

Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης στην οξεία μυελογενή λευχαιμία

Σταύρος Γιγάντες

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αλλογενής μεταμόσχευση παραμένει η αποτελεσματικότερη θεραπεία της ΟΜΛ, λόγω του ανοσολογικού φαινομένου του μοσχεύματος κατά της λευχαιμίας. Συνοδεύεται από υψηλότερη θνητότητα σε σχέση με τη συνέχιση της συμβατικής χημειοθεραπείας μετά την επίτευξη ύφεσης. Εντούτοις, λόγω της κατά τα τελευταία χρόνια βελτίωσης της έκβασης των μεταμοσχεύσεων, η αλλογενής μεταμόσχευση θεωρείται πλέον η καλύτερη θεραπεία εδραίωσης της ύφεσης για τους περισσότερους ασθενείς. Με βάση τους νεότερους προγνωστικούς δείκτες, όλοι πρακτικά οι ασθενείς πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για μεταμόσχευση σε πρώτη πλήρη ύφεση, πλην εκείνων με «ευνοϊκή» πρόγνωση. Η χρήση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης αύξησε τον αριθμό των μεταμοσχεύσεων σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή με σημαντική συννοσηρότητα, με δότες ιστοσυμβατούς αδελφούς ή συμβατούς μη συγγενείς.

Haema 2016; 7(2): 203-223 Copyright EAE

Εισαγωγή - Αντιλευχαιμική δράση της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ)

Η οξεία μυελογενής λευχαιμία (ΟΜΛ) είναι μία αρκετά ετερογενής νόσος σε ότι αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία και την πρόγνωση. Η ετήσια επίπτωση στις ΗΠΑ είναι 13.400 ασθενείς ανά έτος, με διάμεση ηλικία κατά τη διάγνωση τα 69-71 έτη (δεδομένα του NCI/SEER).

Όπως και για πολλές μυελικές κακοήθειες, η αλλογενής ΜΑΚ αποτελεί την κύρια ή και σε πολλές περιπτώσεις τη μόνη δυνατή θεραπεία ίασης για την ΟΜΛ. Παρέχει τη δυνατότητα να χορηγηθούν με το σχήμα προετοιμασίας μυελοαφανιστικές δόσεις χημειο- ή και ακτινοθεραπείας επιτυγχάνοντας έτσι το μέγιστο αντιλευχαιμικό αποτέλεσμα. Όμως, η κατεξοχήν αντιλευχαιμική δράση είναι ανοσολογικής αρχής και οφείλεται στη δράση του αλλογενούς μοσχεύματος εναντίον της λευχαιμίας (GVL, graft versus leukemia) με κύριο υπεύθυνο κυτταρικό πληθυσμό τα T λεμφοκύτταρα του δότη. Ωστόσο, και άλλοι κυτταρικοί πληθυσμοί, όπως αλλοδραστικά NK κύτταρα συμμετέχουν ενεργά στη διαδικασία αυτή, κυρίως στις απλοταυτώσιμες μεταμοσχεύσεις. Έτσι η αλλογε-

νής ΜΑΚ αποτελεί την κύρια και την πλέον επιτυχή υιοθετούμενη ανοσοθεραπεία, και σε αυτήν ακριβώς την GVL δράση στηρίζεται η εκρηκτική αύξηση των μεταμοσχεύσεων με σχήματα προετοιμασίας μειωμένης έντασης (RIC, reduced intensity conditioning). Σοβαρό όμως εμπόδιο για την ευρεία καθιέρωση της αλλογενούς ΜΑΚ, υπήρξε εξ αρχής η αυξημένη θνητότητα που σχετίζεται με τη μεταμόσχευση (TRM, transplant related mortality). Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος στην επιλογή του δότη με την καθιέρωση μοριακών μεθόδων για την HLA τυποποίηση, η βελτίωση της υποστηρικτικής αγωγής και της αντιμετώπισης των λοιμώξεων, η καλύτερη επιλογή των ασθενών, η κατανόηση και η εφαρμογή προγνωστικών παραγόντων κινδύνου σχετικά με τον ασθενή, αλλά και με τη νόσο, καθώς και η πρόιμη παραπομπή για μεταμόσχευση, προκαλούν μια διαρκή μείωση της TRM και αύξηση της συνολικής επιβίωσης (OS, overall survival). Μεταξύ των περιόδων 1993-1997 και 2003-2007 υπήρξε μείωση της πρώιμης TRM (ημ. +200) κατά 60% και αύξηση της OS κατά 41% ($p < 0.001$)¹ και σύμφωνα με τα δεδομένα του CIBMTR της περιόδου 1994-2005 φαίνεται ότι, παρά την αύξηση της διάρκειας ηλικίας των μεταμοσχευμένων ασθενών και την αύξηση των αλλογενών ΜΑΚ από μη συγγενείς δότες, η συνολική πρώιμη επιβίωση σε ασθενείς με ΟΜΛ σε πρώτη πλήρη ύφεση (ΠΥ1) από ιστοσυμβατό αδελφό αυξήθηκε από 85% σε 94% ($p < 0.001$) και από μη συγγενή δότη από 63% σε 86% ($p < 0.001$).

Αιματολόγος, Αιματολογική Κλινική και Λεμφωμάτων-Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός»

Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Σταύρος Γιγάντες, e-mail: snikgigantes@gmail.com

Παράλληλα, η 1-έτους OS σε αλλογενή MAK από μη συγγενείς δότες αυξήθηκε από 48% σε 63% ($p=0.003$), καθώς και σε μεταμόσχευση από UCB (umbilical cord blood, αίμα ομφαλίου λώρου) από 60% σε 78%.² Όμως ανάλογη μείωση της θνητότητας της σχετιζόμενης με τη θεραπεία, η οποία και παραμένει σχετικά χαμηλή, παρατηρείται και στο σκέλος της συμβατικής χημειοθεραπείας, από 16-18% την περίοδο 1991-1995 σε 3-4% την περίοδο 2006-2009,³ ενώ η 5-ετής OS από 20% το 1980-1989 αυξήθηκε σε 40% το 2000-2009. Έτσι το ποιοι ασθενείς με OML και πότε πρέπει να μεταμοσχεύονται, παραμένει μια διαρκώς μεταβαλλόμενη απόφαση.

Προγνωστικοί παράγοντες στην OML - διαστρωμάτωση ασθενών

1) Ηλικία

Η αύξηση της ηλικίας αποτελεί δυσμενή παράγοντα της έκβασης των ασθενών με OML. Σύμφωνα με τα δεδομένα των μελετών του MRC, η 5-ετή OS είναι 15% σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών, έναντι 55% σε ηλικία <60 ετών. Ανάλογη επίδραση έχει και στην έκβαση της αλλογενούς MAK. Η αύξηση της ηλικίας συνδυάζεται με αυξημένη συννοσηρότητα και ελαττωμένη ανοχή του οργανισμού στην εντατική θεραπεία. Πολλά φάρμακα εμφανίζουν διαφορετικό μεταβολισμό στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα μεγαλύτερη τοξικότητα και ιστική βλάβη, παραγωγή σημάτων κινδύνου, έκλυση κυτταροκινών και πυροδότηση του μηχανισμού οξείας νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (aGVHD, acute graft versus host disease). Ήδη η επίπτωση της aGVHD αυξάνεται με την ηλικία ως αποτέλεσμα ανωμαλιών στην ανοσολογική απάντηση, όπως είναι η αυξημένη αλλογενής διεγερτική δραστηριότητα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, ενώ και η ποικιλία του ρεπερτορίου των παρθένων T κυττάρων μειώνεται λόγω λειτουργικής αδυναμίας του θύμου. Τέλος, με την αύξηση της ηλικίας, παραβλάπεται και η μετανάστευση (homing) του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου, επηρεάζοντας αρνητικά την εγκατάσταση του μοσχεύματος. Από ανάλυση δεδομένων της ομάδας HOVON σε αλλογενή MAK από ιστοσυμβατό αδελφό, προκύπτει OS 53% σε ασθενείς <40 ετών έναντι 45% σε >40 ετών ($p<0.001$). Συνήθως το όριο των 60 ετών ορίζει δύο ηλικιακές ομάδες κατά τη μεταμόσχευση, τη νεότερη ομάδα και αυτή της προχωρημένης ηλικίας (elderly). Η επίδραση της συννοσηρότητας και η θνητότητα η μη σχετιζόμενη με την υποτροπή (NRM, non relapse mortality) αναπτύσσονται ξεχωριστά.

2) Φορτίο της νόσου

Η Καναδική ομάδα μελέτης (Greenwood et al, Leuk

Lymphoma 2006) έδειξε υψηλή θνητότητα κατά την έφοδο και μείωση της OS σε ασθενείς με OML και αριθμό λευκών $\geq 100.000/\kappa\chi$ κατά τη διάγνωση. Η δυσμενής αυτή επίπτωση ισχύει και για τις ευνοϊκού κινδύνου OML. Όλοι οι ασθενείς με $\text{inv}(16)$ και λευκά $>100.000/\kappa\chi$ κατά τη διάγνωση υποτροπίασαν (Ισπανική ομάδα G. Martin et al, Hematologica 2000), ενώ στη Γαλλική ομάδα σε ασθενείς με $t(8;21)$ ο αυξημένος αριθμός λευκών στη διάγνωση με όριο 10.000-30.000/ $\kappa\chi$, και ο αυξημένος δείκτης λευκών (WBC index) ήταν ο μόνος ανεξάρτητος δυσμενής παράγοντας για την επίτευξη ΠΥ, την επιβίωση χωρίς νόσο (DFS, disease free survival) και την OS (S. Nguyen et al, Blood 2002). Η αρνητική αυτή επίπτωση διατηρείται και με την αλλογενή MAK. Σε μελέτη του CIBMTR και του German AML intergroup, επί 250 ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK ή ΧΘ, αριθμός λευκών κατά τη διάγνωση $>25.000/\kappa\chi$, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής (RR:2.09, $p=0.03$) και μικρότερη OS (RR:1.91, $p=0.01$).⁴

3) Ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία

Η καθυστερημένη επίτευξη ΠΥ με τη θεραπεία εφόδου αποτελεί ένα έμμεσο δείκτη 'ανθεκτικότητας' της νόσου. Σύμφωνα με τα δεδομένα του MRC η παρουσία νόσου μετά το 2^ο κύκλο της εφόδου, σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και απαιτείται αλλαγή θεραπευτικής επιλογής. Η Γερμανική ομάδα μελέτης σημειώνει την αρνητική επίδραση στη DFS και στην OS στους ασθενείς με αριθμό βλαστών $\geq 10\%$ την ημέρα +15 της εφόδου, έστω και αν επέτυχαν τελικά ΠΥ, ενώ στην πολυπαραγοντική ανάλυση διατηρείται η αρνητική επίπτωση στην OS και μετά την αλλογενή MAK.^{5,6}

4) Δευτεροπαθής OML ή OML σχετιζόμενη με θεραπεία, 5) Ελάχιστη Υπολειμματική Νόσος (MRD)

Η ποσοτικοποίηση και η παρακολούθηση των επιπέδων της MRD είτε με μοριακές τεχνικές, είτε με κυτταρομετρία ροής (MFC), παρά τα προβλήματα της τυποποίησης των μεθόδων και την έλλειψη μεγάλων προοπτικών μελετών τεκμηρίωσης, αποτελεί καθοριστικό πλέον παράγοντα για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων.

α) Η σημασία της παρακολούθησης της MRD σε ευνοϊκού κινδύνου OML μετά την αρχική θεραπεία, για το θεραπευτικό σχεδιασμό μετά την ΠΥ1

Μολονότι οι CBF-OML ανήκουν στις λευχαιμίες ευνοϊκής πρόγνωσης, με αρχική ανταπόκριση 90%, δεδομέ-

να από το CALGB με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 6.4 έτη, δείχνουν 5-ετή αθροιστική επίπτωση υποτροπής (CIR, cumulative incidence of relapse) 53% και OS 50%.⁷ Φαίνεται λοιπόν, ότι ακόμα και στη σχετικά ομοιογενή αυτή ομάδα, υπάρχουν ασθενείς με διαφορετική μακροχρόνια πρόγνωση. Σύμφωνα με τα δεδομένα των μελετών στο πίνακα 1 και 2, νωρίς κατά τη θεραπεία μπορεί να προσδιοριστεί μία ομάδα ασθενών με αναμενόμενη δυσμενέστερη εξέλιξη, όπως επίσης και ένα όριο MRD κατά τις διάφορες φάσεις της θεραπείας, το οποίο σχετίζεται με κλινική υποτροπή της νόσου.⁸ Ανάλογα είναι και τα ευρήματα από τη Γερμανο-Αυστριακή ομάδα. Σε ασθενείς με *inv(16)*, ο προσδιορισμός της MRD επιτρέπει την ανίχνευση ασθενών με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, ενώ διαπιστώνεται η αρνητική επίπτωση της υψηλής MRD στη RFS (relapse free survival) και την OS. Η 2-ετής RFS στους ασθενείς με MRD(+) στη φάση της εδραίω-

σης ήταν 54% έναντι 79% με MRD(-), ενώ η παρουσία MRD(+) μετά το τέλος της εδραίωσης και ενωρίς (≤ 3 μήνες) κατά την παρακολούθηση σχετίζεται με δυσμενή RFS ($p=0.001$) και OS ($p=0.01$) έναντι των MRD(-) ασθενών. Στη φάση της παρακολούθησης η μετατροπή από MRD(-) σε MRD(+) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, όλοι δε οι ασθενείς και στη μελέτη αυτή, με μετάγραφα CFBF-MYH11 >10 cps (copies) υποτροπίασαν κλινικά σε διάστημα 5 μηνών από τη θετικοποίησή.⁹ Ανάλογη είναι και η σημασία της MRD σε ασθενείς με OMA και μετάλλαξη του γονιδίου της NPM1,¹⁰ όπως περιγράφονται συνοπτικά στο πίνακα 3.^{11,12}

β) Σημασία της MRD πριν την αλλογενή-ΜΑΚ

Παρά την ισχυρή αντιλευχαιμική δράση της αλλογενούς ΜΑΚ ένα ποσοστό ασθενών, με μη μορφολογικά ανιχνεύσιμη νόσο υποτροπιάζει. Φαίνεται λοιπόν ότι

Πίνακας 1. Προγνωστική αξία της MRD με παρακολούθηση των μεταγράφων RUNX1-RUNX1T1 στα διάφορα στάδια θεραπείας

Μετά τον 1° κύκλο εφόδου σε ασθενείς σε ύφεση		
Μείωση μεταγράφων στον μυελό $>3\log$ (Το επιτυγχάνει το 47% των ασθενών)	CIR: 4%	OS: 85%
Μείωση κατά 1-3 log	CIR: 30-42%	OS: 79%
Μείωση <1 log	CIR: 100%	OS: 50%
Μετά το 3° κύκλο εδραίωσης		
Μείωση μεταγράφων στον μυελό >4 log έναντι <4 log	CIR:13% έναντι 49%	
Μετάγραφα στον μυελό <500 cps έναντι >500 cps	CIR:28% έναντι 100%	
Κατά τη φάση της παρακολούθησης		
Μετάγραφα στον μυελό >500 cps έναντι MRD(-)	CIR: 100% έναντι 7%	OS: 57% έναντι 94%
Μετάγραφα στο περιφερικό αίμα >100 cps έναντι MRD(-)	CIR: 100% έναντι 7%	OS: 59% έναντι 95%

Πίνακας 2. Προγνωστική αξία της MRD με παρακολούθηση των μεταγράφων CFBF-MYH11 στα διάφορα στάδια θεραπείας

Μετά τον 1° κύκλο εφόδου σε ασθενείς σε ύφεση		
Αριθμός μεταγράφων στο περιφερικό αίμα <10 cps	CIR: 21%	OS: 89%
Αριθμός μεταγράφων στο περιφερικό αίμα 10-500 cps	CIR: 56%	OS: 67%
Αριθμός μεταγράφων στο περιφερικό αίμα >500 cps	CIR: 100%	OS: 45%
Μετά το 3° κύκλο εδραίωσης		
Αριθμός μεταγράφων στο περιφερικό αίμα <10 cps έναντι >10 cps	CIR:36% έναντι 78%	
Κατά τη φάση της παρακολούθησης		
Μετάγραφα στον μυελό >50 cps έναντι MRD(-)	CIR: 100% έναντι 7%	OS: 25% έναντι 100%
Μετάγραφα στο περιφερικό αίμα >10 cps έναντι MRD(-)	CIR:97% έναντι 7%	OS: 57% έναντι 91%

Στη φάση παρακολούθησης αύξηση CFBF-MYH11 στο περιφερικό αίμα >10 cps σχετίζεται με κλινική υποτροπή

Πίνακας 3. Προγνωστική αξία παρακολούθησης της MRD σε NPM1 (+) ΟΜΛ σε διάφορα στάδια θεραπείας

Μετά 2^ο κύκλο εφόδου	4-ετής CIR	OS	Jan Krönke et al, JCO 2011
RQ-PCR (-) έναντι RQ-PCR(+)	6.5% έναντι 53% (p <0.001)	90% έναντι 51% (p <0.001)	
Μετά τη θεραπεία εδραίωσης			
RQ-PCR (-) έναντι RQ-PCR (+)			
Κατά τη φάση της παρακολούθησης αύξηση πάνω από το όριο 200 NPM1 mut/10 ⁴ ABL cps, προοιωνίζεται υποτροπή σε διάμεσο διάστημα 2.6 μήνες (0.4-23.6).			
Σε πολυπαραγοντική ανάλυση 155 ασθενών, μετά από προσαρμογή για FLT3-ITD, αριθμό λευκών, LDH και ηλικία κατά τη διάγνωση, επίπεδα NPM1 mut/10 ⁴ ABL cps >1% σε ΠΥ1 μετά τη θεραπεία, παραμένουν ισχυρός προγνωστικός παράγοντας για δυσμενή RFS και OS.			Nona Shayegi et al Blood 2014
RFS: HR 9.58; 95% CI, 2.04 - 45.01 (P=0.004).			
OS: HR 5.81; 95% CI, 1.16 - 29.2 (P = 0.032).			

