσμενής. Επί πολυθεραπευμένων ασθενών με νοσήματα ευαίσθητα στη δράση του μοσχεύματος με χρόνια πορεία, που αφήνουν χρονικό περιθώριο για τη δράση του μοσχεύματος κατά της κακοήθειας λαμβάνουν σχήματα ελαττωμένης τοξικότητας με ενσωμάτωση νεότερων βιολογικών θεραπειών.

**Πίνακας**

Συνυπάρχουσα Νοσηρότητα	Ορισμοί Νοσηρών Καταστάσεων που περιλαμβάνονται στο νέο HCT-CI	HCT-CI εκτιμούμενα scores	Αρχικά CCI scores
Αρρυθμία	Κολπική μαρμαρυγή ή πτερυγισμός, σύνδρομο νοσούντος φλεβοκόμβου, κοιλιακές αρρυθμίες	1	0
Καρδιακές παθήσεις ‡	Στεφανιαία νόσος, <sup>§</sup> συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, ή κλάσμα εξώθησης ≤50%	1	1
Φλεγμονώδεις νόσοι εντέρου	Νόσος Crohn ή ελκώδης κολίτιδα	1	0
Διαβήτης	Απαιτείται ινσουλινοθεραπεία ή θεραπεία με υπογλυκαιμικά δισκία και όχι μόνο δίαιτα	1	1
Αγγειακές εγκεφαλικές νόσοι	Παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο ή αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	1	1
Ψυχιατρικές διαταραχές †	Κατάθλιψη ή άγχος που απαιτούν ψυχιατρική συμβουλή ή θεραπεία	1	Δεν συμπεριλαμβάνεται
Ηπατική νόσος, ήπια ‡	Χρόνια ηπατίτιδα, χολερυθρίνη > ULN έως 1.5× ULN, ή AST/ALT > ULN έως 2.5× ULN	1	1
Παχυσαρκία †	Δείκτης μάζας σώματος >35 Kg/m <sup>2</sup>	1	Δεν συμπεριλαμβάνεται
Λοίμωξη †	Η οποία απαιτεί συνέχεια της αντιμικροβιακής αγωγής μετά τη μέρα 0	1	Δεν συμπεριλαμβάνεται
Ρευματολογικά νοσήματα	ΣΕΛ, ΡΑ, Πολυμυοσίτιδα, Μικτή νόσος συνδετικού ιστού, Ρευματική πολυμυαλγία	2	1
Πεπτικό έλκος	Απαιτούμενη θεραπεία	2	1
Μέτρια/Σοβαρή Νεφρική Ανεπάρκεια ‡	Κρεατινίνη ορού >2 mg/dl, ή διάλυση, ή προγενέστερη μεταμόσχευση νεφρού	2	2
Μέτρια Πνευμονική νόσος‡	DLco και/ή FEV <sub>1</sub> 66%-80%, ή δύσπνοια σε μικρή δραστηριότητα	2	1
Προγενέστερος Συμπαγής Όγκος ‡	Θεραπεία στο ατομικό αναμνηστικό, αποκλείονται οι κακοήθειες δέρματος πλην του μελανώματος	3	2
Βαλβιδοπάθεια καρδιάς	Εκτός πρόπτωσης μιτροειδούς	3	0
Σοβαρή Πνευμονική νόσος ‡	DLco και/ή FEV <sub>1</sub> ≤65%, ή δύσπνοια σε ηρεμία, ή απαιτούμενη χορήγηση οξυγόνου	3	1
Μέτρια/Σοβαρή Ηπατική νόσος ‡	Κίρρωση ήπατος, χολερυθρίνη >1.5× ULN, ή AST/ALT >2.5×ULN	3	3

## Selection of conditioning regimen. The role of age and comorbidities

by Ioanna Sakellari

*Department of Haematology and Bone Marrow Transplantation, Papanikolaou General Hospital, Thessaloniki, Greece*

