

Ο ρόλος της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Μαρία Μπουζάνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (αλλογενής MAK) είναι η μόνη θεραπευτική προσέγγιση με δυναμική ίασης για τους ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ). Με τη χρήση των χαμηλής έντασης σχημάτων προετοιμασίας και των εναλλακτικών πηγών μοσχεύματος, όλο και περισσότεροι ασθενείς μπορούν να επωφεληθούν της θεραπείας αυτής. Στην έκβαση της αλλογενούς MAK κύριο λόγο έχουν η βιολογία του νοσήματος και το στάδιο της νόσου. Βάσει αυτών, 20% έως 75% των ασθενών που μεταμοσχεύονται επιτυγχάνουν μακροχρόνια επιβίωση, ενώ η υποτροπή της νόσου αποτελεί τον κύριο παράγοντα που επηρεάζει δυσμενώς την επιβίωση. Η χρονική στιγμή διενέργειας της αλλογενούς MAK και το καταλληλότερο σχήμα προετοιμασίας είναι υπό συζήτηση. Επίσης, η θέση των νέων θεραπευτικών παραγόντων, όπως οι απομεθυλιούντες παράγοντες, για ασθενείς προς μεταμόσχευση είναι υπό μελέτη. Η καθυστέρηση όμως της αλλογενούς MAK λόγω της χρήσης τους, ενέχει τον κίνδυνο της παραπομπής για MAK σε πιο προχωρημένη φάση.

Haema 2016; 7(2): 224-229 Copyright EAE

Εισαγωγή

Τα ΜΔΣ αποτελούν σύνολο μονοκλωνικών νεοπλασμάτων που χαρακτηρίζονται από κυτταροπενίες, δυσπλασία μιας ή περισσότερων αιμοποιητικών σειρών, μη αποτελεσματική αιμοποίηση και αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης σε οξεία μυελοβλαστική λευχαιμία.¹ Εμφανίζονται κυρίως σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς, με διάμεση ηλικία τα 70 έτη. Τα ΜΔΣ συνιστούν μια ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα νοσημάτων, των οποίων η επιβίωση ποικίλει από μερικούς μήνες έως και πολλά χρόνια. Στην προσπάθεια να εκτιμηθεί η πρόγνωση των ασθενών αυτών, δημιουργήθηκαν συστήματα ταξινόμησης. Το διεθνές προγνωστικό σύστημα ταξινόμησης (International Prognostic Scoring System, IPSS), που δημοσιεύθηκε το 1997, εκτιμά το προσδόκιμο επιβίωσης και τον κίνδυνο ανάπτυξης οξείας λευχαιμίας νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, προ έναρξης θεραπείας. Με βάση τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες, τον αριθμό των αιμοποιητικών σειρών που παρουσιάζουν πενίες, καθώς επίσης και τον αριθμό των βλαστών, το IPSS διακρίνει 4 ομάδες κινδύνου: χαμηλού, ενδιάμεσου I, ενδιάμεσου II και πολύ υψηλού.²

Πρόσθετοι παράγοντες όπως η δυσπλασία πολλών σειρών, η εξάρτηση από μεταγγίσεις και η ίνωση του μυελού φάνηκε πως προσδίδουν περαιτέρω προγνωστική αξία στο IPSS. Οι παράμετροι αυτές εντάχθηκαν στο σύστημα ταξινόμησης του παγκόσμιου οργανισμού υγείας (World health organization Prognostic Scoring System, WPSS) και κατηγοριοποίησαν τους ασθενείς σε 5 ομάδες κινδύνου. Το WPSS είναι ιδιαίτερα χρήσιμο για την εκτίμηση ασθενών χαμηλού ή ενδιάμεσου I κατά IPSS κινδύνου και μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε φάση της νόσου.^{3,4} Πρόσφατα, σε μια προσπάθεια ένταξης των νεότερων δεδομένων που αφορούν στην πρόγνωση των ΜΔΣ, το IPSS αναθεωρήθηκε (IPSS revised, IPSS-R). Το IPSS-R κατατάσσει τους ασθενείς σε 5 ομάδες κινδύνου βάσει των κυτταρογενετικών ανωμαλιών, της βαρύτητας των κυτταροπενιών και της βλαστικής διήθησης του μυελού.⁵ Μολονότι τα νεότερα συστήματα ταξινόμησης (WPSS, IPSS-R) φαίνεται να κατηγοριοποιούν καλύτερα τους ασθενείς με ΜΔΣ, η υπάρχουσα εμπειρία που αφορά στην αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών προκύπτει κυρίως από το IPSS σύστημα. Κατά συνέπεια, τα στοιχεία που θα παρατεθούν παρακάτω και αφορούν στο ρόλο της MAK στην αντιμετώπιση των ΜΔΣ αναφέρονται σε μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκε το IPSS σύστημα.

Αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Η επιλογή της αυτόλογης MAK για την αντιμετώπιση των ΜΔΣ περιορίζεται κυρίως λόγω της πτωχής κινητοποίησης στελεχιαίων αιμοποιητικών κυττάρων και των υψηλών ποσοστών υποτροπής. Σε μελέτη 79 ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώιμη ύφεση, η διετής ολική επιβίωση ήταν 39%, η επιβίωση χωρίς νόσο 34% και το ποσοστό υποτροπών 64%. Οι νεότεροι των 40 ετών ασθενείς είχαν καλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο.⁶ Και άλλες σειρές ασθενών κατέδειξαν τη μικρότερη ηλικία και τη φάση της νόσου στη μεταμόσχευση ως παράγοντες που επηρεάζουν θετικά την ολική επιβίωση, ενώ μικρό ποσοστό ασθενών με τους παράγοντες αυτούς μπορεί να πετύχει ακόμα και μακρά επιβίωση, γεγονός που θα μπορούσε να υποδηλώνει πως ίσως κάποιοι ασθενείς με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά να ωφελούνταν από την αυτόλογη MAK.^{7,8} Τέλος, σε μελέτη όπου οι ασθενείς που δεν διέθεταν συγγενή HLA ταυτόσημο δότη τυχαιοποιήθηκαν στα σκέλη της αυτόλογης MAK ή της συμβατικής χημειοθεραπείας, φάνηκε ότι για ασθενείς ενδιάμεσου και υψηλού IPSS κινδύνου, η αυτόλογη MAK δεν προσέφερε πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας.⁹ Βάσει των δεδομένων αυτών, η αυτόλογη MAK δεν περιλαμβάνεται στις θεραπευτικές επιλογές για ασθενείς που δεν διαθέτουν αποδεκτό δότη.

Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Η αλλογενής MAK αποτελεί θεραπευτική επιλογή με προοπτική ίασης. Το γεγονός ότι δεν μεταμοσχεύονται όλοι οι ασθενείς με ΜΔΣ οφείλεται στην ετερογένεια του νοσήματος, στην προχωρημένη ηλικία των ασθενών, καθώς και στη διαθεσιμότητα των δοτών.¹⁰

Ποιος ασθενής είναι υποψήφιος και ποια είναι η καταλληλότερη χρονική στιγμή

Σύμφωνα με τις οδηγίες του Ευρωπαϊκού δικτύου για την Λευχαιμία (European Leukemia Net), όλοι οι ασθενείς έως 65-70 ετών, με χαμηλό δείκτη συννοσηρότητας και ενδιάμεσου-II, υψηλού κινδύνου κατά IPSS ή ενδιάμεσου, υψηλού, πολύ υψηλού κινδύνου κατά IPSS-R είναι υποψήφιοι για αλλογενή MAK.¹¹ Κατά βάση, δεν υπάρχει προγνωστικό σύστημα βαθμολόγησης, που εκτιμά ειδικά την έκβαση της αλλογενούς MAK στα ΜΔΣ και που μπορεί να αναγνωρίσει τους ασθενείς που θα ωφεληθούν από τη συγκεκριμένη θεραπεία. Η προγνωστική ικανότητα των IPSS και IPSS-R να εκτιμήσουν την έκβαση της αλλογενούς MAK εξετάστηκε σε μια μεγάλη αναδρομική