η παρουσία MRD πριν από τη μεταμόσχευση αποτελεί ισχυρό προγνωστικό παράγοντα υποτροπής της νόσου, τόσο με μυελοαφανιστικά (MA, myeloablative) όσο και με μη μυελοαφανιστικά (NMA, non myeloablative) σχή-

ματα προετοιμασίας, πίνακας 4.¹³⁻¹⁶ Έτσι με βάση την εκτίμηση της MRD πριν από τη μεταμόσχευση και την ενσωμάτωσή της στους προγνωστικούς παράγοντες, μπορεί να διαμορφωθούν θεραπευτικές αποφάσεις, οι οποίες

Πίνακας 4. Προγνωστική σημασία της MRD πριν την αλλοΜΑΚ για ΟΜΛ.

Ασθενείς	Φάση νόσου/ Μέθοδος MRD	Προετοιμασία	MRD(-)	MRD(+)
N=142 ¹³	ΠΥ1/MFC με ευαισθησία 3.5 X 10 ⁻⁴	Άλλο ΜΑΚ: 21 ασθενείς Αυτόλογη ΜΑΚ: 56 ασθενείς		5-έτη RFS: 47% 5-έτη OS: 44% 5-ετής RFS: 14% 5-ετής OS: 28%
MRD(+) επηρεάζει δυσμενώς την έκβαση της μεταμόσχευσης. Σε ασθενείς MRD(+) η αυτόλογη ΜΑΚ δεν αποτελεί ουσιαστική θεραπευτική επιλογή και θα πρέπει οι ασθενείς να μεταμοσχεύονται αλλογενώς				
N=99 ¹⁴	ΠΥ1: 99 ασθενείς/MFC	MA	2-έτη OS: 77% 2-έτη CIR: 18%	2-έτη OS: 30% 2-έτη CIR: 65%
N=253 ¹⁵	ΠΥ1: 183 ασθενείς/MFC ΠΥ2: 70 ασθενείς/MFC	MA Διάμεση ηλικία 43 έτη	3-έτη OS: 73% 3-έτη CIR: 21% 3-έτη OS: 73% 3-έτη CIR: 19%	3-έτη OS: 32% 3-έτη CIR: 58% 3-έτη OS: 44% 3-έτη CIR: 68%
Σε πολυπαραγοντική ανάλυση MRD (+) έστω και σε επίπεδα ≤0.1% σχετίζεται με αρνητική έκβαση με κίνδυνο θανάτου 2.61 φορές και υποτροπής 4.90 φορές (p<0.001) έναντι MRD(-).				
N=241 ¹⁶	ΠΥ1/MFC	MMA: 86 ασθενείς Διάμεση ηλικία: 63 έτη MA: 115 ασθενείς Διάμεση ηλικία 48.5 έτη	3-έτη OS: 48% 3-έτη DFS: 42% 3-έτη CIR: 28% 3-έτη NRM: 30% 3-έτη OS: 76% 3-έτη DFS: 71% 3-έτη CIR: 22% 3-έτη NRM: 7%	3-έτη OS: 41% 3-έτη DFS: 33% 3-έτη CIR: 57% 3-έτη NRM: 10% 3-έτη OS: 25% 3-έτη DFS: 15% 3-έτη CIR: 63% 3-έτη NRM: 23%

MA: Μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, MMA: Μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας.

όμως απαιτούν τεκμηρίωση με καλά σχεδιασμένες προοπτικές κλινικές μελέτες. Έτσι σε MRD(-) ασθενείς: Η πορεία μετά από αλλογενή MAK με MA σχήματα προετοιμασίας είναι εξαιρετική, και οι ασθενείς σε ποσοστό >70% επιτυγχάνουν μακροχρόνια επιβίωση. Σε ασθενείς με αναμενόμενη μεγαλύτερη τοξικότητα, η αλλογενής MAK με NMA σχήματα προετοιμασίας, αποτελεί καλή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή, ενώ και η αυτόλογη MAK θα μπορούσε να προταθεί εφόσον η αλλογενής MAK δεν είναι εφικτή. Σε MRD(+) ασθενείς: Η αυτόλογη MAK δεν πλεονεκτεί έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας, η πρόγνωση είναι κακή και δεν προτείνεται ως θεραπεία. Η αλλογενής MAK αποτελεί τη μόνη επιλογή, η οποία προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης, ενώ ένα ποσοστό ασθενών μπορεί να ιαθεί. Για την αλλογενή MAK θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μοσχεύματα χωρίς επεξεργασία -αφαίρεση των T κυττάρων, και η ανοσοκαταστολή θα πρέπει να διατηρείται στο ελάχιστο, με στόχο την επίτευξη της βέλτιστης αντιλευχαιμικής δράσης του μοσχεύματος. Επί παραμονής MRD(+) ή εμφάνισης MRD(+) μετά την αλλογενή MAK, πρέπει να εφαρμόζονται πρώιμοι προληπτικοί ανοσοθεραπευτικοί χειρισμοί, (ταχεία διακοπή ανοσοκαταστολής, χορήγηση λεμφοκυττάρων δότη κ.λπ.), με σκοπό την αποτροπή της κλινικής υποτροπής. Εναλλακτικά, ένταξη του ασθενούς σε κλινικές μελέτες για τη αξιολόγηση πρώιμων προληπτικών θεραπειών μη ανοσολογικής αρχής, όπως χορήγηση φαρμάκων με μοριακή στόχευση.

Υπάρχουν κάποιες ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι πρόσθετη θεραπεία πριν από την αλλογενή MAK στους ασθενείς αυτούς με φάρμακα μη διασταυρούμενης αντοχής, θα μπορούσε να βελτιώσει την έκβαση της μεταμόσχευσης. Με σοβαρή όμως πιθανότητα να καθυστερήσει η μεταμόσχευση, η τακτική αυτή δεν προτείνεται εκτός κλινικών μελετών. Τέλος η αποτελεσματικότητα της εντατικοποίησης ή της ενίσχυσης του σχήματος προετοιμασίας σε MRD(+) ασθενείς είναι άγνωστη, και θα πρέπει να εκτιμηθεί σε κλινικές μελέτες.¹⁷ Ένα ερώτημα που τίθεται είναι εάν θα πρέπει να χορηγείται θεραπεία προμεταμοσχευτικής εδραίωσης σε ασθενείς με OMA σε ΠΥ1 μετά την έφοδο. Παρότι αποτελεί τρέχουσα κλινική πρακτική, δεν τεκμηριώνεται η χρησιμότητα της στην ομάδα αυτή των ασθενών, εφόσον υπάρχει άμεσα διαθέσιμος δότης. Σε αναδρομική μελέτη του CIBMTR συγκρίθηκε ομάδα ασθενών που υποβλήθηκε σε αλλογενή MAK από ιστοσυμβατό συμβατό αδελφό χωρίς εδραίωση (n=62), με δύο αντίστοιχες ομάδες που έλαβαν εδραίωση με αρασυτίνη είτε σε συμβατική δόση (n=222) είτε σε υψηλή δόση (n=147). Δεν υπήρξε διαφορά στην 5-ετή RFS (50% έναντι 56% και 59%, p=NS) και στην 5-ετή OS (60% έναντι 56% και 60%, p=NS) μεταξύ των τριών ομάδων,¹⁸ δεδομένα τα οποία επιβεβαιώνονται και σε πιο πρόσφατες μελέτες.⁶ Το ίδιο ισχύει και για τις RIC

αλλογενείς MAK, όπως φαίνεται σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη του CIBMTR επί 604 ασθενών με OMA σε ΠΥ1 που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση από ιστοσυμβατό αδελφό, ιστοσυμβατό μη συγγενή δότη (MUD, matched unrelated donor) ή ομφαλοπλακουντιακό αίμα (UCB). Επειδή δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των σταθερών και των υψηλών δόσεων αρασυτίνης, συγκρίθηκε γενικά η ομάδα που έλαβε, με αυτή που δεν έλαβε σταθεροποίηση. Δεν υπήρξε διαφορά στη 3-ετή OS (42% έναντι 36%, p=0.16), στην DFS (41% έναντι 34%, p=0.15) και στη CIR (38% έναντι 37%, p= 0.80).¹⁹ Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα από τα δεδομένα του EBMT, για 789 ασθενείς σε ΠΥ1, όπου, εφόσον ο δότης ήταν άμεσα διαθέσιμος, ούτε η χορήγηση ούτε η ένταση της δόσης της αρασυτίνης εδραίωσης προσφέρει πλεονέκτημα στην 3-ετή RFS (p=0.99).²⁰ Η προμεταμοσχευτική σταθεροποίηση λοιπόν, δεν επηρεάζει την έκβαση της RIC αλλογενούς MAK, και οι ασθενείς που πέτυχαν μορφολογική ΠΥ1 θα πρέπει να οδηγούνται το νωρίτερο δυνατόν στη μεταμόσχευση. Δεδομένου όμως, ότι όπως φαίνεται η χορήγηση σχήματος εδραίωσης δεν επιβαρύνει σημαντικά την TRM, είναι λογικό να εφαρμόζεται στους ασθενείς, που αναμένεται να καθυστερήσουν κατά τη διαδικασία ανεύρεσης δότη.

6) Κυτταρογενετικοί και μοριακοί δείκτες

Οι επίκτητες κυτταρογενετικές και μοριακές ανωμαλίες αποτελούν το σπουδαιότερο ανεξάρτητο παράγοντα ανταπόκρισης στη θεραπεία και επιβίωσης για την OMA.

Οι ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο (ΦΚ-OMA) αποτελούν το 50% των ασθενών με OMA και συνιστούν ομάδα με μεγάλη προγνωστική ετερογένεια. Η ενσωμάτωση των τριών καλά τεκμηριωμένων μοριακών ανωμαλιών του γονιδίου της NPM1, του FLT3-ITD και του γονιδίου CEBPA προσδιορίζει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις ομάδες κινδύνου στους ασθενείς αυτούς. Οι ασθενείς με NPM1mut και FLT3-ITDwt έχουν 4-ετή OS 60% και αυτοί με CEBPAmut 4-ετή OS 62%, δεδομένα συγκρίσιμα με αυτά των CBF-OMA. Αντιθέτως κακή πρόγνωση εμφανίζουν οι ασθενείς με FLT3-ITDmut με 4-ετή RFS 24% και OS 24%, καθώς και οι τριπλά αρνητικοί NPM1wt/FLT3-ITDwt/CEBPAtwt με 4-ετή RFS 25% και OS 33%.²¹ Σε ότι αφορά τη μετάλλαξη CEBPA, το ευνοϊκό αποτέλεσμα διατηρείται μόνο στη διπλά μεταλλαγμένη μορφή του γονιδίου (dmult CEBPA) με 5-ετή OS 63%.²² Αναλόγως, κάποιες μεταλλάξεις θα μπορούσαν να ορίσουν υποομάδες κινδύνου σε ασθενείς με OMA με άλλες καρυοτυπικές ανωμαλίες, ιδιαίτερα σε αυτούς με ευνοϊκό καρυότυπο. Οι μεταλλάξεις του cKIT που ανευρίσκονται σε ποσοστό 20-30% στις CBF-OMA, ορίζουν ομάδα με δυσμενέστερη πρόγνωση. Σε inv(16) η παρουσία cKITmut εμφανίζει 5-ετή CIR 56% έναντι 29% με

cKITwt, οφειλόμενη κυρίως στη μετάλλαξη cKIT17 που σχετίζεται με 5-ετή CIR 80%, ενώ σε t(8:21) η 5-ετής CIR σε cKITmut είναι 70% έναντι 36% με cKITwt.²³ Η μετάλλαξη KIT-D816 σε t(8:21) OMA έχει επίσης δυσμενή πρόγνωση με διάμεση OS περίπου 1 έτος έναντι 5,6 έτη χωρίς τη μετάλλαξη (p <0.001),²⁴ και σχετίζεται με μεγαλύτερο αριθμό λευκών στη διάγνωση και αυξημένο ποσοστό εξωμυελικής νόσου.²⁵

Σε πρόσφατη μελέτη 139 ασθενών με t(8:21)OMA, όπου διαπιστώνονται πρόσθετες γενετικές μεταλλάξεις σε ποσοστό 50%, με συχνότερες αυτές του KIT 16%, NRAS 13%, ASXL1 12%, FLT3-ITD 5%, φαίνεται να υπάρχει συνέργεια μεταξύ RUNX1-RUN1T1 και των μοριακών βλαβών στη λευχαιμογένεση. Η παρουσία του

KIT816Dmut σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση και 2-ετή OS 59% έναντι 82% (p=0.03), του ASXL1mut με 2-ετή EFS 28.6% έναντι 56.7% (p=0.021) και η τρισωμία 8 με 2-ετή EFS 27% έναντι 56% (p=0.02).²⁶

Το European Leukemia Network (ELN) προτείνει ένα προγνωστικό μοντέλο, το οποίο ενσωματώνει τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά και τους μοριακούς δείκτες διακρίνοντας 4 ομάδες κινδύνου, πίνακας 5.²⁷ Μολονότι η κατάταξη του ELN αποτελεί το βασικό άξονα για θεραπευτικές αποφάσεις, με τη συνεχώς αυξανόμενη διεύρυνση των παραγόντων κινδύνου, επιχειρείται η δημιουργία συνδυαστικών προγνωστικών μοντέλων με ενσωμάτωση και κλινικοεργαστηριακών παραμέτρων για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, όπως του πίνακα 6.^{28,29}

Πίνακας 5. European Leukemia Net (ELN): Γενετικό-κυτταρογενετικό προγνωστικό σύστημα OMA