**ABSTRACT:** Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HCT) has been a curative therapy for hematologic malignancies and a variety of non-malignant disorders. Allogeneic HCT has two major immune barriers: a) Host vs the Graft (HVG) alloreaction that may cause engraftment failure, and b) Graft vs Host (GVH) alloreaction that may cause GVH disease. Thus, the conditioning regimen along with the post-transplant immunosuppression form the basis for a successful HCT. Conventional or “classic” HCT cannot be used for patients >50-60 years old, due to increased in (TRM). In patients >45-50, TRM can be 32%-41% in general, but it can reach 70% in advanced phase. If we consider that the median patient age at diagnosis of certain diseases vary from 65 to 70 years of age, it is, therefore, concluded that only a minority of patients would undergo a conventional HCT. It is therefore contra-indicated for older individuals who are mainly at risk of developing other comorbidities. The assessment of a hematopoietic stem cell transplant (HCT)-specific comorbidity index (HCT-CI) has been developed to predict the risk of TRM in patients undergoing allogeneic HCT. The HCT specific comorbidity index (HCT-CI) has been shown to be an effective marker to determine the risk of TRM regardless of patient age and disease status. Further, the HCT-CI has been consolidated with various disease-specific and patient-specific risk factors to refine assignments of patients to the appropriate HCT setting. As a potential solution to the problems of excessive regimen – related toxicity, the reduced intensity or non myeloablative allografts were introduced in the mid-1990s even in patients of older age with morbidities. They were not otherwise eligible for conventional HCT because they could not bear any additional organ toxicity. Each transplant procedure which includes a non-myeloablative preparative regimen is characterized as allogeneic transplantation with reduced intensity conditioning (RIC) regimen (Reduced Intensity Stem Cell Transplantation, RIST). The conventional HCT retains its role but the RIST has led to expand the patient population to older ages and patients with comorbidities. The advantages comparing the two procedures depend on the disease, its phase and the clinical condition of the patient, taking into consideration age and comorbidities. In addition, RIST has enabled the role of HCT in certain diseases to be reevaluated. There are major differences among malignant diseases in terms of their sensitivity to the graft versus malignancy effect and actually to the RIST. Recent developments have created a realistic perspective of individualized therapeutic management in older patients, as “one-size-fits-all” transplantation is not further performed. Through the designing of transplant strategy it remains mandatory to identify patients of higher risk of TRM and consequently tailor the most appropriate treatment approach. Ongoing studies are addressing prospective validation of the HCT-CI. Reduced intensity conditioning regimens are heterogeneous with regards to dose of chemotherapy and radiotherapy and degree of immunosuppression regimens. The reduced intensity regimens suffer from the same limitations compared to conventional ones such as relapse, GVHD, TRM. Given that the rate of relapse depends on the disease or the intensity of the conditioning regimen it seems obligatory that the choice of the regimen should be based on the severity and resistance of the disease. Novel agents and strategies aimed at improving disease free survival and lowering relapse are currently under investigation.

### Βιβλιογραφία

1. Thomas ED, Blume KG. Historical markers in the development of allogeneic hematopoietic cell transplantation (review) *Biol Blood Marrow Transplantation*. 1999; S:341-346.
2. Vriesendorp H. Aims of conditioning. *Experimental Hematology*. 2003; 31:844-854.
3. Ferrara JL, Deeg HJ. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med*. 1991; 324:667-674.
4. Deeg HJ, Maris MB, Scott BL, Warren EH. Optimization of allogeneic transplant conditioning: not the time for dogma. *Leukemia* 2006; 20:1701-1705.
5. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986; 314:729-735.