μελέτη περισσότερων από 1000 ασθενών που μεταμοσχεύθηκαν από συγγενείς και μη συγγενείς δότες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ομάδες και των δύο συστημάτων συσχετιζόνταν σημαντικά με την υποτροπή και τη θνητότητα, αλλά η ταξινόμηση σε 5 ομάδες κατά το IPSS-R διέκρινε καλύτερα μεταξύ ασθενών χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Η ικανότητα αυτή του IPSS-R αποδίδεται στην ακριβέστερη αξιολόγηση του ρόλου των κυτταρογενετικών ανωμαλιών. Η παρουσία δε μονοσωματικού καρυοτύπου αύξανε περαιτέρω τον κίνδυνο υποτροπής και θανάτου αυτών που προβλέπονταν από το IPSS-R. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή η 5ετής επίπτωση της υποτροπής ήταν 25%, η επιβίωση χωρίς νόσο 35%, η ολική επιβίωση 38% και η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα 40%. Η αθροιστική επίπτωση της υποτροπής είχε εύρος από 18% για την πολύ καλής πρόγνωσης ομάδα έως 50% για την πτωχής πρόγνωσης ομάδα.¹² Πρακτικά, όλες οι μελέτες αναδεικνύουν σε πρωτεύοντα το ρόλο του καρυοτύπου στην έκβαση της αλλογενούς MAK που αφορά στην υποτροπή και στην ολική επιβίωση.^{13,14} Η καταλληλότερη χρονική στιγμή για την αλλογενή MAK είναι μάλλον συζητήσιμη, δεδομένου ότι δεν υπάρχουν στοιχεία από προοπτικές μελέτες. Σε πολυκεντρική μελέτη ανάλυσης της θεραπευτικής απόφασης φάνηκε πως για ασθενείς ενδιάμεσου-II και υψηλού κατά IPSS κινδύνου, η ταχύτερη υποβολή σε μεταμόσχευση συνδεόταν με το μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Αντίθετα, για ασθενείς χαμηλού και ενδιάμεσου-I κατά IPSS κινδύνου, η καθυστέρηση της υποβολής σε αλλογενή MAK έως πριν τη βλαστική εκτροπή μεγιστοποιούσε τη συνολική επιβίωση. Το πλεονέκτημα στην επιβίωση ήταν ακόμα μεγαλύτερο για ασθενείς νεώτερους των 40 ετών.¹⁵ Όμως, η καθυστέρηση της αλλογενούς MAK για τους ασθενείς χαμηλότερου κινδύνου, ιδιαίτερος εκείνους νεαρότερης ηλικίας που εκτίθενται στους κινδύνους της βαριάς ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας, ίσως να μην αποτελεί την καλύτερη απόφαση. Στους ασθενείς αυτούς μπορούν να προστεθούν οι εξαρτώμενοι από μεταγγίσεις ασθενείς, αφού η επακόλουθη υπερφόρτωση σε σίδηρο¹⁶⁻²⁰ και η ίνωση του μυελού²¹⁻²³ που προκαλούνται έχει φανεί ότι επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση της αλλογενούς MAK. Δεδομένου ότι η αλλογενής MAK είναι η μόνη επιλογή ίασης, ίσως οι ασθενείς αυτοί να δικαιούνται αυτής της θεραπείας νωρίτερα στην πορεία της νόσου.

Ποιο σχήμα προετοιμασίας είναι καλύτερο; Μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας

Τα σχήματα προετοιμασίας που δοκιμάστηκαν αρχικά ήταν μυελοαφανιστικά και αφορούσαν τόσο στο συνδυασμό Βουσουλφάνης/Κυκλοφωσφαμίδης (Busulfan/Cyclophosphamide, Bu-Cy), όσο και σε σχήματα που πε-