Προγνωστική ομάδα	Κατηγορία	Επιβίωση
Ευνοϊκού κινδύνου	t(8:21) (q22;q22); <i>RUNX1-RUNX1T1</i> inv(16) (p13.1;q22) ή t(16;16) (p13.1;q22); <i>CBFB-MYH11</i> Μετάλλαξη <i>NPM1</i> χωρίς <i>FLT3-ITD</i> (φυσιολογικός καρυότυπος) Μετάλλαξη <i>CEBPA</i> (φυσιολογικός καρυότυπος)	65%
Ενδιάμεσου κινδύνου-1	Μετάλλαξη <i>NPM1</i> και <i>FLT3-ITD</i> (φυσιολογικός καρυότυπος) Αμετάλλακτη <i>NPM1</i> και <i>FLT3-ITD</i> (φυσιολογικός καρυότυπος) Αμετάλλακτη <i>NPM1</i> χωρίς <i>FLT3-ITD</i> (φυσιολογικός καρυότυπος)	50%
Ενδιάμεσου κινδύνου-2	t(9;11) (p22;q23); <i>MLL3-MLL</i> Κυτταρογενετικές ανωμαλίες μη χαρακτηριζόμενες ως ευνοϊκού ή δυσμενούς κινδύνου	40%
Δυσμενούς κινδύνου	inv(3) (q21;q26.2) ή t(3;3) (q21;q26.2); <i>RPN1-EVI1</i> t(6;9) (p23;q34); <i>DEK-NUP214</i> t(v;11) (v;q23); αναδιάταξη <i>MLL</i> -5 or del(5q); -7; abn(17p); σύνθετος καρυότυπος	20%

Πίνακας 6. Ομάδες κινδύνου - Κυτταρογενετική και Μοριακή κατάταξη

Ομάδα κινδύνου	Κυτταρογενετικοί - Μοριακοί παράμετροι	4-ετής OS	Συχνότητα (%)
Πολύ ευνοϊκού	t(15;17)	85	12
Ευνοϊκού	t(8;21) ή inv(16) και c-KIT(-) ΦΚ με CEBPAdm	65 60	10 5
Ενδιάμεσου	ΦΚ με FLT3(-)/MPM1(+) CBF-OMA με c-KIT ΦΚ με FLT3(-)/NPM1(-)/CEBPA(-) Άλλη κυτταρογενετική ανωμαλία	50 40 35	25 5 25
Υψηλού	Σύνθετος καρυότυπος, ή δυσμενής καρυότυπος (-7, 7q-, -5, 5q-, 3q, ή t(6;9))	20	12
Πολύ υψηλού	Μονοσωματικός καρυότυπος	10	6
Ενδιάμεσου κινδύνου θα πρέπει να θεωρείται: t(8;21) με WBC index >20 και ηλικίας >65 ετών Πιθανότατα inv(16) ηλικίας >35 ετών			

Η Γερμανική ομάδα και το CALGB δημιούργησαν πρόσφατα το PINA score για την εκτίμηση της OS και της RFS για ασθενείς με ΦΚ-ΟΜΛ. Η διαμόρφωση του score λαμβάνει υπόψη, τις μοριακές μεταλλάξεις NPM1, dmTCEBPA, FLT3-ITD, τον αριθμό των λευκών, την ηλικία, και την κατάσταση ικανότητας κατά ECOG. Για την OS (PINA_{OS}) και την RFS (PINA_{RFS}) δημιουργούνται 3 ομάδες κινδύνου, χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού. Η 5-ετής OS για PINA_{OS} χαμηλού κινδύνου είναι 74%, για ενδιάμεσου 28% και για υψηλού κινδύνου 3%. Αντίστοιχα η 5-ετής RFS για PINA_{RFS} χαμηλού κινδύνου 55%, ενδιάμεσου 27% και για υψηλού κινδύνου 5%. Με το προγνωστικό αυτό σύστημα οι ασθενείς με ΦΚ-ΟΜΛ κατατάσσονται σε τρεις κατηγορίες κινδύνου, ενώ με βάση την ELN ταξινόμηση σε δύο, ευνοϊκού και ενδιάμεσου-1. Η διάκριση αυτή επιτρέπει να λαμβάνονται θεραπευτικές αποφάσεις που να στηρίζονται σε περισσότερο διακριτές ομάδες κινδύνου.³⁰

Πρόβλεψη της θνητότητας της μη σχετιζόμενης με την υποτροπή (non relapse mortality, NRM)

Όπως έχει λεχθεί η πρόβλεψη της NRM αποτελεί καθοριστική παράμετρο στην απόφαση για αλλογενή ΜΑΚ. Πολλοί είναι οι παράγοντες που επηρεάζουν τη NRM, προ-μεταμοσχευτικοί, περι-μεταμοσχευτικοί και μετα-μεταμοσχευτικοί.³¹

Τα τελευταία χρόνια έχουν δημιουργηθεί συστήματα βαθμολόγησης (scoring system), τα οποία ενσωματώνουν μερικές από τις παραμέτρους αυτές, με σκοπό να βελτιωθεί η πρόβλεψη του κινδύνου της NRM. Καθώς με την αυξανόμενη χρήση RIC αυξάνεται ο αριθμός των μεταμοσχευόμενων μεγαλύτερης ηλικίας, ο προσδιορισμός της TRM, μαζί με τον προσδιορισμό του κυτταρογενετικού και του μοριακού κινδύνου, πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της συνολικής εκτίμησης του ασθενούς.

HCT-CI (Hematopoietic Cell Transplantation-Comorbidity Index, Δείκτης Συννοσηρότητας Μεταμόσχευσης)

Το 2005 προτάθηκε από τους M. Sorror et al³² το προγνωστικό σύστημα HCT-CI, το οποίο περιλαμβάνει 17 νοσηρές καταστάσεις, βαθμολογούμενες από 1 έως 3 ανάλογα με τη βαρύτητα. Οι ασθενείς κατατάσσονται σε 3 ομάδες κινδύνου, HCT-CI=0 (χαμηλός), HCT-CI=1-2 (ενδιάμεσος) και HCT-CI ≥3 (υψηλός). Στην ομάδα τεκμηρίωσης της μελέτης, η 2-ετής NRM ήταν 14%, 21%, 41% και η 2-ετής OS 71%, 60%, 34% αντίστοιχα. Σε συνεργατική μελέτη των FHCRC και MDACC τεκμηριώθηκε η προγνωστική αξία του HCT-CI σε 244 ασθενείς

με ΟΜΛ σε ΠΥ1.

Η 2-ετής NRM στην ομάδα χαμηλού κινδύνου ήταν 7%, στην ενδιάμεσου 20% και στην υψηλού 27% - 37%.³³ Το CIBMTR έχει πλέον ενσωματώσει το δείκτη HCT-CI στις απαιτούμενες παραμέτρους για τη αξιολόγηση και καταγραφή των δεδομένων από τα κέντρα των μεταμοσχεύσεων.

EBMT risk score

Το προγνωστικό μοντέλο περιλαμβάνει την ηλικία του ασθενή, το στάδιο της νόσου, το χρόνο από διάγνωση έως τη μεταμόσχευση, τον τύπο του δότη, και το φύλο δότη/λήπτη, με βαθμολόγηση των παραμέτρων από 1 έως 2. Η 5-ετής επιβίωση μειώνεται σταθερά από 71% για τιμή αθροίσματος 0, σε 24% για τιμή 6-7 και η 5-ετής NRM αυξάνεται από 15% σε 47% αντίστοιχα.³⁴ Παρότι στις μελέτες των συστημάτων αυτών η πλειονότητα των ασθενών έλαβε ΜΑ σχήμα προετοιμασίας, τα συστήματα αυτά διατηρούν την ισχύ τους και σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RIC μεταμοσχεύσεις.

Συνδυαστικό Προγνωστικό Μοντέλο, σε ΟΜΛ-ΠΥ1 με RIC αλλογενή ΜΑΚ

Με τον αυξανόμενο αριθμό RIC αλλογενών ΜΑΚ, ο αριθμός των ασθενών με ΟΜΛ μεγάλης ηλικίας που υποβάλλονται σε αλλογενή ΜΑΚ διευρύνεται.

Οι J. Versluis et al προτείνουν ένα σύστημα που ενσωματώνει τις κύριες παραμέτρους από τα δύο προγνωστικά μοντέλα, το HCT-CI και το EBMT score.

Στη μελέτη αξιολογήθηκαν 812 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε RIC αλλογενή ΜΑΚ για ΟΜΛ-ΠΥ1 από τη βάση δεδομένων του EBMT και το μοντέλο περιλαμβάνει 16 παραμέτρους με βαθμολόγηση από 1-2. Διακρίνονται 3 ομάδες κινδύνου (άθροισμα βαθμών 0-3, 4-6 και ≥7) με 2-ετή NRM 8±2%, 17±2% και 38±4% και 2-ετή OS 69±3%, 60±3%, 43±4% αντίστοιχα.³⁵

Σχήματα προετοιμασίας στην ΟΜΛ

Τα σχήματα προετοιμασίας χωρίζονται σε μυελοαφανιστικά (ΜΑ) σε μειωμένης έντασης (RIC) και μη μυελοαφανιστικά (ΝΜΑ).³⁶ Τα συνηθέστερα μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας για αλλογενή ΜΑΚ είναι ο συνδυασμός ολοσωματικής ακτινοβολίας ή βουσουλφάνης και κυκλοφωσφαμίδης, (TBI-CY ή BU-CY). Πρόσφατη ανάλυση δεδομένων του CIBMTR έδειξε καλύτερη DFS και OS σε ασθενείς με ΟΜΛ σε ΠΥ1 που έλαβαν BU-CY με ενδοφλέβια βουσουλφάνη έναντι TBI-CY, ενώ και σε προοπτική μελέτη ισοδυναμίας η ενδοφλέβια βουσουλφάνη σχετίζεται με καλύτερη επιβίωση έναντι TBI, χωρίς

αύξηση της TRM. Φαίνεται ότι το προτιμητέο μυελοαφανιστικό σχήμα για αλλογενή MAK για OMA σε νεότερους ασθενείς ηλικίας <55 ετών, χωρίς συννοσηρότητες είναι το BU-CY με IV βουσουλφάνη σε διάμεση δόση 13mg/kg. Ιδανικά η δόση της βουσουλφάνης θα πρέπει να τροποποιείται με βάση τη φαρμακοκινητική μελέτη των επιπέδων του πλάσματος.

Μειωμένης έντασης και μη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας

Αναδρομική μελέτη δεδομένων του CIBMTR επί 545 ασθενών με OMA-ΠΥ1 και επί 535 με ΜΔΣ ηλικίας 40-79 ετών που υποβλήθηκαν σε RIC αλλογενή MAK, έδειξε για τις ηλικιακές ομάδες 40-54, 55-59, 60-64 και ≥65 ετών, 2-ετή OS 44%, 50%, 34% και 36% αντίστοιχα. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στη 2-ετή NRM κυμαινόμενη από 25-34%, στην επίπτωση της aGVHD grade 2-4, της cGVHD και στο ποσοστό υποτροπής μεταξύ των ηλικιακών ομάδων. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση μόνο ο βαθμός της HLA ασυμβατότητας δότη-λήπτη, η κατάσταση ικανότητας <80% και ο δυσμενής καρυότυπος σχετιζόταν με χειρότερη OS.³⁷

Αναδρομική σύγκριση δεδομένων του EBMT επί ασθενών με OMA ηλικίας >50 ετών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK με MA και RIC, στην ομάδα RIC σε σχέση με την ομάδα MA εμφανίζεται μείωση της επίπτωσης του aGVHD, 22% έναντι 31% (p=0.003), σημαντική μείωση της 2-ετούς TRM, 18% έναντι 28% (p=0.0001), αλλά και σημαντική αύξηση της υποτροπής 41% έναντι 24% (p=0.0001), με τελικό αποτέλεσμα ισοδύναμη OS 47% έναντι 46% αντίστοιχως.³⁸ Στη κλασική μελέτη από το FHCRS Seattle, εκτιμήθηκε η πορεία 274 ασθενών με OMA σε ΠΥ1/ΠΥ2 ή και προχωρημένη νόσο που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK από ιστοσυμβατό αδελφό (n=118) και από μη συγγενή δότη (n=156) με NMA σχήμα (TBI 2 Gy ± Fludarabine 30 mg/kg από ημ. -4 έως -2). Η διάμεση ηλικία ήταν τα 60 έτη (εύρος έως και 74 έτη) αλλά περιελάμβανε και ασθενείς <50 ετών με αυξημένο δείκτη συννοσηρότητας. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 38 μήνες, ο 5-ετής κίνδυνος υποτροπής ή εξέλιξης της νόσου ήταν 42% συνολικά, (39% στους ασθενείς σε ΠΥ1, 41% σε ΠΥ2 και 52% σε προχωρημένη ανθεκτική νόσο). Η 5-ετής NRM ήταν 26% και η συνολική 5-ετής OS 33% (37% σε ΠΥ1, 34% σε ΠΥ2 34% και 18% σε προχωρημένο στάδιο). Η ομάδα ευνοϊκού ή ενδιάμεσου κινδύνου είχε OS 41% έναντι μόνο 19% στην δυσμενούς κινδύνου OMA, ενώ δεν υπήρξε διαφορά θνητότητας μεταξύ ιστοσυμβατού και μη συγγενή δότη. Η αλλογενής MAK με μη μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας είτε από ιστοσυμβατό είτε από

μη συγγενή δότη είναι εφικτή και μπορεί να προσφέρει μακροχρόνια επιβίωση σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη συννοσηρότητας, οι οποίοι θα αποκλείονταν από τη μεταμόσχευση με εντατικότερα σχήματα. Όμως η προχωρημένη νόσος ή νόσος με δυσμενή καρυότυπο έχουν κακή πρόγνωση υποδηλώνοντας ότι οι περιπτώσεις αυτές υπερβαίνουν την GVL δράση της μεταμόσχευσης.³⁹

Μειωμένης έντασης σε νεότερους ασθενείς με OMA

RIC αλλογενής MAK μπορεί να εφαρμοστεί αποτελεσματικά και σε νεότερης ηλικίας ασθενείς με OMA σε ΠΥ1, ιδιαίτερα όταν υπάρχουν ενδοιασμοί για το σχήμα προετοιμασίας, λόγω αναμενόμενης τοξικότητας. Οι M. Bornhäuser et al σε προοπτική ανοικτής σήμανσης, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III συγκρίνει την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα RIC, (TBI 2Gy σε 4 δόσεις + fludarabine 150 mg/m²) έναντι κλασικού MA, με (TBI 2 Gy σε 6 δόσεις και CY 120 mg/kg) σε 195 ασθενείς ηλικίας 18-60 ετών με OMA σε ΠΥ1. Η 3-ετής NRM ήταν ελαφρώς μικρότερη στην ομάδα RIC 13% έναντι 18% στην MA. Η 3-ετής CIR 28% έναντι 26% αντίστοιχα, όπως και 3-ετής OS 61% έναντι 58%, δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων. Στην ανάλυση υποομάδων στην ομάδα 18-40 ετών η NRM δεν διέφερε μεταξύ των σχημάτων προετοιμασίας (HR, 1.19: p=0.82), αντιθέτως ήταν σημαντικά μικρότερη στην ομάδα RIC έναντι MA (HR;0.23: p=0.02) στην ηλικία 41-60 ετών.⁴⁰

Παρότι δεν έχει εκτιμηθεί σε προοπτικές κλινικές μελέτες, η κύρια κλινική πρακτική είναι να υποβάλλονται σε RIC αλλογενή MAK ασθενείς ηλικίας >50-55 ετών ή ασθενείς με HCT-CI ≥3 ανεξάρτητα ηλικίας ή ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αυτόλογη MAK ή έχουν κακή κατάσταση ικανότητας.⁴¹ Προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη αλλογενούς MAK από ιστοσυμβατό αδελφό ή συμβατό μη συγγενή δότη ευρίσκεται σε εξέλιξη, και περιλαμβάνει ασθενείς με OMA ή ΜΔΣ με βλάστες <5%, ηλικίας 18-65 ετών και HCT-CI ≤4. Οι ασθενείς τυχαιοποιούνται είτε στην ομάδα με RIC: Συνδυασμός fludarabine (120-180 mg/m²) με busulfan (≤8mg/kg ή ισοδύναμη IV) ή με melphalan (<150 mg/m²) (Bu/Flu ή Flu/Mel), είτε στην ομάδα με MA: busulfan (16 mg/kg pos ή 12.8 mg/kg IV) με Cyclophosphamide (120 mg/kg) (Bu/Cy) ή με fludarabine (120-180 mg/m²) (Bu/Flu) ή TBI (>1200-1420cGy) με Cyclophosphamide (120 mg/kg) (TBI/Cy). Στόχος η εγγραφή 178 ασθενών σε κάθε σκέλος και το αποτέλεσμα της μελέτης πιθανώς να ξεκαθαρίσει το ιδανικό σχήμα προετοιμασίας για ασθενείς OMA. (B. Scott, M. Horowitz, BMT-CTN 0901 protocol).

