

## Ενδείξεις και αποτελέσματα της αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων σε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα

Παναγιώτης Καλογιαννίδης<sup>1</sup>, Ιωάννα Σακελλάρη<sup>2</sup>

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ:** Με τα τρέχοντα πρωτόκολλα θεραπείας εφόδου επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά ύφεσης στην οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία ενηλίκων, ωστόσο, η βέλτιστη θεραπεία σταθεροποίησης παραμένει ασαφής. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, που αποτελεί την πιο αξιόπιστη αντιλευχαιμική θεραπεία, προτείνεται ως θεραπεία εκλογής μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης για τους ασθενείς με νόσο που έχει χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως επίσης και για κάθε ασθενή σε πιο προχωρημένο στάδιο. Πρόσφατα, προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η πρόωπη διενέργεια αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων μπορεί να είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή ακόμη και για τους ασθενείς με νόσο σταθερού κινδύνου. Δεδομένου ότι μόνο το 30% των ασθενών διαθέτουν ιστοσυμβατό συγγενή δότη, οι μη συγγενείς συμβατοί, οι απλοταυτότητες συγγενείς ή οι μονάδες ομφαλικού αίματος θα μπορούσαν να είναι εναλλακτικοί δότες. Τα τελευταία χρόνια στο επίκεντρο τις κλινικής έρευνας για την αντιμετώπιση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας αλλά και άλλων αιματολογικών κακοήθων νοσημάτων βρίσκονται οι κυτταρικές θεραπείες, που αντιπροσωπεύουν μία πολύ ελκυστική και καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση, προσφέροντας εξαιρετικά χαμηλή τοξικότητα και αξιόλογη αποτελεσματικότητα. Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων (allogeneic haematopoietic cell transplantation HCT) σε λεμφοϋπερπλαστικά νεοπλάσματα είναι εφικτή, λόγω της χρήσης των μη μυελοαφανιστικών-ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικών σχημάτων (reduced intensity conditioning, RIC), λαμβάνοντας υπ' όψιν τη μεγάλη ηλικία των ασθενών και τη συμπαρομαρτούσα νοσηρότητα, ακόμη και σε νεότερους πολυθεραπευμένους ασθενείς. Η HCT προσφέρει πιθανότητα ίασης σε επιλεγμένους ασθενείς με μικρό φορτίο νόσου, δυνατότητα που αυξάνεται με νέους βιολογικούς παράγοντες και νεότερες κυτταρικές θεραπείες μετά τη HCT.

Haema 2016; 7(2): 230-241 Copyright EAE

---

### Εισαγωγή

Τα εντατικοποιημένα σχήματα χημειοθεραπείας, η ενσωμάτωση των αναστολέων τυροσινικής κινάσης, μονοκλωνικών αντισωμάτων, η καλύτερη υποστηρικτική αγωγή και η παρακολούθηση της παρουσίας ελάχιστης υπολειμματικής νόσου έχουν βελτιώσει σημαντικά την έκβαση των ενηλίκων ασθενών που πάσχουν από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (acute lymphoblastic leukemia, ALL), όμως τελικά μόνο το 30-40% αυτών τελικά θα ιαθούν<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Αιματολόγος, Επιμελητής,

<sup>2</sup>Αιματολόγος, Διευθύντρια,

Αιματολογική Κλινική και Μονάδα μεταμόσχευσης μυελού οστών Νοσοκομείο "Γ. Παπανικολάου", Θεσσαλονίκη

Διεύθυνση Αλληλογραφίας: Παναγιώτης Καλογιαννίδης, e-mail: pkaloyannidis@yahoo.gr

Η μεταμόσχευση αλλογενών αιμοποιητικών κυττάρων (allogeneic stem cell transplantation, alloTx), μέσω του ισχυρού σχήματος προετοιμασίας αλλά και μέσω της αντιλευχαιμικής δράσης που ασκούν τα λεμφοκύτταρα του μοσχεύματος (graft vs. leukemia effect, GvL), αποτελεί θεραπευτική επιλογή ίασης, ωστόσο η νοσηρότητα και θνητότητα που συνοδεύουν τη μέθοδο (treatment related mortality, TRM) μπορεί να αντισταθμίζουν ή ακόμη και να μηδενίζουν το όφελος της GvL δράσης. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η ταυτοποίηση εκείνων των ασθενών που έχουν υψηλό κίνδυνο υποτροπής της νόσου, ώστε να ωφεληθούν από την έγκαιρη διενέργεια της alloTx. Παράγοντες που καθορίζουν την πρόγνωση της νόσου είναι η παρουσία συγκεκριμένων κυτταρογενετικών βλαβών, η ηλικία, ο αριθμός των λευκών αιμο-

σφαιρίων, ο χρόνος επίτευξης πλήρους ύφεσης μετά τη θεραπεία εφόδου, η ανίχνευση ελάχιστης υπολειμματικής νόσου, η παρουσία εξωμυελικής νόσου, και η κακή γενική κατάσταση του ασθενούς<sup>2,3</sup>.