ρείχαν ολοσωματική ακτινοβολία (Total Body irradiation, TBI). Σε μια μελέτη από το National Marrow Donor Program (NMDP) σε περισσότερους από 500 ασθενείς με ΜΔΣ, φάνηκε ότι ο συνδυασμός Bu-Cy υπερείχε των συνδυασμών με TBI, αφού εξασφάλιζε καλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο αλλά και λιγότερες υποτροπές.²⁴ Από άλλες μελέτες δεν προέκυψε υπεροχή κάποιου μυελοαφανιστικού σχήματος προετοιμασίας και κατά συνέπεια δεν υπάρχει οδηγία που να προτείνει τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένου σχήματος.^{25,26} Σε μελέτη 100 περίπου ασθενών που έλαβαν Bu-Cy ή CY-TBI, η τετραετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 40%, η υποτροπή 28% ενώ η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα 43%.²⁷ Σε άλλη μελέτη αντιστοίχου αριθμού ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν με BU-CY, η τριετής επιβίωση χωρίς νόσο ήταν 58% και η μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα 30%.²⁸ Σε μια προσπάθεια να μειωθεί το ποσοστό των υποτροπών, προτάθηκε η εντατικοποίηση του σχήματος προετοιμασίας με τη χορήγηση του συνδυασμού Bu-Cy-TBI.²⁹ Το αποτέλεσμα ήταν μείωση των υποτροπών (28% έναντι 54%), αλλά αύξηση της σχετιζόμενης με τη θεραπεία τοξικότητας (68% έναντι 36%), που είχε ως αποτέλεσμα χειρότερη επιβίωση χωρίς νόσο (23% έναντι 30%). Κατά συνέπεια δεν προτείνεται η εντατικοποίηση του σχήματος προετοιμασίας.

Χαμηλής έντασης - τοξικότητας σχήματα προετοιμασίας

Η υιοθέτηση χαμηλής έντασης σχημάτων προετοιμασίας αποσκοπεί στη μείωση της τοξικότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία, επιτρέποντας σε ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή ασθενείς με συννοσηρότητες να επωφεληθούν από την αλλογενή MAK. Το στοίχημα σε αυτές τις θεραπείες είναι η επαγωγή ισχυρής δράσης έναντι του όγκου, παρά τη μείωση της έντασης της χημειοθεραπείας προετοιμασίας, ώστε να μην αυξηθεί η πιθανότητα υποτροπής. Έχουν δοκιμαστεί πολλά σχήματα χαμηλής έντασης. Ο κλασικός συνδυασμός βουσουλφάνης με φλουνταρμίνη και αντιλεμφοκυτταρικό ορό στην περίπτωση μη συγγενούς HLA συμβατού δότη χαρακτηρίζεται από θνητότητα 27% λόγω τοξικότητας, υποτροπή 32%, επιβίωση χωρίς νόσο 38% και ολική επιβίωση 39% στην τριετία.³⁰ Ανάλογα αποτελέσματα προκύπτουν και από την αντικατάσταση της βουσουλφάνης από την τρεοσουλφάνη, ένα αλκυλιούνο παράγοντα μειωμένης τοξικότητας.³¹ Δύο αναδρομικές μελέτες από το European Blood and Marrow Transplantation (EBMT) συνέκριναν μυελοαφανιστικά έναντι χαμηλής έντασης σχήματα προετοιμασίας. Και οι δύο μελέτες κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα: τα χαμηλής έντασης σχήματα χαρακτηρίζονται από σημαντικά μικρότερη θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία, που αντισταθμίζεται όμως από το σημαντικά

υψηλότερο ποσοστό υποτροπών, ώστε η επιβίωση χωρίς νόσο και η ολική επιβίωση να είναι παρόμοιες στις δύο ομάδες σύγκρισης.^{32,33} Σε άλλη μελέτη σύγκρισης μυελοαφανιστικών έναντι χαμηλής έντασης σχημάτων προετοιμασίας σε περισσότερους από 100 ασθενείς ηλικίας 40-60 ετών, η τριετής σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνητότητα, αλλά και η υποτροπή δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων. Επίσης, δεν ανεδείχθη διαφορά στην ολική επιβίωση, και στην επιβίωση χωρίς νόσο. Μόνο ο βαθμός κινδύνου της νόσου επηρέαζε την ολική επιβίωση και την επίπτωση της υποτροπής, γεγονός που καταδεικνύει τη βιολογία της νόσου, παρά την ένταση του σχήματος προετοιμασίας, σε ρυθμιστή της έκβασης της αλλογενούς MAK.³⁴ Κατά συνέπεια, ασθενείς για τους οποίους αντενδείκνυνται λόγω συννοσηρότητας τα μυελοαφανιστικά σχήματα μπορούν να λαμβάνουν χαμηλής έντασης σχήματα προετοιμασίας χωρίς να αδικούνται.