Ο ρόλος εναλλακτικών δότην στην ΟΜΑ στην ΠΥ1

MUD (Ιστοσυμβατός μη συγγενής δότης)

Η επιλογή κατάλληλου δότη δεν είναι σκοπός του άρθρου και θα γίνει συνοπτική αναφορά στις βασικές αρχές επιλογής MUD που αφορούν κυρίως την HLA συμβατότητα. Η ανεύρεση κατάλληλου HLA ιστοσυμβατού αδελφού είναι εφικτή στο 30-35% των περιπτώσεων, ενώ σε ασθενείς χωρίς ιστοσυμβατό αδελφό η πιθανότητα ανεύρεσης αποδεκτού MUD σε HLA-A,-B,-C και -DRB1 κυμαίνεται από 79% σε Καυκάσιους σε 30-50% σε άλλες εθνότητες. Έτσι η συμμετοχή άλλων εναλλακτικών πηγών μοσχεύματος, όπως του ομφαλοπλακουντιακού αίματος (UCB) ή του απλοταυτόσημου οικογενειακού δότη συνεχώς διευρύνεται. Πλήρως συμβατός θεωρείται ο δότης εκείνος, ο οποίος είναι ταυτόσημος με τον δέκτη σε επίπεδο αλληλίου στους τόπους HLA-A, -B, -C, και -DRB1, δηλαδή συμβατότητα 8/8. Έστω και μία διαφορά αλληλίου 7/8 έναντι 8/8 συνεπάγεται μείωση της 1-έτους OS, (43% έναντι 52%) τόσο σε μυελικό μόσχευμα⁴² όσο και σε μόσχευμα από PBSC (47% έναντι 56%).⁴³ Οι διαπιστώσεις αυτές ισχύουν και σε RIC αλλογενή MAK, όπως φαίνεται από μετα-ανάλυση 2.588 ασθενών και πηγή μοσχεύματος PBSC στο 88% των περιπτώσεων. Με συμβατότητα 8/8 έναντι 7/8, η 3-ετής NRM ήταν 29% έναντι 38% και η 3-ετής OS 37,5% έναντι 31% αντίστοιχα (p=0.005).⁴⁴ Μολονότι κάποιοι λαμβάνουν υπόψη και τη συμβατότητα στον τόπο HLA-DQ, εφ' όσον υπάρχει πλήρης συμβατότητα σε επίπεδο HLA-A, -B, -C και -DRB1 (8/8), η ασυμβατότητα HLA-DQ μεταξύ δότη-λήπτη δεν επηρεάζει τη επιβίωση, είτε το μόσχευμα είναι μυελικό, είτε αιματικό (PBSC, peripheral blood stem cells).^{42,43} Συμπερασματικά, υπάρχει άμεση συσχέτιση μεταξύ της HLA συμβατότητας δότη-λήπτη μετά από MUD αλλογενή MAK σε ότι αφορά την TRM και την OS, και αυτό ισχύει ανεξάρτητα της πηγής του μοσχεύματος (μυελός ή PBSC) και του σχήματος προετοιμασίας (MA ή RIC). Εκτός των αλληλίων HLA-A, -B, -C και -DRB1, υπάρχουν και αλληλία με χαμηλή έκφραση (LEL, low expression loci), τα οποία δεν λαμβάνονται υπόψη όταν εκτιμάται η συμβατότητα δότη-λήπτη και η συμβατότητα είναι 8/8. Σε δύο πρόσφατες μελέτες εξετάζεται η επίδραση της συμβατότητας για τα χαμηλής έκφρασης αλληλία HLA-DP, -DQ και -DRB3/4/5. Οι Fleischauer et al διακρίνουν 3 ομάδες συμβατότητας για το HLA-DPB1 τη συμβατή, την επιτρεπόμενη και τη μη επιτρεπόμενη. Η ύπαρξη μη επιτρεπτού HLA-DPB1 αλληλίου σχετίζεται με αυξημένη συνολική θνητότητα (HR: 1,15, 95% CI 1,05-1,25; p=0,002) και αυξημένη NRM (1,28, 1,14-1,42; p <0,0001) τόσο σε συμβατότητα 10/10, όσο και σε 9/10 (HR 1,10, 95% CI 1,00-1,22; p=0,06) και (1,19, 1,05-1,36; p=0,007) αντίστοιχα, γεγο-

νός που θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην επιλογή δότη για αλλογενή MAK από MUD.⁴⁵ Η δεύτερη μελέτη σε 3.853 MUD αφορά το αποτέλεσμα ύπαρξης πολλαπλών ασυμβατοτήτων στα HLA-DP,-DQ και -DRB3/4/5. Επί συμβατότητας 8/8 ή ύπαρξη ή όχι ασυμβατότητας στα χαμηλής έκφρασης αλληλία, δεν φαίνεται να επηρεάζει την έκβαση της μεταμόσχευσης. Αντίθετα με συμβατότητα 7/8 και παρουσία ασυμβατότητας σε ≥ 3 LEL έναντι 0, υπάρχει αυξημένη TRM 61% έναντι 39% και μικρότερη OS 31% έναντι 25% αντίστοιχα. Άρα επί απουσίας 8/8 HLA-συμβατού MUD είναι σκόπιμη η συμβατότητα για HLA-DP, -DQ και -DRB 3/4/5.⁴⁶ Από δεδομένα του CIBMTR, σε αναδρομική μελέτη αλλογενών MAK, 358 από MUD και 226 από ιστοσυμβατούς αδελφούς (MSD) σε ΟΜΑ-ΠΥ1 με δυσμενή καρυότυπο, η 3-ετής RFS ήταν 42% σε MSD έναντι 34% σε πλήρως συμβατούς MUD και 29% σε μερικώς συμβατούς MUD. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση μεταξύ MSD και πλήρως συμβατών MUD δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα σε ότι αφορά την LFS (RR:1,1 (95% CI:0.86-1,40) p=0.44) και την OS (RR:1.06 (95% CI:0.83-1.37) p=0.63). Αντιθέτως ήταν σημαντικά χειρότερες σε ασθενείς HLA μερικώς συμβατούς, σε ασθενείς με προϋπάρχον ΜΔΣ και σε ηλικία >50 ετών.⁴⁷ Ανάλογα ήταν και τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK [MSD v=135, MUD (10/10 v=62 και 9/10 v=29)] με ενδιάμεσο ή δυσμενή κυτταρογενετικό κίνδυνο. Για ολόκληρο το πληθυσμό η 5-ετής OS ήταν 58%, το ποσοστό υποτροπής 30% και η TRM 16%. Τα αποτελέσματα αν και ελαφρώς χειρότερα για MUD 10/10 έναντι MSD για συνολική θνητότητα [HR: 1.43 (0.89-2.30 p=0.14)], υποτροπή [HR:1.17 (0.66-2.08 p=0.60)] και NRM [HR: 1.79 (0.86-3.74 p=0.30)] δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα.⁴⁸ Συμπερασματικά η RFS και η OS μετά από αλλογενή MAK, σε ασθενείς με ΟΜΑ σε ΠΥ1 με ενδιάμεσο ή δυσμενή κυτταρογενετικό κίνδυνο μεταξύ MUD με καλή συμβατότητα και MSD είναι σχεδόν ισοδύναμες. Επί απουσίας MSD ο πλήρως συμβατός MUD αποτελεί την εναλλακτική επιλογή δότη.

Απλοταυτόσημη αλλογενής MAK (Harlo) και Αλλογενής MAK από Ομφαλοπλακουντιακό αίμα (UCB)

Στη δεκαετία του 1990 η ομάδα της Perugia δημοσίευσε τα αποτελέσματα αλλογενούς MAK με χρησιμοποίηση οικογενειακού HLA απλοταυτόσημου δότη σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου ΟΜΑ ή ΟΛΛ, με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, εντατική ex-vivo αφαίρεση Τ λεμφοκυττάρων (TCD) από το μόσχευμα και χορήγηση μεγάλης δόσης CD34+.

Η 1.5-έτους DFS για την ομάδα της ΟΜΑ ήταν 36% και για την ομάδα της ΟΛΛ η 2.5-ετών DFS 17%.⁴⁹ Όμως

οι μέθοδοι οι στηριζόμενες σε TCD ή σε θετική επιλογή CD34+, έχουν υψηλό κόστος, είναι χρονοβόρες, απαιτούν εργαστηριακό εξοπλισμό και τεχνογνωσία επεξεργασίας μοσχεύματος, ενώ συνδυάζονται με καθυστερημένη ανοσολογική αποκατάσταση, αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων και μεγάλη TRM.

Τα τελευταία χρόνια εφαρμόζεται η χορήγηση μοσχεύματος χωρίς αφαίρεση T-κυττάρων (TCR), με τη χορήγηση υψηλών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση. Σε συνεργατική μελέτη από τη ομάδα της Βαλτιμόρης και του FHCRC Seattle, 68 ασθενείς με διάμεση ηλικία 46 έτη και αιματολογικές κακοήθειες από τις οποίες το 40% OMA, υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη αλλογενή-MAK, με TCR μυελικό μόσχευμα μετά από μη μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας με κυκλοφωσφαμίδη, fludarabine και TBI 200Gy, υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης μετά τη μεταμόσχευση και προφύλαξη για GVHD με mycophenolate mofetil και tacrolimus. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης περίπου 2 έτη, η 2-ετής OS είναι 36% και η EFS 26% αντίστοιχα και η 1- έτους CIR ήταν 51%, με την υποτροπή να αποτελεί τη κυριότερη αιτία θανάτου 46%.⁵⁰ Σε πρόσφατη μελέτη, 32 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη MAK με TCR μυελικό μόσχευμα και κυκλοφωσφαμίδη μετά τη μεταμόσχευση, συγκρίνονται με ιστορική ομάδα 33 ασθενών που υποβλήθηκαν σε απλοταυτόσημη MAK με TCD μόσχευμα μετά από CD34+ θετική επιλογή με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Εγκατάσταση μοσχεύματος επιτεύχθηκε στο 94% έναντι 81%, η 1-έτους NRM ήταν 16% έναντι 42% (p=0.02) και η 1-έτους OS 64% έναντι 30% (p=0.02), ενώ στην ομάδα TCR υπήρξε καλύτερη ανοσολογική αποκατάσταση, μείωση λοιμώξεων και κατά συνέπεια φαίνεται ότι η χρήση TCR μοσχεύματος, όχι μόνο αποτελεί αξιόπιστη αξιόπιστη εναλλακτική επιλογή αλλά μειώνει τη TRM και βελτιώνει την OS.⁵¹ Σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη μελετάται η δυνατότητα της χρησιμοποίησης TCR μοσχεύματος από PBSCs αντί του αντίστοιχου μυελικού. Πενήντα πέντε ασθενείς από τους οποίους οι 19 με OMA με διάμεση ηλικία 49 έτη, υποβλήθηκαν σε RIC απλοταυτόσημη αλλογενή MAK (συνολική δόση Fludarabine 30 mg/m² IV την ημ- 6 έως -2), κυκλοφωσφαμίδη 14,5 mg/kg IV την ημ- 6, -5, και TBI 2 Gy την ημ-1) και κυκλοφωσφαμίδη 50 mg/kg την ημ +3 και +4 μετά τη μεταμόσχευση. Με στόχο τη χορήγηση 5-6×10⁶ CD34+/kg ΣΒ, η διάμεση δόση των χορηγηθέντων CD34+ από PBSCs ήταν 6.4×10⁶/Kg ΣΒ και των CD3+ 2.0×10⁸/Kg ΣΒ. Η επίπτωση aGVHD grade III ήταν 8%, ενώ δεν υπήρξε περίπτωση grade IV aGVHD. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 509 ημέρες, η 2-ετής CIR είναι 28%, η NRM 23% και η OS 48%. Μόνη ουσιαστική διαφορά υπήρξε η αυξημένη επίπτωση aGVHD grade II 53% στα PBSCs έναντι περίπου 30% στο BM, περιπτώσεις οι οποίες όλες ανταποκρίθηκαν σε

κορτικοειδή. Φαίνεται ότι σε απλοταυτόσημη RIC η χορήγηση TCR μοσχεύματος από PBSCs μπορεί αντικαταστήσει τον μυελό.⁵²

Ομφαλοπλακουντιακό αίμα (UCB)

Γενικά η χρήση του UCB σαν εναλλακτική πηγή μοσχεύματος επί απουσίας HLA-ιστοσυμβατού MRD ή MUD δότη, αυξάνεται συνεχώς. Από τις διάφορες αναδρομικές μελέτες προκύπτει ότι συγκρίνοντας τη πορεία της αλλογενούς MAK από HLA συμβατό ή μερικά συμβατό MUD με αυτήν από UCB συμπεριλαμβανομένων και των μεταμοσχεύσεων από 2 μονάδες UCB τόσο η DFS όσο και η OS ήταν απόλυτα συγκρίσιμες. Έτσι όπως περιγράφεται στο πίνακα 7, η μεταμόσχευση από μη πλήρως ιστοσυμβατές UCB σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας <60 ετών με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας, έχει ανάλογη έκβαση με αυτή από MUD σε ότι αφορά την επιβίωση ελεύθερης νόσου, και μπορεί να αποτελέσει εναλλακτική επιλογή εφόσον δεν υπάρχει διαθέσιμος HLA-πλήρως συμβατός MUD.⁵³⁻⁵⁵ Ανάλογα συμπεράσματα μπορεί να εξαχθούν από μελέτες που αφορούν RIC αλλογενείς MAK.

Σε αναδρομική μελέτη του NMDP/CIBMTR σε ασθενείς με OMA, ηλικίας 21-69 ετών, συγκρίνεται το αποτέλεσμα της μεταμόσχευσης από dUCB (διπλή μονάδα UCB) με συμβατότητα 4-6/6 έναντι MUD από PBSCs με συμβατότητα 8/8 ή 7/8 και RIC σχήμα προετοιμασίας. Η ομάδα dUCB με σχήμα προετοιμασίας TBI 200 cGy + Cyclophosphamide + Fludarabine, (TCF) είχε ανάλογη TRM και συνολική θνητότητα σε σχέση με την ομάδα 8/8 MUD [RR: 0.72 (p=0.72) και RR:0,93 (p=0.60)] αντίστοιχα. Αντιθέτως υπήρξε σημαντικά μεγαλύτερη TRM και συνολική θνητότητα όταν χρησιμοποιήθηκαν άλλα RIC σχήματα με HR: 2.70 (p=0.001) και HR: 1.79, p=0.004) αντίστοιχα. Σε σχέση με την ομάδα 7/8 m/m MUD η TRM ήταν χαμηλότερη στην ομάδα dUCB με σχήμα προετοιμασίας TCF με RR:0.57 (p=0.04), αλλά όχι και η συνολική θνητότητα με RR: 0.87 (p=0.41). Η 2-ετής OS στην ομάδα dUCB με TCF σχήμα προετοιμασία ήταν 38%, στην ομάδα dUCB με άλλα RIC σχήματα 19%, στην ομάδα 8/8 MUD 44% και στην ομάδα 7/8 m/m MUD 37%. Με τα δεδομένα αυτά η RIC αλλογενής MAK από dUCB με TCF σχήμα προετοιμασίας, αποτελεί αποδεκτή εναλλακτική επιλογή, επί απουσίας 8/8 MUD δότη.⁵⁶ Οι περισσότερες αναλύσεις περιορίζονται σε ασθενείς με διάμεση ηλικία <50 έτη.