6. Champlin RE, Passweg JR, Zhang MJ. T-cell depletion of bone marrow transplants for leukemia from donors other than HLA-identical siblings: advantage of T-cell antibodies with narrow specificities. *Blood*. 2000; 95:3996-4003.
7. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the intensity of conditioning regimens: working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:1628-1633.
8. Appelbaum FR. Dose intensity and the toxicity and efficacy of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia*. 2005; 19:171-175.
9. Brochstein JA, Kernan NA, Groshen S. Allogeneic bone marrow transplantation after hyperfractionated total-body irradiation and cyclophosphamide in children with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1987; 317:1618-1624.
10. Santos GW, Tutschka PJ, Brookmeyer R, et al. Marrow transplantation for acute nonlymphocytic leukemia after treatment with busulfan and cyclophosphamide. *N Engl J Med*. 1983; 309:1347-1311.
11. Tutschka PJ, Copelan EA, Klein JP. Bone marrow transplantation for leukemia following a new busulfan and cyclophosphamide regimen. *Blood*. 1987; 70:1382-1388.
12. Jamieson CH, Amylon MD, Wong RM. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Exp Hematol*. 2003; 31:981-986.
13. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med*. 1993; 118:255-267.
14. Ringdén O, Remberger M, Ruutu T, et al. Increased risk of chronic graft-versus-host-disease, obstructive bronchiolitis, and alopecia with busulfan versus total body irradiation: long-term results of a randomized trial in allogeneic marrow recipients with leukemia. *Blood*. 1999; 93:2196-2201.
15. Davies SM, Ramsay N, Klein JP, et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2000; 18:340-347.
16. Marks DI, Forman SJ, Blume KG, et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12:438-453.
17. Russell JA, Savoie ML, Balogh A, et al. Allogeneic transplantation for adult acute leukemia in first and second remission with a novel regimen incorporating daily intravenous busulfan, fludarabine, 400 cgy total-body irradiation, and thymoglobulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13:814-821.
18. Clift RA, Buckner D, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of two irradiation regimens. *Blood*. 1990; 76:1867-1871.
19. Sato N, Furukawa T, Kuroha T, et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide with total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34:299-303.
20. Farag SS, Bolwell BJ, Elder PJ, et al. High-dose Busulfan, cyclophosphamide, and etoposide does not improve outcome of allogeneic stem cell transplantation compared to BuCy2 in patients with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant*. 2005; 35:653-661.
21. Schapp N, Schattenberg A, Bär B, et al. Outcome of transplantation for standard-risk leukemia with grafts depleted of lymphocytes after conditioning with an intensified regimen. *Br J Haematol*. 1997; 98:750-759.
22. Shigematsu A, Kondo T, Yamamoto S, et al. Excellent outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation using a conditioning regimen with medium-dose VP-16, cyclophosphamide and total-body irradiation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:568-575.
23. Bensinger WI. High dose preparatory regimens. In: Thomas' Hematopoietic cell trans 4<sup>th</sup> Edition Wiley – Blackwell publishing UK 2009; pp 316-332.
24. Ringdén O, Horowitz MM, Gale RP, Outcome after allogeneic bone marrow transplant for leukemia in older adults. *JAMA*. 1993; 270:57-60.
25. Uberti JP, Agovi MA, Tarima S, et al. Comparative analysis of busulfan and cyclophosphamide versus cyclophosphamide and total body irradiation in full intensity unrelated marrow donor transplantation for acute myelogenous leukemia, chronic myelogenous leukemia and myelodysplasia. *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:34-43.
26. Litzow MR, Pérez WS, Klein JP, Bolwell et al. Comparison of outcome following allogeneic bone marrow transplantation with cyclophosphamide-total body irradiation versus busulfan-cyclophosphamide conditioning regimens for acute myelogenous leukemia in first remission. *Br J Haematol*. 2002; 119:1115-1124.
27. Socié G, Clift RA, Blaise D, Devergie A, et al. Busulfan plus cyclophosphamide compared with total-body irradiation plus cyclophosphamide before marrow transplantation for myeloid leukemia: long-term follow-up of 4 randomized studies. *Blood*. 2001; 98:3569-3574.
28. Cutler C. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for myelodysplastic syndrome. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010; 2010:325-329.
29. Kröger N, Zabelina T, van Biezen A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndromes with bone marrow fibrosis. *Haematologica*. 2011; 96:291-297.
30. Alyea EP, Kim HT, Ho V, et al. Impact of conditioning regimen intensity on outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation for advanced acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006; 12:1047-1055.
31. Deeg HJ, Storer B, Slattery JT, et al. Conditioning with targeted busulfan and cyclophosphamide for hemopoietic stem cell transplantation from related and unrelated donors in patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*.