Κυτταρομείωση πριν την αλλογενή MAK

Ερώτημα αποτελεί η χρησιμοποίηση θεραπείας πριν την αλλογενή MAK με στόχο τη μείωση του φορτίου της νόσου και τη βελτίωση της έκβασης της αλλογενούς MAK. Η τακτική αυτή αφορά κυρίως σε ασθενείς με αυξημένο αριθμό βλαστικών κυττάρων, με αποτελεσματικότητα συζητήσιμη.³⁵⁻³⁷ Μεγάλες αναδρομικές μελέτες έδειξαν ότι κατά την αλλογενή MAK το ποσοστό των βλαστικών κυττάρων στο μυελό και η επίτευξη βαθιάς ύφεσης πριν τη μεταμόσχευση επηρεάζουν την έκβασή της.^{26,38} Η αθροιστική επίπτωση της υποτροπής για τον πρώτο χρόνο μετά την αλλογενή MAK ήταν 18% για ασθενείς σε πλήρη ύφεση έναντι 35% για ασθενείς που μεταμοσχεύθηκαν με νόσο.³⁸ Η επαγωγή όμως ύφεσης ίσως αναγνωρίζει τους ασθενείς με χημειοευαίσθητη νόσο που θα ωφεληθούν από την αλλογενή MAK, αφού ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία εφόδου είχαν χειρότερη έκβαση από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αλλογενή MAK χωρίς να λάβουν προηγουμένως θεραπεία, ενώ ασθενείς που πέτυχαν ύφεση με τη θεραπεία εφόδου είχαν καλύτερο αποτέλεσμα με την αλλογενή MAK.³⁹ Δεδομένης της απουσίας τυχαιοποιημένων μελετών, συνιστάται η χορήγηση εντατικής χημειοθεραπείας σε υποψήφιους για αλλογενή MAK ασθενείς με $\geq 10\%$ βλαστικά κύτταρα στο μυελό στα πλαίσια κλινικών μελετών ή προοπτικής μελέτης.¹¹ Ένα άλλο ερώτημα αποτελεί η θέση των υπομεθυλιωτικών παραγόντων πριν την αλλογενή MAK. Δεν υπάρχουν προοπτικές, τυχαιοποιημένες μελέτες που να προσδιορίζουν το χρονικό διάστημα που θα πρέπει οι ασθενείς να λαμβάνουν τους παράγοντες αυτούς και το βάθος της ανταπόκρισης που ευνοεί την αλλογενή MAK. Από μικρές μελέτες καταγραφής της εμπειρίας κάποιων κέντρων φαίνεται ότι οι παράγοντες αυτοί δεν υπολείπονται σε αποτελεσματικότητα της κλασικής χημειοθερα-

πείας και ίσως είναι λιγότερο τοξικοί.³⁶ Η απόφαση για τη διάρκεια χορήγησή τους θα πρέπει να εξατομικεύεται, χωρίς να λησμονείται ότι η επιλογή της μεταμόσχευσης σε πιο προχωρημένα στάδια νόσου αποδυναμώνει τη θεραπευτική δυναμική της.