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη CIBMTR-EUROCORD συγκρίνεται η έκβαση 742 ασθενών με OMA-PY1 που μεταμοσχεύτηκαν από 8/8 MUD, 7/8 m/m MUD και 4-6/6 m/m UCB και διάμεση ηλικία 58 ετών (50-75 έτη). Το 70% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK από UCB έλαβε RIC σχήμα προετοιμασίας με TBI 200cGy+ Cyclophosphamide+Fludarabine. Η

Πίνακας 7. Μελέτες σύγκρισης αλλογενούς MAK από UCB έναντι MUD

Μελέτη			TRM	CIR	OS		
V. Rocha et al ⁵³ N Engl J Med 2004	ΟΜΛ: 362 ασθενείς	UCB	44%	23%	36%		
	ΟΛΛ: 320 ασθενείς Ηλικία: 15-59 έτη	MUD (μυελός)	38% (p=0.13)	23% (p=0.71)	42% (p=0.08)		
Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων στην επίπτωση cGVHD, TRM, CIR, DFS							
M.J. Laughlin et al NEJM 2004 ⁵⁴	N=367 matched BM N=83 m/m BM N=150 UCB 1-2 Ag m/m Ηλικία: 16-60 έτη	Πηγή μοσχεύματος	Αστοχία θεραπείας (Υποτροπή- Θάνατος)		TRM		
		Συμβατότητα	HR	(P value)	HR	(P value)	
		m/m UCB vs matched BM	1.48	0.001	0.69	1.89	<0.001
		m/m UCB vs m/m BM	0.94	0.001	0.99	0.96	
		m/m BM vs matched BM	1.58		1.91	<0.001	
Σχήμα προετοιμασίας: Μυελοαφανιστικό							
M. Eapen et al ⁵⁵ Lancet Oncol 2010	N =165 UCB N= 888 MUD (PBSCs) N =471 MUD (BM) Ηλικία: 95% των ασθενών <50έτη	Πηγή μοσχεύματος	DFS		TRM		
		Συμβατότητα	HR	(P value)	HR	(P value)	
		4-6/6 UCB vs 8/8 PBSCs	1.12	0.18	1.62	0.003	
		4-6/6 UCB vs 8/8 BM	1.15	0.25	1.69	0.003	
		4-6 /6 UCB vs 7/8 PBSCs	0.91	0.46			
		4-6/6 UCB vs 7/8 BM	0.93	0.63			
Συμβατότητα: UCD: 4-6/6 HLA-A,B επίπεδο αντιγόνου, HLA-DRB1 σε επίπεδο αλληλίου MUD: 8/ 8 ή 7/8 HLA -A,B,C και HLA-DRB1 σε επίπεδο αλληλίου							
Σχήμα προετοιμασίας: Μυελοαφανιστικό							
Όχι διαφορά στη DFS μεταξύ των ομάδων. Σημαντική TRM των UCB έναντι MUD με συμβατότητα 8/8.							

3-ετής TRM ήταν μικρότερη και η RFS ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα των 8/8 MUD, 27% και 39% έναντι 35% και 28% στην UCB αντίστοιχα. Η TRM ήταν επίσης μεγαλύτερη στην ομάδα 7/8 MUD 41% (p=0,01), χωρίς διαφορά στην RFS, 34% (p= 0.39). Η 3-ετής OS στις τρεις ομάδες ήταν 43% στην ομάδα 8/8 MUD, 30% στην UCB (p= 0.002) και 37% στην 7/8m/m MUD. Άρα τουλάχιστον το 1/3 των ασθενών μεγαλύτερης ηλικίας με ΟΜΛ-ΠΥ1 μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια επιβίωση με RIC αλλο-MAK από dUCB, ενώ ιδιαίτερα θετικό για τους ασθενείς αυτούς αποτελεί και η μικρότερη επίπτωση cGVHD στην ομάδα UCB, 25% έναντι 53% και 59% στις αντίστοιχες 8/8 και 7/8 μη πλήρως ιστοσυμβατός MUD.⁵⁷ Ο κύριος περιορισμός κατά τη μεταμόσχευση UCB είναι η υψηλή NRM. Διάφοροι χειρισμοί επιχειρούνται με σκοπό την αύξηση της χορηγούμενης δόσης του μοσχεύματος, τη ταχύτερη αποκατάσταση της αιμοποίησης και τη μείωση της TRM. Η ευρύτερα χρησιμοποιούμενη πρακτική είναι η χορήγηση 2 μονάδων UCB⁵⁸ και έως τώρα καμία από τις διάφορες άλλες μεθόδους δεν φαίνεται να υπερέχει. Μάλιστα και η χορήγηση μιας μονάδας UCB με επαρκή δόση κυττάρων $>2.5 \times 10^7/\text{kg}$ και κατάλληλο σχήμα προετοιμασίας μπορεί έχει τα ίδια αποτελέσματα.⁵⁹

Όμως μία παράμετρος που θα πρέπει να ληφθεί σοβαρά υπόψη και η οποία ίσως 'αδικεί' τα αποτελέσματα των μεταμοσχεύσεων από UCB, είναι τα κριτήρια της HLA τυποποίησης. Ενώ για τους MUD εφαρμόζεται τυποποίηση HLA-A,-B,-C και -DRB1 σε επίπεδο αλληλίου, στη μεταμόσχευση από UCB απαιτεί τυποποίηση HLA -A,-B σε επίπεδο αντιγόνου, ενώ συνήθως παραλείπεται για το HLA-C, γεγονός που επηρεάζει αρνητικά την TRM. Σε αναδρομική ανάλυση δεδομένων EUROCORD-CIBMTR 803 ασθενών που μεταμοσχεύτηκαν από UCB για οξεία λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, η TRM ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς με ασυμβατότητα στο HLA-C με HR:3.97 (p=0.018).⁶⁰ Σε ανάλυση 1568 μεταμοσχεύσεων από μία μονάδα UCB σύμφωνα με τα δεδομένα του CIBMTR/Eurocord/EBMT μόνο το 7% των μονάδων ήταν πλήρως συμβατές σε επίπεδο αλληλίου για HLA, -A, -B, -C, -DRB1. Στην ομάδα αυτή η 3-ετής NRM ήταν 9% και η 3-ετής OS 52%, ενώ για την ομάδα με 1-3 αλληλία διαφορά η αντίστοιχη NRM ήταν 26-34% και η OS 42-47%.⁶¹ Κατά συνέπεια η αυστηρότερη τυποποίηση των μονάδων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντική μείωση της TRM. Ο σχεδιασμός της επιλογής εναλλακτικού δότη και κατ' επέκταση η απόφαση προτίμησης μετα-

ξύ απλοταυτόσημου συγγενή δότη και UCB, είναι εκτός του σκοπού του άρθρου. Ωστόσο η μελέτη της σχετικής αποτελεσματικότητας μεταξύ απλοταυτόσημης αλλογενούς MAK και UCB αποτελεί αντικείμενο διερεύνησης. Σε μελέτη φάσης II οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε RIC μεταμόσχευση από απλοταυτόσημο δότη με μυελικό μόσχευμα (BM), είτε από 2 μονάδες UCB με TCF σχήμα προετοιμασίας (TBI 2 Gy + Cy +Flu) για αιματολογικές κακοήθειες.⁶² Από επικαιροποιημένα δεδομένα της διάμεσης παρακολούθησης προκύπτει ότι στο σκέλος της απλοταυτόσημης, η 3-ετής NRM και PFS ήταν 8% και 35% ενώ στην dUCB 28% και 36%. Παρά το υψηλότερο ποσοστό υποτροπών στο σκέλος της απλοταυτόσημης 58% έναντι 36% στο σκέλος της dUCB, η OS ήταν 54% έναντι 39% αντίστοιχα.⁶³

Πρόσφατη αναδρομική μελέτη συγκρίνει την έκβαση ασθενών διάμεσης ηλικίας 44 ετών (15-71 ετών) που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας στο 69%. Εκατόν εβδομήντα έξι ασθενείς μεταμοσχεύτηκαν από ιστοσυμβατό αδελφό (SIB), 43 από MUD, 43 από m/m MUD, 105 από UCB και 92 έλαβαν TCR απλοταυτόσημο μόσχευμα (HAPLO) με κυκλοφωσφαμίδη μετά τη μεταμόσχευση. Η CIR ήταν 40% στην ομάδα SIB, 23% στην ομάδα MUD, 30% στην ομάδα m/m MUD, 30% στην ομάδα UCB και 35% στην ομάδα HAPLO (p=0.89), με τη φάση της νόσου να αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα για υποτροπή κατά την πολυπαραγοντική ανάλυση, ανεξάρτητα του σχήματος προετοιμασίας (p <0.001). Η 3-ετής TRM ήταν 24% στην ομάδα SIB, 33% στην ομάδα MUD, 35% στην ομάδα m/m MUD, 35% στην ομάδα UCB και 18% στην ομάδα της HAPLO και η αντίστοιχη 4-ετής OS ήταν 45% SIB, 43% MUD, 40% m/m MUD, 34% UCB, 52% HAPLO (p=0.10).⁶⁴ Πολυκεντρική φάσεως III τυχαιοποιημένη μελέτη RIC αλλογενούς MAK, η οποία συγκρίνει HLA-απλοταυτόσημη έναντι dUCB ευρίσκεται σε εξέλιξη.

Αλλογενής MAK σε ασθενείς με ΟΜΛ σε ΠΥ1 ηλικίας <60 ετών

Δεν υπάρχουν καλά σχεδιασμένες τυχαιοποιημένες μελέτες, για την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας μετά την ΠΥ1 στην ΟΜΛ, και οι ενδείξεις για την επιλογή της αλλογενούς MAK έναντι της συμβατικής ΧΘ στηρίζονται σε μελέτες 'δότη έναντι μη δότη'. Προφανώς λοιπόν η απόφαση για μεταμόσχευση ή για συμβατική χημειοθεραπεία μετά την ύφεση, εξαρτάται από την ύπαρξη ή όχι ιστοσυμβατού αδελφού, ενώ και ασθενείς οι οποίοι αν και δεν υποβλήθηκαν σε HLA-τυποποίηση, ταξινομήθηκαν στις μελέτες στην ομάδα μη δότη. Λαμβάνοντας επιπλέον υπόψη, ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών μεταμοσχεύεται από MUD με επιβίωση ανάλογη με αυτή από ιστοσυμβατούς αδελφούς, υπάρχει στατιστι-

κό σφάλμα εις βάρος της μεταμόσχευσης. Στον πίνακα 8 αναλύονται οι μελέτες⁶⁵⁻⁶⁹ και τα αποτελέσματα για αλλογενή MAK από ιστοσυμβατό αδελφό. Σε πρόσφατη προοπτική ανάλυση εναρμονισμένων ζευγών (matched pairs analysis), συγκρίθηκε ομάδα 185 ασθενών, ηλικίας <60 ετών που υποβλήθηκε σε αλλογενή MAK για ΟΜΛ σε ΠΥ1, με αντίστοιχη ομάδα εναρμονισμένη με τον τύπο της ΟΜΛ, τον κυτταρογενετικό κίνδυνο και την ηλικία η οποία έλαβε συμβατική ΧΘ ως θεραπεία μετά την ύφεση. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τα 7.9 έτη η προβαλλόμενη 7-ετής OS ήταν 58% στην ομάδα της αλλογενούς MAK έναντι 46% στην ομάδα της ΧΘ (p=0.037) και η RFS 52% έναντι 34% αντίστοιχα (p<0.001), αλλά η 7-ετής NRM ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην αλλογενή MAK 24% έναντι συμβατικής 6% ΧΘ (p<0.001). Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, η αλλογενής MAK ήταν ανεξάρτητος παράγοντας για καλύτερη OS (HR: 0.66; 95% CI, 0.49-0.89). Στην ανάλυση των υποομάδων η RFS ήταν σημαντικά καλύτερη στην ομάδα με ενδιάμεσο (HR: 0.55, p<0.001) και δυσμενή καρυότυπο (HR: 0.41, p <0.001), σε ασθενείς με ποσοστό βλαστών <10% την ημ+16 (HR:0.53, p<0.001), όπως και σε ασθενείς με ηλικία 46-59 ετών σε σχέση με τη συμβατική ΧΘ (HR:0.40, p<0.001). Η OS ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα με ενδιάμεσο (HR: 0.40, p=0.17) και δυσμενή καρυότυπο (HR:0.49, p=0.006), στην ηλικία των 46-59 ετών (HR: 0.57, p=0.005), σε ασθενείς με δευτεροπαθή ή σχετιζόμενη με θεραπεία ΟΜΛ, ή υψηλού κινδύνου ΜΔΣ (HR: 0.37, p= 0.12) AML, καθώς και σε ασθενείς με ποσοστό βλαστών <10% κατά την εκτίμηση την ημέρα +16 μετά την έναρξη της θεραπείας (HR: 0.65, p=0.037).⁶ Το αναθεωρημένο συνδυαστικό προγνωστικό σύστημα του ELN διαμορφώνει πρόσφατες συστάσεις, σχετικά με το ρόλο της αλλογενούς MAK στην ΟΜΛ σε ΠΥ1 όπως περιγράφονται στο πίνακα 9.³¹ Σύμφωνα με αυτό, ο εκτιμώμενος κίνδυνος υποτροπής στην κατηγορία του ευνοϊκού κινδύνου με συμβατική ΧΘ είναι 35-40% και μολονότι η αλλογενής MAK μπορεί να μειώσει το ποσοστό της υποτροπής στο 15-20%, ο κίνδυνος της NRM που τη συνοδεύει ευνοεί την απόφαση της επιλογής της χημειοθεραπείας ως θεραπεία μετά την ύφεση, λαμβανομένου υπόψη ότι στις διάφορες μελέτες συνολικά το 60-85% των CBF - ΟΜΛ επιτυγχάνει ΠΥ2 μετά από θεραπεία διάσωσης, ενώ και σε πρόσφατη μελέτη του MRC επί 256 ασθενών με NPM1(+)/FLT3(-) που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία είχαν 5-ετή CIR 39% και επιβίωση μετά την υποτροπή 32%. Οι ασθενείς που πέτυχαν ΠΥ2 και υποβλήθηκαν σε διάσωση με αλλογενή MAK είχαν σημαντικό πλεονέκτημα επιβίωσης με OS 69% έναντι 27% με χημειοθεραπεία.⁷⁰ Για τους ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου, εκτιμά τον κίνδυνο υποτροπής μετά τη ΧΘ σε 50%-55%, ο οποίος με την αλλογενής MAK μπορεί να μειωθεί στο 20%-25%. Έτσι η αλλογενής MAK μπορεί