- 2002;100:1201-1207
32. Slavin S, Nagler A, Naparstek E, et al. Non-myeloablative stem cell transplantation and cell therapy as an alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 3:756-763.
  33. Giralt S, Estey E, Albitar M, et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: Harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood* 1997; 89:4531-4536.
  34. Sakellari Ioanna. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with reduced intensity conditioning regimen (RIST) in hematological malignant diseases iNew Insights in Hematopoietic Cell Transplantation, 2010: 155-169 ISBN: 978-81-308-0383-8 Editors: A. Spyridonidis and I. Sakellari.
  35. Blaise D, Vey N, Faucher C, Mohty M. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2007; 92:533-541.
  36. Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, et al. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total-body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol* 2006; 24:444-453.
  37. Satwani P, Cooper N, Rao K, et al. Reduced intensity conditioning and allogeneic stem cell transplantation in childhood malignant and nonmalignant diseases. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:173-182.
  38. Barrett AJ, Savani BN. Stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens: A review of ten years experience with new transplant concepts and new therapeutic agents. *Leukemia* 2006;20:1661-1672.
  39. Gyurkocza B, Storb R, Storer BE, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010; 17:2859-2867.
  40. Hemadani M, Mohty M, Kharfan-Dabaja MA. Reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer control*. 2011; 18:237-245.
  41. de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Non-ablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2004; 104:865-872.
  42. Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan., *Leukemia* 2007; 21:2109-2116.
  43. Castro-Malaspina H, Harris RE, Gajewski J, et al. Unrelated donor marrow transplantation for myelodysplastic syndromes: outcome analysis in 510 transplants facilitated by the National Marrow Donor Program. *Blood*. 2002; 99:1943-1951.
  44. Marcondes M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes (MDS): when, how and for whom? *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21:67-77.
  45. Schmid C, Schleuning M, Ledderose G, Tischer J, Kolb HJ. Sequential regimen of chemotherapy, reduced-intensity conditioning for allogeneic stem-cell transplantation, and prophylactic donor lymphocyte transfusion in high-risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 24:5675-5687.
  46. Mawad R, Gooley TA, Rajendran JG. Radiolabeled Anti-CD45 Antibody with Reduced-Intensity Conditioning and Allogeneic Transplantation for Younger Patients with Advanced Acute Myeloid Leukemia or Myelodysplastic Syndrome. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:1363-1368.
  47. Chevallier P, Labopin M, Socié G. Results from a clofarabine-busulfan containing reduced-toxicity conditioning regimen prior to allogeneic stem cell transplantation: the phase II prospective CLORIC trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014; 20:1363-1368.
  48. Kebriaei P, Basset R, Ledesma C, et al. Clofarabine combined with busulfan provides excellent disease control in adult patients with acute lymphoblastic leukemia undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Marrow Transplant*. 2012 Jun 29.
  49. Nemecek ER, Guthrie KA, Sorror M, et al. Conditioning with treosulfan and fludarabine followed by allogeneic hematopoietic cell transplantation for high-risk hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011; 17:341-350.
  50. Christopoulos P, Bertz H, Ihorst G. Radiation-free allogeneic conditioning with fludarabine, carmustine, and thiotepea for acute lymphoblastic leukemia and other hematologic malignancies necessitating enhanced central nervous system activity. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012; 18:1430-1437. Epub 2012.
  51. Chunduri S, Dobogai LC, Peace D, et al. Fludarabine/i.v. Bu conditioning regimen: myeloablative, reduced intensity or both? *Bone Marrow Transplantation*. 2008; 41:935-940.
  52. Oudin C, Chevallier P, Furst S. Reduced-toxicity conditioning prior to allogeneic stem cell transplantation improves outcome in patients with myeloid malignancies. *Haematologica*. 2014.
  53. Luger SM, Ringdén O, Zhang MJ, et al. Similar outcomes using myeloablative vs reduced-intensity allogeneic transplant preparative regimens for AML or MDS. *Bone Marrow Transplant*. 2011.
  54. Martino R, Iacobelli S, Brand R, et al. Retrospective comparison of reduced-intensity conditioning and conventional high-dose conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2006; 108:836-846.
  55. Marks DI, Wang T, Pérez WS, et al. The outcome of full-intensity conditioning matched sibling or unrelated donor transplantation in adults with Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in first and second complete remission. *Blood*. 2010; 116:366-374.
  56. Mohty M, Labopin M, Volin L, et al. Reduced-intensity

- versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010; 116:4439-4443.
57. Hwang YY, Mohty M, Chim CS. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Philadelphia-negative adult ALL: Myeloablative, non-myeloablative, and beyond. *Haematologica*. 2014.
58. Abdul Wahid SF, Ismail NA, Mohd-Idris MR. Comparison of Reduced-Intensity and Myeloablative Conditioning Regimens for Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Patients with Acute Myeloid Leukemia and Acute Lymphoblastic Leukemia - A Meta-analysis *Stem Cells Dev*. 2014 Jul 29. [Epub ahead of print]
59. Tanaka J, Kanamori H, Nishiwaki S. Reduced-intensity vs myeloablative conditioning allogeneic hematopoietic SCT for patients aged over 45 years with ALL in remission: a study from the Adult ALL Working Group of the Japan Society for Hematopoietic Cell Transplantation (JSHCT). *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:1389-1394.
60. Bitan M, He W, Zhang MJ, Abdel-Azim H. Transplantation for children with acute myeloid leukemia: a comparison of outcomes with reduced intensity and myeloablative regimens. *Leukemia*. 2014; 28:658-665. doi: 10.1038/leu.2013.253. Epub 2013 Aug 30.
61. Bachanova V, Marks DI, Zhang MJ. Ph+ ALL patients in first complete remission have similar survival after reduced intensity and myeloablative allogeneic transplantation: impact of tyrosine kinase inhibitor and minimal residual disease. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48:1389-1394. doi: 10.1038/bmt.2013.68. Epub 2013 May 13.
62. Ringdén O, Labopin M, Ehninger G, et al. Reduced intensity conditioning compared with myeloablative conditioning using unrelated donor transplants in patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4570-4577.
63. Bodge MN, Reddy S, Thompson MS, Savani BN. Preparative regimen dosing for hematopoietic stem cell transplantation in patients with chronic kidney disease: analysis of the literature and recommendations. *Hematology*. 2014.
64. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 42:799-805.
65. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood*. 2007; 109:4586-4588.
66. 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.
67. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4246-4254.
68. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE, et al. Comorbidity and disease status-based risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2007; 25:4246-4254.
69. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2008; 26:4912-4920.
70. Sorror ML, Storer B, Storb RF. Validation of the hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index (HCT-CI) in single and multiple institutions: limitations and inferences. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:757-758.
71. Patel P, Sweiss K, Nimmagadda S. Comorbidity index does not predict outcome in allogeneic myeloablative transplants conditioned with fludarabine/i.v. busulfan (FluBu4). *Bone Marrow Transplant*. 2011; 46:1326-1330.
72. Sorror M, Storer B, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation-comorbidity index and Karnofsky performance status are independent predictors of morbidity and mortality after allogeneic nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Cancer*. 2008; 112:1992-2001.
73. Bayraktar UD, Shpall EJ, Liu P, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index predicts inpatient mortality and survival in patients who received allogeneic transplantation admitted to the intensive care unit. *J Clin Oncol*. 2013; 31:4207-4214.
74. Sorror ML, Storb RF, Sandmaier BM. Comorbidity-Age Index: A clinical measure of biologic age before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 25; JCO.2013.53.8157. *Leukemia*. 2014 May 20. doi: 10.1038/leu.2014.164. [Epub ahead of print]
75. Versluis J, Labopin M, Niederwieser D. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Expert Rev Hematol*. 2014; 7:407-421.
76. Sorror ML, Martin PJ, Storb RF. Pretransplant comorbidities predict severity of acute graft-versus-host disease and subsequent mortality. *Blood*. 2014; 124:287-295.