Επιλογή δότη και πηγής μοσχεύματος

Πριν την εισαγωγή των υψηλής ευκρίνειας τεχνικών για την HLA τυποποίηση των μη συγγενών δοτών, οι αλλογενείς MAK από HLA συμβατό μη συγγενή δότη χαρακτηρίζονταν από υψηλή μη οφειλόμενη σε υποτροπή θνητότητα που αφορούσε κυρίως τους ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας. Η επιλογή HLA συμβατών μη συγγενών δοτών με βάση την υψηλής ευκρίνειας HLA τυποποίηση μείωσε την μη σχετιζόμενη με υποτροπή θνητότητα στα ίδια επίπεδα με εκείνη των πλήρως συμβατών συγγενών δοτών. Έτσι στην περίπτωση που ο ασθενής δεν διαθέτει HLA ταυτόσημο συγγενή δότη, θα πρέπει να αναζητηθεί μη συγγενής με αποδεκτή συμβατότητα.²⁸ Αυξανόμενη είναι, επίσης, η χρησιμοποίηση εναλλακτικών πηγών μοσχεύματος, όπως το ομφάλιο αίμα και οι απλοταυτόσημοι δότες. Ιδιαίτερα το ομφάλιο αίμα χαρακτηρίζεται από ισχυρή αντιλευχαιμική δράση, που θα μπορούσε να ωφελήσει ασθενείς με ΜΔΣ. Δεδομένα από μικρές Ιαπωνικές μελέτες αποδίδουν άριστα αποτελέσματα στην αλλογενή MAK από ομφάλιο αίμα: πενταετής επιβίωση χωρίς νόσο 70%, υποτροπή 16% και θνητότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία 14%.⁴⁰ Σε ασθενείς άνω των 55 ετών, όπου συγκρίθηκαν η χορήγηση μοσχεύματος από HLA ταυτόσημο συγγενή δότη έναντι ομφαλίου αίματος, με χαμηλής έντασης σχήματα προετοιμασίας, φάνηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση χωρίς νόσο αλλά και στην ολική επιβίωση. Η επίπτωση οξείας νόσου του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (acute Graft versus host disease, aGvHD) ήταν αντίστοιχη στις δύο ομάδες,

ενώ οι ασθενείς που έλαβαν ομφάλιο αίμα εμφάνισαν λιγότερη χρόνια GvHD (chronic GvHD, cGvHD).¹³ Παρά το γεγονός ότι οι απλοταυτόσημες μεταμοσχεύσεις έχουν εφαρμοστεί με επιτυχία σε μεγάλο αριθμό ασθενών, λίγα είναι τα δεδομένα που αφορούν ειδικά τους ασθενείς με ΜΔΣ. Σε μελέτη του EBMT που αφορούσε σε αλλογενείς MAK ασθενών με ΜΔΣ, οι απλοταυτόσημες MAK παρουσίαζαν τη μεγαλύτερη τοξικότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία (66% σε 3 έτη) ενώ η τριετής ολική επιβίωση ήταν 28%.⁴¹ Σε μελέτη όπου χορηγήθηκε απλοταυτόσημο μόσχευμα έπειτα από αφαίρεση των T λεμφοκυττάρων, οι ασθενείς με χαμηλό φορτίο νόσου στη MAK είχαν την καλύτερη πιθανότητα επιβίωσης έναντι μηδενικής πιθανότητας των ασθενών με αριθμό βλαστών >15%.⁴² Η πηγή του μοσχεύματος, κινητοποιημένα περιφερικά αιμοποιητικά κύτταρα ή μυελός των οστών, διαφέρουν ως προς την κινητική της εγκατάστασης και την αντιλευχαιμική τους δράση. Σε προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη όπου το μόσχευμα προερχόταν από μη συγγενή συμβατό δότη, τα περιφερικά αιμοποιητικά κύτταρα εγκαθίσταντο ταχύτερα και συνδέονταν με μικρότερα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύματος. Η εμφάνιση cGvHD ήταν συχνότερη, ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην επίπτωση της aGvHD, της υποτροπής της νόσου, της μη σχετιζόμενης με υποτροπή θνητότητας και της ολικής επιβίωσης.⁴³ Σε αναδρομική μελέτη αλλογενών MAK από HLA συμβατούς συγγενείς δότες, η χορήγηση περιφερικού μοσχεύματος συνδέονταν με χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών, γεγονός που προσέφερε καλύτερη επιβίωση χωρίς νόσο. Παράλληλα όμως, η χορήγηση περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων σχετιζόταν με συχνότερη εμφάνιση cGvHD.⁴⁴ Με βάση αυτές τις μελέτες και δεδομένης της όλο και ευρύτερης χρησιμοποίησης χαμηλής έντασης σχημάτων προετοιμασίας όπου ο κίνδυνος απόρριψης του μοσχεύματος είναι υψηλότερος, προτιμάται η χορήγηση περιφερικών αιμοποιητικών κυττάρων.¹¹

Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia

by Maria Bouzani

Hematologist, General Hospital «Evangelismos», Athens, Greece

ABSTRACT: Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is the only therapeutic option with curative potential for patients suffering from myelodysplastic syndromes. The increasing use of reduced intensity regimens and alternative donors enable more patients to benefit from this treatment. The outcome of HSCT is mainly determined by the biology and the stage of the disease. Based on these factors, 20% to 75% of patients will achieve long-term survival. Relapse remains a major factor reducing survival. Timing of transplantation and the ideal conditioning regimen are still under discussion. Finally, the role of new therapeutic agents, e.g. hypomethylating agents, for HSCT candidates is still uncertain.

Βιβλιογραφία

1. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009;114:937-951.
2. Greenberg P, Cox C, LeBeau MM, et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 1997;89:2079-2088.
3. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol*. 2007;25:3503-3510.
4. Malcovati L, Della Porta MG, Strupp C, et al. Impact of the degree of anemia on the outcome of patients with myelodysplastic syndrome and its integration into the WHO classification-based Prognostic Scoring System (WPSS). *Haematologica*. 2011;96:1433-1440.
5. Greenberg PL, Tuechler H, Schanz J, et al. Revised international prognostic scoring system for myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2012;120:2454-2465.
6. De Witte T, Van Biezen A, Hermans J, et al. Autologous bone marrow transplantation for patients with myelodysplastic syndrome (MDS) or acute myeloid leukemia following MDS. Chronic and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 1997;90:3853-3857.
7. Kroger N, Brand R, van Biezen A, et al. Autologous stem cell transplantation for therapy-related acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:183-189.
8. Wattel E, Solary E, Leleu X, et al. A prospective study of autologous bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation after intensive chemotherapy in myelodysplastic syndromes. Groupe Français des Myelodysplasies. Group Ouest-Est d'étude des Leucémies aiguës myeloides. *Leukemia*. 1999;13:524-529.
9. de Witte T, Hagemeijer A, Suci S, et al. Value of allogeneic versus autologous stem cell transplantation and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. *Haematologica*. 2010;95:1754-1761.
10. Benesch M, Deeg HJ. Hematopoietic cell transplantation for adult patients with myelodysplastic syndromes and myeloproliferative disorders. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:981-990.
11. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D, et al. Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood*. 2013;122:2943-2964.
12. Deeg HJ, Scott BL, Fang M, et al. Five-group cytogenetic risk classification, monosomal karyotype, and outcome after hematopoietic cell transplantation for MDS or acute leukemia evolving from MDS. *Blood*. 2012;120:1398-1408.
13. Majhail NS, Brunstein CG, Tomblyn M, et al. Reduced-intensity allogeneic transplant in patients older than 55 years: unrelated umbilical cord blood is safe and effective for patients without a matched related donor. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:282-289.
14. Upton A, McCune JS, Kirby KA, et al. Fluconazole coadministration concurrent with cyclophosphamide conditioning may reduce regimen-related toxicity postmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:760-764.
15. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes: delayed transplantation for low-risk myelodysplasia is associated with improved outcome. *Blood*. 2004;104:579-585.
16. Kataoka K, Nannya Y, Hangaishi A, et al. Influence of pretransplantation serum ferritin on nonrelapse mortality after myeloablative and nonmyeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:195-204.
17. Mahindra A, Bolwell B, Sobecks R, et al. Elevated pretransplant ferritin is associated with a lower incidence of chronic graft-versus-host disease and inferior survival after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Br J Haematol*. 2009;146:310-316.
18. Cazzola M, Della Porta MG, Travaglio E, Malcovati L. Classification and prognostic evaluation of myelodysplastic syndromes. *Semin Oncol*. 2011;38:627-634.
19. 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.
20. Platzbecker U, Bornhauser M, Germing U, et al. Red blood cell transfusion dependence and outcome after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation in patients with de novo myelodysplastic syndrome (MDS). *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14:1217-1225.
21. Cazzola M, Della Porta MG, Malcovati L. Clinical relevance of anemia and transfusion iron overload in myelodysplastic syndromes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:166-175.
22. Scott BL, Storer BE, Greene JE, Hackman RC, Appelbaum FR, Deeg HJ. Marrow fibrosis as a risk factor for post-transplantation outcome in patients with advanced myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia with multilineage dysplasia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007;13:345-354.
23. Kroger N, Holler E, Kobbe G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning in patients with myelofibrosis: a prospective, multicenter study of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2009;114:5264-5270.
24. 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.
25. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for refractory anemia: a comparison of two preparative regimens and analysis of prognostic fac-