Πίνακας 8. Μελέτες αλλογενούς ΜΑΚ για ΟΜΛ σε ΠΥ1 από ιστοσυμβατό αδελφό

A. Burnett et al, UK MRC AML 10 trial Ηλικία <55 ετών ⁶⁵	419 δότης vs 644 μη δότης	DFS: 50% vs 39% (p=0.004) OS: 55% vs 44% (p=0.02)	Πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου στην ομάδα της μεταμόσχευσης
J.J. Cornelissen et al HOVON/SAKK Ηλικία <55 ετών ⁶⁶	326 δότης vs 599 μη δότης	CIR: 32% vs 59% (p<0.001) DFS: 48% vs 37% (p<0.001)	Όχι πλεονέκτημα σε ευνοϊκού κινδύνου ασθενείς Στην ομάδα δότη: DFS σημαντικά μεγαλύτερη σε ενδιάμεσου κινδύνου (p=0.01) ή υψηλού κινδύνου (p=0.003) και σε ηλικία <40 ετών (p<0.001) Στην πολυπαραγοντική ανάλυση μεγαλύτερη OS σε ενδιάμεσου HR: 2.50 και υψηλού κινδύνου HR: 4.53 (p<0.001)
R.F. Schlenk et al Ηλικία <60 ετών ⁶⁷	N=872 Φυσιολογικός καρυότυπος	Όχι πλεονέκτημα RFS στην ομάδα της αλλο-ΜΑΚ για NPM1(+)/FLT3-ITD(-) (HR: 0.92; 95% CI, 0.47-1.81). Για τις υπόλοιπες ομάδες σημαντικό πλεονέκτημα RFS στην ομάδα της αλλο-ΜΑΚ (HR: 0.61; 95% CI, 0.40-0.94). Λόγω μικρού αριθμού, ασθενείς με dmCEBPA ασθενών δεν αξιολογήθηκαν στο σκέλος της μεταμόσχευσης	
J. Koreth et al Μετα-ανάλυση 24 εργασιών Ηλικία <60 έτη ⁶⁸	Ομάδα της αλλογενούς ΜΑΚ: Σημαντική RFS στους ασθενείς δυσμενούς (HR:0,69; 95% CI 0.57-0.84) και ενδιάμεσου κινδύνου (HR:0.76; 95% CI, 0.68-0.85) αλλά όχι σε ευνοϊκού κινδύνου (HR: 1.06; 95% CI, 0.80-1.42) Σημαντική OS στους ασθενείς δυσμενούς (HR, 0.73;95% CI, 0.59-0.90) και ενδιάμεσου κινδύνου (HR: 0.83;95% CI, 0,74-0.93), όχι καλύτερη OS στους ευνοϊκού κινδύνου ασθενείς (HR: 1.07; 95% CI, 0,83-1,38)		
R.F.Schlenk et al CIBMTR-German AML intergroup Ηλικία <60 έτη ⁶⁹	N=250 με t(8;21) 118 αλλοΜΑΚ vs 123 ΧΘ	Μεγαλύτερη TRM στην αλλοΜΑΚ (RR: 6.76, P <0.001) Μικρότερη πιθανότητα υποτροπής (RR: 0.47, P=0.01) Όχι διαφορά στην επιβίωση χωρίς νόσο μεταξύ των δύο ομάδων (p=0.2)	

να προταθεί εφόσον η αναμενόμενη NRM είναι <25% και η οποία αντιστοιχεί σε HCT-CI ≤2. Στη δυσμενή ομάδα, στην οποία η αλλογενής ΜΑΚ αναμένεται να μειώσει τη πιθανότητα υποτροπής από 70%-80% με την συμβατική ΧΘ στο 30%-40%, η μεταμόσχευση αποτελεί θεραπευτική επιλογή και με HCT-CI ≤4 που αντιστοιχεί σε NRM <30%. Τέλος οι ασθενείς με πολύ δυσμενή καρυότυπο, όπου η υψηλή πιθανότητα υποτροπής καθιστά πρακτικά άχρηστη την επιλογή της ΧΘ, θα πρέπει να οδηγούνται σε μεταμόσχευση έστω και με HCT-CI ≤5 με αντίστοιχη NRM <40%. Οι νεότερες εξελίξεις στη διαμόρφωση ομάδων κινδύνου στην ΟΜΛ καθώς και στη τεχνική των μεταμοσχεύσεων, οδηγούν σε αναθεώρηση των θέσεων του ASBMT όπως είχαν τελευταία διατυπωθεί το 2008 και περιγράφονται στο πίνακα 10.^{71,72}

Αλλογενής ΜΑΚ σε ασθενείς με ΟΜΛ-ΠΥ1 ηλικίας >60 ετών

Δεδομένα από το CIBMTR δείχνουν αυξητική τά-

ση της αλλογενούς ΜΑΚ σε ασθενείς >60 ετών. Κύριος λόγος είναι η καλύτερη επιλογή και αξιολόγηση των ασθενών σύμφωνα με το HSC-CI score, καθώς και η χρησιμοποίηση σχημάτων προετοιμασίας μειωμένης έντασης, τα οποία πλέον αποτελούν καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς προχωρημένης ηλικίας και τα αποτελέσματα των οποίων έχουν περιγραφεί στα αντίστοιχα κεφάλαια.

Σε αναδρομική μελέτη 94 ασθενών ηλικίας 60-70 ετών από τη βάση δεδομένων του CIBMTR που υποβλήθηκαν σε αλλογενή ΜΑΚ συγκρίνονται με 96 ασθενείς της GALGB που υποβλήθηκαν σε συμβατική χημειοθεραπεία. Στην ομάδα της αλλογενούς ΜΑΚ υπήρξε σημαντικά μικρότερη πιθανότητα υποτροπής στα 3 έτη 32% έναντι 81% (p<0.001) και μεγαλύτερη 3-ετής DFS 32% έναντι 15% (p=0.001). Η 3-ετής OS επίσης εμφανίζεται μεγαλύτερη στο σκέλος της μεταμόσχευσης 37% έναντι 25%, μολονότι δεν φθάνει σε στατιστικά σημαντικό όριο (p= 0.08), προφανώς οφειλόμενο στην μεγαλύτερη 3-ετή TRM στο σκέλος της αλλογενούς ΜΑΚ 36% έναντι 4% (p=0.001).⁷³ Σύμφωνα με την Ιαπωνική βάση δεδομένων, οι ασθενείς με ΟΜΛ σε ΠΥ1 ηλικίας 50-70 ετών

Πίνακας 9. Συστάσεις για αλλογενή ΜΑΚ σε ασθενείς με ΟΜΛ-ΠΥ1 βάσει του τροποποιημένου συνδυαστικού μοντέλου του ELN.³¹

Ομάδα κινδύνου		Υποτροπή % ανάλογα με την PRT			
		Χ/Θ ή αυτο-ΜΑΚ	αλλο-ΜΑΚ	HCT-CI	NRM
Ευνοϊκή	t(8;21) με WBC ≤20.000/κχ inv (16)/t(16/16) dmult CEBPA (διαλλαλική) NPM1mt και FLT3-ITDwt Πρώιμη επίτευξης ΠΥ1 και όχι MRD	35-40	15-20	NA (<1)	10-15%
Ενδιάμεση	t(8;21) με WBC >20000/κχ Φυσιολογικός καρύοτυπος WBC ≤100000/κχ και όψιμη ΠΥ (μετά 1 ^ο κύκλο εφόδου)	50-55	20-25	≤2	<20-25
Δυσμενής	Ευνοϊκού ή ενδιάμεσου χωρίς ΠΥ μετά από 1 ^ο κύκλο εφόδου Φυσιολογικός καρύοτυπος με WBC >100000/κχ Παθολογικός καρύοτυπος	70-80	30-40	≤3-4	<30
Πολύ δυσμενής	Μονοσωματικός καρύοτυπος Ανώμαλο χρωμόσωμα 3q26 Αυξημένη έκφραση Eni-1	>90	4-50	≤5	<40

Πίνακας 10. Αλλογενής ΜΑΚ έναντι Χ/Θ σε ΟΜΛ

2007 ASBMT προτάσεις ⁷¹	Αλλαγές προτάσεων ⁷²
Υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης για αλλο-ΜΑΚ έναντι Χ/Θ για ασθενείς <55 ετών με καρύοτυπο υψηλού κινδύνου	Ασθενείς με πολύ δυσμενή καρύοτυπικά ή μοριακά χαρακτηριστικά έχουν κακή πρόγνωση με Χ/Θ μόνο. Η αλλογενής ΜΑΚ βελτιώνει την επιβίωση, ακόμη και σε ασθενείς με μονοσωματικό καρύοτυπο
Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις, να προτείνεται σαν σταθερή επιλογή, η αλλογενής ΜΑΚ σε ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου	Μεταλλάξεις μη αποκαλυπτόμενες με τις κλασσικές κυτταρογενετικές μεθόδους επιτρέπουν καλύτερη προγνωστική ταξινόμηση στην ομάδα ενδιάμεσου κυτταρογενετικού κινδύνου, προσδιορίζοντας εκείνους που δεν ωφελούνται από αλλοΜΑΚ σε ΠΥ1 [dmultCEBPA και NPM1 (+)/FLT3-ITD(-)]
Δεν υπάρχει πλεονέκτημα επιβίωσης με αλλοΜΑΚ ασθενών <55 ετών με ευνοϊκού κινδύνου καρύοτυπο	Ασθενείς με t(8;21) και αυξημένο αριθμό λευκών, είναι δυνατόν να ωφελούνται από την αλλοΜΑΚ. Οι CBF-AML με μεταλλάξεις KIT σχετίζονται με χειρότερη πρόγνωση και να προτείνονται για αλλογενή ΜΑΚ
Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να προτείνουν τη χρήση μυελοαφανιστικών σχημάτων για ασθενείς >55 ετών	Καθώς η μείωση της έντασης του σχήματος προετοιμασίας μπορεί να προκαλέσει αύξηση ποσοστού υποτροπής, φαίνεται λογικό να επιδιώκεται αλλογενής ΜΑΚ με μυελοαφανιστικά σχήματα σε όσους ασθενείς είναι ικανοί να υποβληθούν σύμφωνα με τα προγνωστικά μοντέλα (HCT-CI)
Υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για συστάσεις για RIC αλλοΜΑΚ έναντι Χ/Θ	RIC σχήματα έχουν δείξει μακροχρόνιες υφέσεις και μειωμένη TRM, με ανάλογη OS σε σχέση με μυελοαφανιστικά σχήματα, επεκτείνοντας τη θεραπευτική χρήση της αλλοΜΑΚ σε ασθενείς προχωρημένης ηλικίας ή με συννοσηρότητες
Για ασθενείς σε ΠΥ2, η αλλοΜΑΚ συνιστάται εφόσον υπάρχει διαθέσιμος δότης. Διαφορετικά συνιστάται αυτόλογη ΜΑΚ	Με την αυξανόμενη διαθεσιμότητα εναλλακτικών δοτών, πρακτικά όλοι οι ασθενείς έχουν δότη. Οι τεχνικές των μεταμοσχεύσεων αυτών έχουν βελτιωθεί και εξελίσσονται προοπτικές μελέτες που να συγκρίνουν τα μεταξύ τους πλεονεκτήματα και τους κινδύνους των μεταμοσχεύσεων αυτών.

για τους οποίους υπήρχε διαθέσιμος δότης και οδηγήθηκαν σε αλλοΜΑΚ (n=152) είχαν καλύτερη πρόγνωση από αυτούς που έλαβαν ΧΘ (n=884), με CIR στην αλλοΜΑΚ σημαντικά χαμηλότερη 22% έναντι 62% και OS σημαντικά μεγαλύτερη 62% έναντι 51% στη ΧΘ (p=0.012).⁷⁴

Σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη φάσης II, μελετήθηκαν 123 ασθενείς με ΟΜΑ-ΠΥ1 διάμεσης ηλικίας 65 ετών (60-74 έτη) που υποβλήθηκαν σε RIC αλλογενή ΜΑΚ από ιστοσυμβατό αδελφό (47%) ή ΜUD (53%). Η 2-έτης TRM ήταν 14%, το ποσοστό υποτροπής στα 2-έτη 47% και η 2-έτης DFS και OS 39% και 46% αντίστοιχα.⁷⁵

Σε πρόσφατη εργασία του F. Michelis et al 242 ασθενείς ηλικίας 18-71 ετών που υποβλήθηκαν σε αλλογενή ΜΑΚ, από ιστοσυμβατό αδελφό και από ΜUD, χωρίστηκαν σε 4 ομάδες σύμφωνα με την ηλικία και τη κατάσταση της ύφεσης. Η 3-ετής OS σε ηλικία <60 ετών και ΠΥ1 ήταν 57%, ≥60 ετών και ΠΥ1 39%, <60 ετών και ΠΥ2 43% και ≥60ετών και ΠΥ2 16%. Η καμπύλη επιβίωσης των ασθενών της ομάδας ≥60 ετών και ΠΥ2 δεν δημιουργεί plateau και όλοι οι ασθενείς της ομάδας (n=16) απεβίωσαν σε διάστημα από 2-41 μήνες. Φαίνεται λοιπόν, ότι ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με ΟΜΑ ηλικίας >60 ετών μπορεί να ωφεληθεί από τη μεταμόσχευση εφόσον μεταμοσχευθεί στη ΠΥ1.⁷⁶ Μία προσέγγιση ανάλογη με αυτή του ELN που περιγράφηκε, θα μπορούσε να εφαρμοστεί στην ομάδα αυτή των ασθενών με ΟΜΑ σε ΠΥ1 όπως περιγράφεται στον πίνακα 11.⁷⁷ Γενικά η αντιμετώπιση της ΟΜΑ σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς είναι μία θεραπευτική πρόκληση με την αλλοΜΑΚ να κατέχει σημαντική θέση στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών

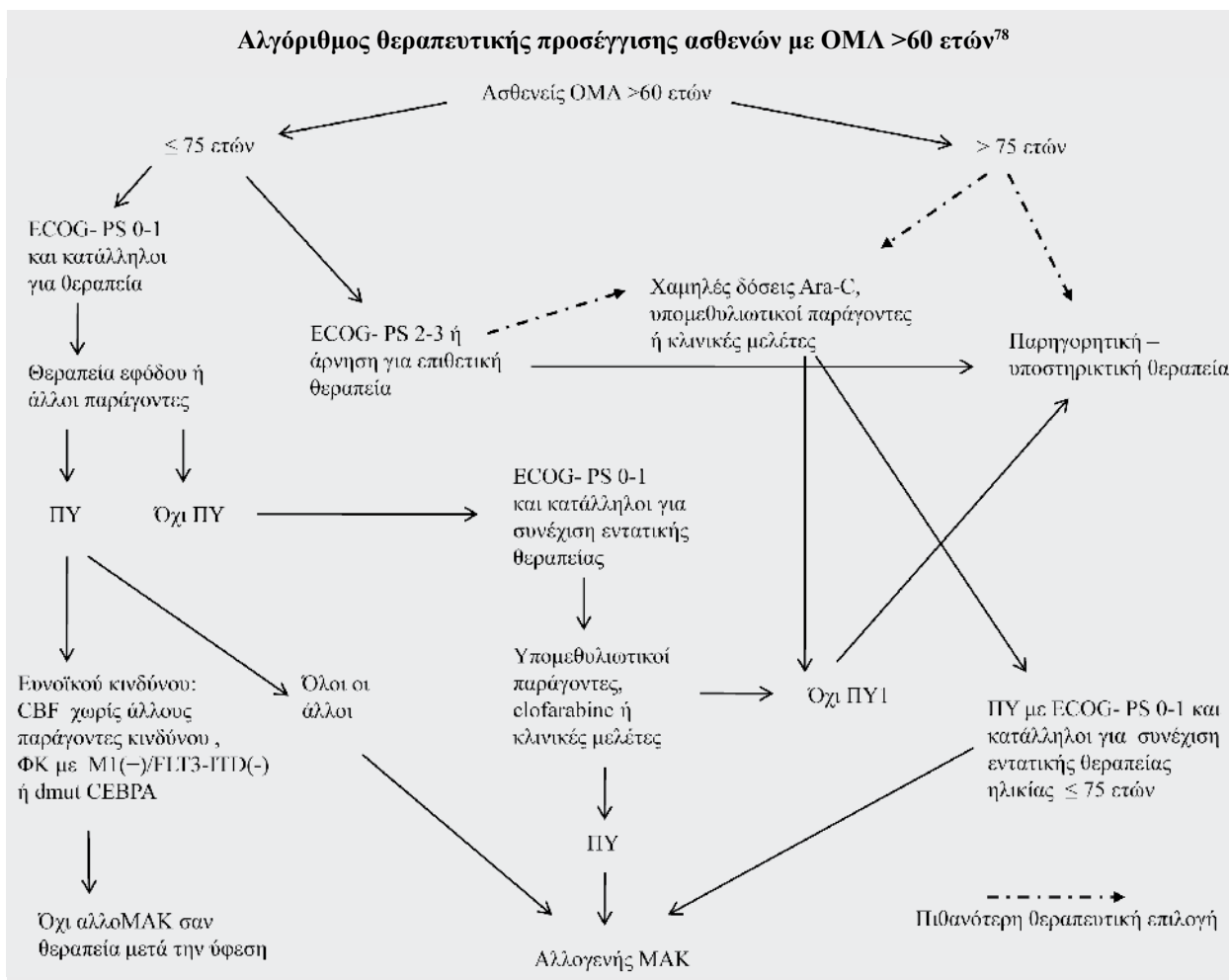
και μία συνολικότερη προσέγγιση περιγράφεται στον παρακάτω θεραπευτικό αλγόριθμο⁷⁸

Αλλογενής ΜΑΚ σε ΠΥ2

Η υποτροπή παραμένει μία από τις κυριότερες αιτίες θεραπευτικής αστοχίας στην ΟΜΑ και σύμφωνα με τα δεδομένα του ECOG (Rowe Blood 2005;106:162a (adsc 546), από τους 362 ασθενείς ηλικίας >55 ετών, οι οποίοι πέτυχαν ΠΥ1 μετά από διάφορα σχήματα, οι 237 (65%) υποτροπίασαν, και μόνο όσοι υποβλήθηκαν σε αλλογενή ΜΑΚ σε ΠΥ2, είχαν πιθανότητα επιβίωσης, με 5-ετή OS 18% έναντι 0%. Διάφοροι παράγοντες προδικάζουν τη πρόγνωση μετά την 1^η υποτροπή. Σητηριζόμενος στη βάση δεδομένων του HOVON/SAKK οι Breems et al δημιούργησαν προγνωστικό μοντέλο για την ΟΜΑ στην 1^η υποτροπή. Από 1540 ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν αρχικά με ΧΘ και πέτυχαν ΠΥ1, οι 667 υποτροπίασαν. Για την ομάδα αυτή των ασθενών στην πολυπαραγοντική ανάλυση, προσδιορίζονται 4 προγνωστικοί παράγοντες για την επιβίωση: ο καρυότυπος της αρχικής διάγνωσης, η ηλικία στην υποτροπή, η διάρκεια της ΠΥ1, και υποτροπή μετά από προηγούμενη μεταμόσχευση. Διακρίνονται 3 ομάδες κινδύνου, η ευνοϊκή (Α), η ενδιάμεση (Β) και η δυσμενής (Γ). Η 5-ετή OS για την ομάδα Α ήταν 46%, για την ομάδα Β 18% και για την ομάδα Γ 4%. Ωστόσο μόνο 57 ασθενείς (8%) συμπεριελήφθησαν στην ευνοϊκού ομάδα κινδύνου, ενώ η πλειονότητα, 455 ασθενείς (67%), ταξινομήθηκε στη δυσμενή ομάδα. Ιδιαίτερη σημασία έχει

Πίνακας 11. Ενδείξεις αλλογενούς ΜΑΚ σε ασθενείς >60 ετών με ΟΜΑ σε ΠΥ1⁷⁷

Κατηγορία	Κριτήρια	Επιλογή αλλοΜΑΚ
1	inv(16)/t(16;16) και t(8;21) χωρίς μετάλλαξη KIT Φυσιολογικός καρυότυπος με NPM1(+)/FLT3-ITD(-) ή dmut CEBPA	Η επιλογή αλλογενούς ΜΑΚ είναι ασαφές άν προσφέρει πλεονέκτημα επιβίωσης
2	Ηλικία <76 ετών Φυσιολογικός καρυότυπος με μοριακές βλάβες εκτός από αυτές της κατηγορίας 1 HCT-Cl score 0 HLA-ιστοσυμβατός αδελφός	Ομάδα η οποία φαίνεται να ευνοείται κατεχοχή από αλλογενή ΜΑΚ
3	Ηλικία <76 ετών Δυσμενής καρυότυπος HCT-Cl score ≤2 Πλήρως συμβατός ή 1-Ag m/m ιστοσυμβατός αδελφός ή συμβατός μη συγγενής δότης	Η αλλογενής ΜΑΚ προτείνεται σαν θεραπεία αλλά χαρακτηρίζεται ως ενδιάμεσου κινδύνου για αλλογενή ΜΑΚ
4	Ηλικία <76 έτη HSC-Cl score 3-7 Μονοσωματικός καρυότυπος Μη διαθέσιμος συμβατός ή 1-Ag m/m ιστοσυμβατός δότης	Λόγω πρακτικά της αστοχίας της ΧΘ στην αντιμετώπιση της πολύ δυσμενούς ΟΜΑ, η αλλογενής ΜΑΚ μπορεί να προταθεί ως θεραπεία αλλά με μεγάλη TRM



το γεγονός ότι από τους 667 ασθενείς μόνο οι 249 (37%) πέτυχαν ΠΥ2, από αυτούς κάτω του 50% προχώρησαν σε αλλογενή ΜΑΚ (n=109), και άρα, τελικά μόνο το 16% των ασθενών που υποτροπίασαν υποβλήθηκαν στην ενδεικνυόμενη θεραπευτική επιλογή. Για την ομάδα Α με την αλλοΜΑΚ η 5-ετής επιβίωση ήταν 88% έναντι 33% με τη ΧΘ, για την ομάδα Β 48% και 31% αντίστοιχα και για την ομάδα Γ 26% έναντι 6%.⁷⁹

Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη του MRC από 3.919 ασθενείς με ΟΜΛ οι οποίοι δεν μεταμοσχεύτηκαν σε ΠΥ1, οι 1.271 υποτροπίασαν. Οι 642 (50%) πέτυχαν ΠΥ2 και από αυτούς οι 433 (67%) που υποβλήθηκαν σε αλλοΜΑΚ πέτυχαν 5-ετή επιβίωση 42% έναντι 16% που δεν έλαβαν αλλοΜΑΚ.⁷⁰

Ανάλογα συμπεράσματα και από τη Γερμανική ομάδα μελέτης όπου το 57% των ασθενών με ΟΜΛ σε ΠΥ1 που υποτροπίασε στο σκέλος της συμβατικής ΧΘ και υποβλήθηκε σε αλλοΜΑΚ πέτυχε 7-ετή OS 36%.⁶

Η αλλογενής ΜΑΚ λοιπόν αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με ΟΜΛ σε ΠΥ2, έναντι της συμβατικής

ΧΘ διασώζοντας ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών. Σοβαρό όμως πρόβλημα παραμένει η αποτυχία μεγάλου αριθμού ασθενών να οδηγηθεί στη μεταμόσχευση.

Αλλογενής ΜΑΚ σε ΟΜΛ με ανθεκτική νόσο

Η πρόγνωση των ασθενών με ανθεκτική νόσο είναι δυσμενέστατη. Η αλλογενής ΜΑΚ είναι η μόνη θεραπεία που μπορεί να προφέρει πιθανότητα μακροχρόνιας επιβίωσης σε ένα ποσοστό ασθενών της ομάδας αυτής. Σε μεγάλη αναδρομική μελέτη δεδομένων του CIBMTR αναλύεται η πορεία 1.673 ασθενών διάμεσης ηλικίας 38 ετών με ΟΜΛ και 582 διάμεσης ηλικίας 29 ετών με ΟΛΛ που υποβλήθηκαν σε αλλοΜΑΚ σε φάση υποτροπής ή με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο, με μυελοαφανιστικό σχήμα προετοιμασίας. Η πρώιμη TRM ήταν 39% στην ΟΜΛ και 41% στην ΟΛΛ, με τη νόσο να αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου. Σε πολυπαραγοντική ανάλυση προσδιορίζονται οι παράγοντες που διαμορφώνουν το προμεταμοσχευτικό CIBMTR score, πίνακας 12. Η ομάδα

Πίνακας 12. Προγνωστικό CIBMTR score για ΟΜΛ σε υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική⁸⁰

		Score
Κατάσταση νόσου	Πρωτοπαθώς ανθεκτική ή διάρκεια ύφεσης <6 μήνες	0
	Διάρκεια ύφεσης >6 μήνες	1
Κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά πριν την αλλοΜΑΚ	Ευνοϊκού ή ενδιάμεσου κινδύνου	0
	Δυσμενούς	1
HLA –συμβατότητα	HLA- ιστοσυμβατός αδελφός ή πλήρως συμβατός MUD	0
	m/m MUD (≥2 αλλήλια ή αντιγόνα)	1
	Συμβατότητα άλλη από HLA-ιστοσυμβατό αδελφό	2
Βλάστες στο περιφερικό αίμα	Απουσία	0
	Παρουσία	1
Κατάσταση ικανότητας Karnofsky %	90-100	0
	<90	1

με score 0, 1, 2, 3 έχει 3-ετή OS 42%, 28%, 15% και 6% αντίστοιχα, ενώ συνολικά στην ομάδα της ΟΜΛ η 3-ετής OS ήταν 19% και στην ΟΛΛ 16%.⁸⁰ Φαίνεται λοιπόν ότι παρά την δυσμενή πρόγνωση, επιλεγμένοι ασθενείς, με HLA ιστοσυμβατό αδελφό ή με πλήρως συμβατό MUD μπορεί να επιτύχει μακροχρόνια επιβίωση σε ποσοστό 10-20%.⁸¹ Σε πρόσφατη μελέτη με 30 ασθενείς που χαρακτηρίζονται υψηλού κινδύνου (πρωτοπαθής αστοχία εφόδου, πέραν της 1^{ης} υποτροπής, διάρκεια ύφεσης <6 μήνες), διερευνήθηκε η επίπτωση της εφαρμογής πρώιμης προληπτικής αλλοΜΑΚ (≤4 εβδομάδων από τη ΧΘ επανεφόδου πριν την αποκατάσταση των αιματολογικών παραμέτρων) έναντι όψιμης προληπτικής αλλοΜΑΚ (>4

εβδομάδες, μετά την αποκατάσταση της αιματολογικής εικόνας). Η 2-ετής OS και PFS δεν διέφερε στατιστικά μεταξύ των ομάδων 23% έναντι 33% (p>0.1) και 18% έναντι 22% (p>0.1) αντίστοιχα. Μη στατιστικά σημαντική ήταν και η (ημ+100) TRM 33% έναντι 22% (p>0.1) και η 1-έτους TRM 44% έναντι 43% (p>0.1). Και στη μελέτη αυτή σε ασθενείς με CIBMTR score 0-1, η 3-ετής OS ήταν 46%, με score 2 ήταν 9% και με ≥3 η OS 0%. Έτσι, η πρώιμη προληπτική αλλογενή ΜΑΚ, έναντι της όψιμης μπορεί να αποτελέσει εφικτή εναλλακτική λύση σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, οι οποίοι πιθανώς να αποκλείονταν από την αλλοΜΑΚ.⁸²

Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia

by Stavros Gigantes

Hematology Department and Bone Marrow Transplantation Unit, Evangelismos Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Allogeneic stem cell transplantation remains the most effective treatment for AML because of the immunologically mediated graft versus leukemia effect. Unfortunately, this beneficial effect is negated by the higher TRM compared with chemotherapy as conventional post remission therapy. However, in recent years there is a substantial improvement in outcomes of transplantation, making it the best post remission therapy for most AML patients. Under the light of the new advances in understanding of molecular biology, the institution of new revised risk factors and the stratification of patient in AML risk groups, any AML patient in CR1 who is eligible for transplantation should be transplanted, except those with favorable risk factors. Of great importance is the use of reduced- intensity regimens, allowing older patients or patients with comorbidities to receive a transplant, either from matched related or matched unrelated donor.

Βιβλιογραφία

1. Gooley TA, Chien JW, Pergam SA, et al. Reduced Mortality after Allogeneic Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med.* 2010; 363:2091-2101.
2. Halm T, McCarthy PL Jr, Hassebroek A, et al. Significant improvement in survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation during a period of significantly increased use, older recipient age, and use of unrelated donors. *J Clin Oncol.* 2013; 31:2437-2449.
3. Othus M, Kantarjian HM, Petersdorf S, et al. Declining Rates of Treatment-Related Mortality in Patients with Newly Diagnosed Acute Myeloid Leukemia (AML) Given «Intensive» Induction Regimens: A Report From the Southwest Oncology Group (SWOG) and MD Anderson Cancer Center (MDA) MD*, *ASH Abstracts* 2012;120:129.
4. Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants vs chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: Collaborative study between the German AML intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2008;14:187-196.
5. Kern W, Haferlach T, Schoch C. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCG) 1992 Trial. *Blood* 2003; 101:64-70
6. Stelljes M, Krug U, Beelen DW, et al. Allogeneic transplantation versus chemotherapy as post remission therapy for acute myeloid leukemia: A prospective matched pairs analysis. *J Clin Oncol.* 2013; 32:288-296.
7. Marcucci G, Mrózek K, Ruppert AS et al. Prognostic Factors and Outcome of Core Binding Factor Acute Myeloid Leukemia Patients With t(8;21) Differ From Those of Patients With inv(16): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol.* 2005; 23:5705-5717.
8. Liu Yin JA, O'Brien MA, Hills RK, et al. Minimal residual disease monitoring by quantitative RT-PCR in corebinding factor AML allows risk stratification and predicts relapse: results of the United Kingdom MRC AML-15 trial. *Blood.* 2012; 120:2826-2835.
9. Corbacioglu A, Scholl C, Schlenk RF, et al. Prognostic Impact of Minimal Residual Disease in CBFB-MYH11-Positive Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol.* 2010; 28:3724-3729.
10. Schnittger S, Kern W, Tschulik C, et al. Minimal residual disease levels assessed by NPM1 mutation-specific RQ-PCR provide important prognostic information in AML. *Blood.* 2009;114:2220-2231.
11. Krönke J, Schlenk RF, Kai-Ole Jensen, et al. Monitoring of Minimal Residual Disease in NPM1-Mutated Acute Myeloid Leukemia: A Study From the German-Austrian Acute Myeloid Leukemia Study Group *J Clin Oncol.* 1011; 29:2709-2716
12. Shayegi N, Kramer M, Bornhäuser M, et al. The level of residual disease based on mutant NPM1 is an independent prognostic factor for relapse and survival in AML. *Blood.* 2013; 122:83-92
13. Maurillo L, Buccisano F, Del Principe, MI et al. Toward optimization of postremission therapy for residual disease-positive patients with acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4944-4951.
14. Walter RB, Gooley TA, Wood BL, et al. Impact of pre-transplantation minimal residual disease, as detected by multiparametric flow cytometry, on outcome of myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol.* 2011; 29:1190-1197.
15. Walter RB, Buckley SA, Pagel JM, et al. Significance of minimal residual disease before myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML in first and second complete remission. *Blood.* 2013; 122:1813-1821.
16. Walter RB, Gyurkocza B, Storer BE, et al. Comparison of minimal residual disease as outcome predictor for AML patients in first complete remission undergoing myeloablative or nonmyeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Leukemia.* 2014;1-8.
17. Buckley SA, Appelbaum FR, Walter RB. Prognostic and therapeutic implications of minimal residual disease at the time of transplantation in acute leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48:630-641.
18. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, et al. Effect of postremission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood.* 2000; 96:1254-1258.
19. Warlick ED, Paulson K, Brazauskas R, et al. Effect of Postremission Therapy before Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2014;20:202-208.
20. Yeshurun M, Labopin M, Blaise D et al. Impact of postremission consolidation chemotherapy on outcome after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: A report from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2014; 120:855-863.
21. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J et al. Mutations and treatment outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med.* 2008; 358:1909-1918.
22. Taskesen E, Bullinger L, Corbacioglu A, et al. Prognostic impact, concurrent genetic mutations, and gene expression features of AML with CEBPA mutations in a cohort of 1182 cytogenetically normal AML patients: further evidence for CEBPA double mutant AML as a distinctive disease entity. *Blood.* 2011; 117:2469-2475.
23. Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS. Adverse Prognostic Significance of KIT Mutations in Adult Acute Myeloid Leukemia With inv(16) and t(8;21): A Cancer and Leukemia Group B Study. *J Clin Oncol* 2006;24:3904-3911.
24. Schnittger S, Kohl TM, Haferlach T, et al. KIT-D816 mutations in AML-ETO-positive AML are associated with impaired event-free and overall survival. *Blood.* 2006; 107:1791-1799.
25. Cairoli R, Beghini A, Grillo G, et al. Prognostic impact of