- tors. *Blood*. 1996;87:51-58.
26. Sierra J, Perez WS, Rozman C, et al. Bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment for myelodysplasia. *Blood*. 2002;100:1997-2004.
 27. Anderson JE, Appelbaum FR, Fisher LD, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for 93 patients with myelodysplastic syndrome. *Blood*. 1993;82:677-681.
 28. 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.
 29. Anderson JE, Appelbaum FR, Schoch G, et al. Allogeneic marrow transplantation for myelodysplastic syndrome with advanced disease morphology: a phase II study of busulfan, cyclophosphamide, and total-body irradiation and analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol*. 1996;14:220-226.
 30. Kroger N, Bornhauser M, Ehninger G, et al. Allogeneic stem cell transplantation after a fludarabine/busulfan-based reduced-intensity conditioning in patients with myelodysplastic syndrome or secondary acute myeloid leukemia. *Ann Hematol*. 2003;82:336-342.
 31. Kroger N, Shimoni A, Zabelina T, et al. Reduced-toxicity conditioning with treosulfan, fludarabine and ATG as preparative regimen for allogeneic stem cell transplantation (alloSCT) in elderly patients with secondary acute myeloid leukemia (sAML) or myelodysplastic syndrome (MDS). *Bone Marrow Transplant*. 2006;37:339-344.
 32. 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.
 33. Lim Z, Brand R, Martino R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for patients 50 years or older with myelodysplastic syndromes or secondary acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol*. 2010;28:405-411.
 34. Khabori MA, El-Emary M, Xu W, et al. Impact of intensity of conditioning therapy in patients aged 40-60 years with AML/myelodysplastic syndrome undergoing allogeneic transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:516-522.
 35. Gerds AT, Gooley TA, Estey EH, Appelbaum FR, Deeg HJ, Scott BL. Pretransplantation therapy with azacitidine vs induction chemotherapy and post-transplantation outcome in patients with MDS. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18:1211-1218.
 36. Field T, Perkins J, Huang Y, et al. 5-Azacitidine for myelodysplasia before allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:255-260.
 37. Nakai K, Kanda Y, Fukuhara S, et al. Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA-identical sibling donor for myelodysplastic syndrome. *Leukemia*. 2005;19:396-401.
 38. Warlick ED, Cioc A, Defor T, Dolan M, Weisdorf D. Allogeneic stem cell transplantation for adults with myelodysplastic syndromes: importance of pretransplant disease burden. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15:30-38.
 39. Yakoub-Agha I, de La Salmoniere P, Ribaud P, et al. Allogeneic bone marrow transplantation for therapy-related myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a long-term study of 70 patients-report of the French society of bone marrow transplantation. *J Clin Oncol*. 2000;18:963-971.
 40. Sato A, Ooi J, Takahashi S, et al. Unrelated cord blood transplantation after myeloablative conditioning in adults with advanced myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*. 2011;46:257-261.
 41. de Witte T, Hermans J, Vossen J, et al. Haematopoietic stem cell transplantation for patients with myelo-dysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemias: a report on behalf of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Br J Haematol*. 2000;110:620-630.
 42. Ciurea SO, Saliba R, Rondon G, et al. Reduced-intensity conditioning using fludarabine, melphalan and thiotepa for adult patients undergoing haploidentical SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45:429-436.
 43. Anasetti C, Logan BR, Lee SJ, et al. Peripheral-blood stem cells versus bone marrow from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2012;367:1487-1496.
 44. Guardiola P, Runde V, Bacigalupo A, et al. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2002;99:4370-4378.