- c-KIT mutations in core binding factor leukemias: an Italian retrospective study. *Blood*. 2006; 107:3463-3468.
26. Krauth M-T, Eder C, Alpermann T, et al. High number of additional genetic lesion in acute myeloid leukemia with t(8;21)/RUNX1-RUNX1T1: frequency and impact on clinical outcome. *Leukemia* 1014; 28:1449-1458.
 27. Döhner H, Estey EH, Armadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European Leukemia Net. *Blood*. 2010; 115:453-474.
 28. Stone RM. Acute Myeloid Leukemia in First Remission: To Choose Transplantation or Not? *J Clin Oncol*. 2013; 31:1262-1266.
 29. Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2012; 87:90-99.
 30. Pastore F, Dufour A, Benthaus T, et al. Combined molecular and clinical prognostic index for relapse and survival in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32:1586-1594.
 31. Cornelissen JJ, Gratwohl A, Schlenk RF, et al. The European Leukemia Net AML Working Party consensus statement on allogeneic HSCT for patients with AML in remission: an integrated-risk adapted approach. *Nat Rev Clin Oncol*. 2012; 9:579-590.
 32. 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.
 33. Sorror ML, Giral S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood* 2007;110:4606-4613.
 34. Gratwohl A, Stern M, Brand R. Risk Score for Outcome After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation A Retrospective Analysis. *Cancer*. 2009; 115:4715-4726.
 35. Versluis J, Labopin M, Niederweiser D et al. Prediction of non-relapse mortality in recipients of reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with AML in first complete remission. *Leukemia*, 10 June 2014 advanced on line publication.
 36. Bacigalupo A, Ballen K, Rizzo D, et al. Defining the Intensity of Conditioning Regimens: Working definitions. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15:1628-1633.
 37. McClune BL, Weisdorf DJ, Pedersen TL, et al. Effect of age on outcome of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation for older patients with acute myeloid leukemia in first complete remission or with myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol*. 2010; 28:1878-1887.
 38. Aoudjane M, Labopin M, Gorin NC, et al. Comparative outcome of reduced intensity and myeloablative conditioning regimen in HLA identical sibling allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for patients older than 50 years of age with acute myeloblastic leukaemia: a retrospective survey from the Acute Leukemia Working Party (ALWP) of the European group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Leukemia*. 2005; 19:2304-2312.
 39. B Gyurkocza, R Storb, BE Storer, et al. Non-myeloablative Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients With Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2010; 28:2859-2867.
 40. Bornhäuser M, Kienast J, Trensche R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukaemia in first complete remission: a prospective, open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:1035-1044.
 41. M Sorror, B Storer, BM Sandmaier, 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
 42. Lee SJ, Klein J, Haagenson M, et al. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation. *Blood*. 2007;110:4576-4583.
 43. A Woolfrey, JP Klein, M Haagenson, et al. HLA-C Antigen Mismatch Is Associated with Worse Outcome in Unrelated Donor Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011;17:885-892.
 44. Koreth J, Woo Ahn K, Pidala J, et al. HLA-Mismatch Is Associated With Worse Outcomes After Unrelated Donor Reduced Intensity Conditioning Hematopoietic Cell Transplantation: A CIBMTR Analysis. *Blood*. 2013;122: abs 547.
 45. Fleischhauer K, Shaw BE, Gooley T et al. Effect of T-cell –epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated donor haematopoietic cell transplantation: a retrospective study. *Lancet Oncol*. 2012;13:366-374.
 46. Fernández-Vinã MA, Klein JP, Haagenson M, et al. Multiple mismatches at the low expression HLA loci DP, DQ, and DRB3/4/5 associate with adverse outcomes in hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013;121:4603-4610.
 47. Gupta V, Tallman MS, He W, et al. Comparable survival after HLA-well-matched unrelated or matched sibling donor transplantation for acute myeloid leukemia in first remission with unfavorable cytogenetics at diagnosis. *Blood*. 2010; 116:1839-1848.
 48. Walter RB, Pagel JM, Gooley TA, et al. Comparison of matched unrelated and matched related donor myeloablative hematopoietic cell transplantation for adults with acute myeloid leukemia in first remission. *Leukemia*. 2010;24:1276-1282.
 49. Aversa F, Tabilio A, Velardi A et al. Treatment of high –risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cell from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998;339:1186-1193.
 50. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-Haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:641-650
 51. Ciurea SO, Mulanovich V, Saliba RM et al. Improved early outcomes using a T cell replete graft compared with T cell

- depleted haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18:1835-1844.
52. Raj K, Pagliuca A, Bradstock K, et al. Peripheral Blood Hematopoietic Stem Cells for Transplantation of Hematological Diseases from Related, Haploidentical Donors after Reduced-Intensity Conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:890-895.
 53. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of Umbilical-Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Acute Leukemia. *N Engl J Med.* 2004;351:2276-2285.
 54. Laughlin MJ, Eapen M, Rubinstein P, et al. Outcomes after Transplantation of Cord Blood or Bone Marrow from Unrelated Donors in Adults with Leukemia. *N Engl J Med* 2004; 351:2265-2275.
 55. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2010;11:653-660.
 56. Brunstein CG, Eapen M, Kwang Woo Ahn et al. Reduced-intensity conditioning transplantation in acute leukemia: the effect of source of unrelated donor stem cells on outcomes. *Blood.* 2012;119:5591-5598.
 57. Weisdorf D, Eapen M, Ruggeri A, et al. Alternative Donor Transplantation for Older Patients with Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission: A Center for International Blood and Marrow Transplant Research-Eurocord Analysis. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:816-822.
 58. Scaradavou A, Brunstein CG, Eapen M et al. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia. *Blood.* 2013;121:752-758.
 59. Ruggeri A, Sanz G, Bittencourt H et al. Comparison of outcomes after single or double cord blood transplantation in adults with acute leukemia using different types of myeloablative conditioning regimen, a retrospective study on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Leukemia.* 2014; 28:779-786.
 60. Eapen M, Klein JP, Sanz GF, et al. Effect of donor-recipient HLA matching at HLA A, B, C, and DRB1 on outcomes after umbilical-cord blood transplantation for leukaemia and myelodysplastic syndrome: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2011; 12:1214-1221.
 61. Eapen M, Klein JP, Ruggeri A, et al. Impact of allele-level HLA matching on outcomes after myeloablative single unit umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancy. *Blood* 2014;123:133-140.
 62. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. *Blood.* 2011; 118: 282-288.
 63. Eapen M, O'Donnell P, Brunstein CG, et al. Mismatched related and unrelated donors for allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2014; (article in press).
 64. Raiola AM, Dominioto A, Di Grazia, C et al. Unmanipulated Haploidentical Transplant Compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014 in press.
 65. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, et al. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haem.* 2002; 118:385-400.
 66. Cornelissen JJ, van Putten LJW, Verdonck LF, et al. Results of a HOVON/SAKK donor versus no-donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood* 2007;109:3658-3666.
 67. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al Mutations and Treatment Outcome in Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia *N Engl J Med.* 2008; 358:1909-1918.
 68. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ et al. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia in First Complete Remission Systematic Review and Meta-analysis of Prospective Clinical Trials. *JAMA.* 2009; 301:2349-2361
 69. Schlenk RF, Pasquini MC, Pérez WS, et al. HLA-identical sibling allogeneic transplants vs chemotherapy in acute myelogenous leukemia with t(8;21) in first complete remission: Collaborative study between the German AML intergroup and CIBMTR. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2008;14:187-196.
 70. Burnett AK, Goldstone A, Hills RK, et al. Curability of Patients With Acute Myeloid Leukemia Who Did Not Undergo Transplantation in First Remission. *J Clin Oncol.* 2013; 31:1293-1301.
 71. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth PA, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of acute myeloid leukemia in adults. *Biol Blood Marrow Transpl.* 2008; 14:135-136 and 137-180.
 72. Gerds AT, Appelbaum FR. To transplant or not to transplant for adults acute myeloid leukemia: An ever-evolving decision. *Clin Adv Hematol Oncol.* 2012; 10:655-662.
 73. Farag SS, Maharry K, Zhang MJ et al. Comparison of reduced-intensity hematopoietic cell transplantation with chemotherapy in patients age 60-70 years with acute myelogenous leukemia in first remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17:1796-1803.
 74. Kurosawa S, Yamaguchi T, Uchida N, et al. Comparison of allogeneic hematopoietic cell transplantation and chemotherapy in elderly patients with non-M3 acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011;17:401-411.
 75. Devine S, Owzar K, Blum W, et al. A phase II study of allogeneic transplantation for older patients with AML in first complete remission using a reduced intensity conditioning regiment results from CALGB 100103/BMT CTN 0502. *Blood* 2012, abstract 230.
 76. Michelis FV, Messner HA, Atenafu EG, et al. Benefit of allogeneic transplantation in patients age ≥60 Years with acute myeloid leukemia is limited to those in first complete remission at time of transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014; 20:474-479.
 77. Sorror ML, Appelbaum FR. Risk assessment before allogeneic hematopoietic cell transplantation for older adults with

- acute myeloid leukemia. *Expert Review of Hematology*. 2013; 6:547-562.
78. Ustun C, Lazarus HM, Weisdorf D. To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the 21st century *Bone Marrow Transpl*. 2013;48:1497-1505
79. DA Breems, van Putten LJW, Huijgens PC, et al. Prognostic index for adult patients with acute myeloid leukemia in first relapse. *J Clin Oncol*. 2005; 23:1969–1978.
80. Duval M, Klein JP, He W et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure. *J Clin Oncol*. 2010;28:3730-3738.
81. Song W, Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant*. 2005;36:183-191, (Review).
82. Chen GL, Liu H, Zhang Y, et al. Early versus late pre-emptive allogeneic hematopoietic cell transplantation (p-alloHCT) for relapsed or refractory acute myeloid leukemia (AML). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 (accepted manuscript, ahead to print).

- given allogeneic bone marrow transplantation from an HLA identical sibling: results of aGITMO/EBMT randomized trial. *Blood*. 2000;96:1690-1697.
7. Myers CK, Davies MS. Hematopoietic stem cell transplantation for bone marrow failure syndromes in children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:279-292.
 8. Peffault de Latour R, Porcher R, Dalle J-H et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in Fanconi anemia: the EBM Texperience. *Blood*. 2013;122:4279-4286.
 9. MacMillan LM, Walters CM, Gluckman E. Transplant outcomes in bone marrow failure syndromes and hemoglobinopathies. *Semin Hematol* 2010;47:37-45. © Elsevier Inc. All rights reserved.
 10. Cesaro S, Oneto R, Messina C, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for Shwachman-Diamond disease: a study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2005;131:231-236.
 11. Sauer M, Zeidler C, Meissner B, et al. Substitution of cyclophosphamide and busulfan by fludarabine, treosulfan and melphalan in a preparative regimen for children and adolescents with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39:143-147.
 12. Bhatla D, Davies SM, Shenoy S, et al. Reduced-intensity conditioning is effective and safe for transplantation of patients with Shwachman-Diamond syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2008;42:159-165.
 13. Dror Y, Freedman MH, Leaker M, et al. Low-intensity hematopoietic stem-cell transplantation across human leucocyte antigen barriers in dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:847-850.
 14. Ayas M, Al-Musa A, Al-Jefri A, et al. Allogeneic stem cell transplantation in a patient with dyskeratosis congenita after conditioning with low-dose cyclophosphamide and anti-thymocyte globulin. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;49:103-104.
 15. Gungor T, Corbacioglu S, Storb R, et al. Nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of dyskeratosis congenita. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:407-410.
 16. Lipton JM, Atsidaftos E, Zyskind I, et al. Improving clinical care and elucidating the pathophysiology of Diamond Blackfan anemia: an update from the Diamond Blackfan Anemia Registry. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:558-564.
 17. Roy V, Perez WS, Eapen M, et al. Bone marrow transplantation for Diamond-Blackfan anemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11:600-608.
 18. Mugishima H, Ohga S, Ohara A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for Diamond-Blackfan anemia: a report from the Aplastic Anemia Committee of the Japanese Society of Pediatric Hematology. *Pediatr Transplant*. 2007;11: 601-607.
 19. Berndt A, Helwig A, Ehninger G, et al. Successful transplantation of CD341 selected peripheral blood stem cells from an unrelated donor in an adult patient with Diamond-Blackfan anemia and secondary hemochromatosis. *Bone Marrow Transplant*. 2004;35:99-100.
 20. Ostronoff M, Florencio R, Campos G, et al. Successful nonmyeloablative bone marrow transplantation in a corticosteroid-resistant infant with Diamond-Blackfan anemia. *Bone Marrow Transplant*. 2004;34:371-372.
 21. Al-Ahmari A, Ayas M, Al-Jefri A, et al. Allogeneic stem cell transplantation for patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia (CAT). *Bone Marrow Transplant*. 2004;33:829-831.
 22. Sullivan MK, Parkman R, Walters CM. Bone marrow transplantation for non-Malignant Disease. *Hematology* 2000;
 23. Gaspar HB, Qasim W, Davies EG, Rao K, Amrolia JP, Veys P. How I treat severe combined immunodeficiency. *Blood* 2013; vol 122, number 23.
 24. van der Burg M, Gennery AR. Educational paper. The expanding clinical and immunological spectrum of severe combined immunodeficiency. *Eur J Pediatr*. 2011;170:561-571.
 25. Grunebaum E, Mazzolari E, Porta F, et al. Bone marrow transplantation for severe combined immune deficiency. *JAMA* 2006;295:508-518.
 26. Hassan A, Booth C, Brightwell A, et al; Inborn errors working party of the European Group Blood and Marrow Transplantation and European Society for Immunodeficiency. Outcome of hematopoietic stem cell transplantation for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency. *Blood*. 2012;120:3615-3624.
 27. Sarzotti-Kelsoe M, Win CM, Parrott RE, et al. Thymic output, T-cell diversity, and T-cell function in long-term human SCID chimeras. *Blood*. 2009; 114:1445-1453.
 28. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al; Eurocord and Inborn Errors Working Party of European Group for Blood and Marrow Transplantation. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? *Blood*. 2012;119:2949-2955.
 29. Thomas ED, Buckner CD, Sanders JE, et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982;2:227.
 30. Giardini C, Lucarelli G. Bone marrow transplantation for thalassaemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 1999;13:1059.
 31. Angelucci E, et al. Allogeneic stem cell transplantation for thalassaemia major. *Hematologica* 2008;93:1780-1784.
 32. Lucarelli G, Galimberti M, Giardini C, et al. Bone marrow transplantation in thalassaemia. The experience of Pesaro. *Ann NY Acad Sci*. 1998;850:270.
 33. Andreani M, Nesci S, Lucarelli G, et al. Long-term survival of ex-thalassaemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000;25:401.
 34. Sullivan KM, Walters MC, Patience M, et al. Collaborative study of marrow transplantation for sickle cell disease: Aspects specific for transplantation of hemoglobin disorders. *Bone Marrow Transplant*. 1997;19(suppl 2):102.
 35. Miller ST, Sleeper LA, Pegelow CH, et al. Prediction of adverse outcomes in children with sickle cell disease. *N Engl J Med*. 2000;342:83.
 36. Walters MC, Patience M, Leisenring W, et al. Collaborative 336 American Society of Hematology multicenter investigation of marrow transplantation for sickle cell disease: current results and future directions. *Biology of Blood & Marrow Transplant*. 1997;3:310.
 37. Ferster A, Christophe C, Dan B, Devalck C, Sariban E. Neurologic complications after bone marrow transplantation for sickle cell anemia [letter; comment]. *Blood*. 1995;86:408.