## Ποιος ο κατάλληλος χρόνος για τη διενέργεια alloTx?

### Ασθενείς σε 1η πλήρη ύφεση

#### 1. AlloTx για οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) με παρουσία χρωμοσώματος Ph (ALL/Ph+)

Η παρουσία της αντιμετάθεσης 9:22 ανιχνεύεται στο 15-30% των ενηλίκων με ALL, σχετίζεται με μικρότερη ποσοστά ανταπόκρισης, μικρότερης διάρκειας ύφεσης και η πιθανότητα μακράς επιβίωσης δεν ξεπερνά το 20% ακόμη και μετά την εφαρμογή των πλέον εντατικοποιημένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων.<sup>4,5</sup>

Αναδρομικές μελέτες σε ασθενείς με ALL/Ph+ έδειξαν υπεροχή της alloTx στην επίτευξη μακράς επιβίωσης που ήταν 30-65%, εξαρτώμενη από την ηλικία και τη φάση της νόσου<sup>6,7</sup>. Η ισχυρότερη απόδειξη της υπεροχής της alloTx έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας, προέρχεται από 2 προοπτικές μελέτες που σχεδιάστηκαν με βάση την ύπαρξη ή μη συμβατού δότη. Στη γαλλική πολυκεντρική μελέτη LALA-94, ασθενείς με ALL/Ph+ υποβλήθηκαν σε alloTx από συγγενή ή μη συγγενή δότη (sibling donor:SD, matched unrelated donor:MUD). Η πιθανότητα υποτροπής ήταν 50% και η 3-ετής επιβίωση 36%, για όσους δεν διέθεταν συμβατό δότη έναντι 90% και 17% αντίστοιχα, για όσους έλαβαν συμβατική χημειοθεραπεία<sup>8</sup>. Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών προέρχεται από τη συνεργατική μελέτη UCALLXII/ECOG2993 που συνέκρινε την έκβαση 72 ασθενών που υποβλήθηκαν σε alloTx έναντι 95 που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία ή υποβλήθηκαν σε autoTx. Αν και η TRM ήταν 3 φορές μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών που υποβλήθηκαν σε alloTx (40% έναντι 14%) η πιθανότητα μακράς επιβίωσης χωρίς νόσο (disease free survival, DFS) ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx (38% έναντι 17%), συνεπεία της σημαντικά μικρότερης πιθανότητας υποτροπής (29% έναντι 81%) επιβεβαιώνοντας έτσι την ευεργετική GvL δράση στην αντιμετώπιση της ALL<sup>9</sup>. Τέλος, πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη της σουηδικής ομάδας που αξιολόγησε 51 ασθενείς με ALL/Ph+ που υποβλήθηκαν σε alloTx από SD ή MUD, έδειξε ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα με 5ετή -OS 70% έναντι 35% και TRM 10% έναντι 25% για ασθενείς ηλικίας κάτω ή άνω των 40 ετών αντίστοιχα, επιβεβαιώνοντας έτσι το σημαντικό ρόλο της ηλικίας στην έκβαση της μεταμόσχευσης<sup>10</sup>.

## Ο ρόλος των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (TKIs)

Δεδομένης της καλύτερης έκβασης που επιτυγχάνουν οι ασθενείς με αιματολογική και ιδιαίτερα με μοριακή ύφεση, οι TKIs έχουν ενσωματωθεί στη θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης, ώστε να μεγιστοποιηθεί η ποιότητα αλλά και η διάρκεια της ύφεσης πριν την διενέργεια μεταμόσχευσης<sup>11</sup>.

Η Ιαπωνική ομάδα εξέτασε το ρόλο των TKIs συγκριτικά με τη διενέργεια alloTx ως σταθεροποίηση 1ης ύφεσης. Μετά από μέσο διάστημα παρακολούθησης 1 έτους η επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων δεν διέφερε σημαντικά (73% έναντι 84% για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx ή έλαβαν TKIs αντίστοιχα). Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι το μικρό διάστημα παρακολούθησης δεν επιτρέπει εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων<sup>12</sup>.

Λαμβάνοντας υπόψιν τα υψηλά ποσοστά υποτροπής (30-40%) ακόμη και μετά τη διενέργεια μεταμόσχευσης, φαίνεται ιδιαίτερα ελκυστική η σκέψη της χρησιμοποίησης των TKIs ως θεραπεία προφύλαξης ή πρόληψης υποτροπής της νόσου μετά alloTx. Σε προοπτική μελέτη με 27 ασθενείς που παρουσίασαν ανίχνευση του bcr/abl μετά alloTx, η χορήγηση TKIs είχε σαν αποτέλεσμα την επίτευξη μοριακής ύφεσης στο 50% των ασθενών<sup>13</sup>. Οι Carpenter και συν. χορήγησαν TKIs σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τη μεταμόσχευση σε 15 υψηλού κινδύνου ALL/Ph+ ασθενείς. Η χορήγηση αποδείχθηκε ασφαλής και 12/15 παρέμειναν ελεύθεροι νόσου για 0.8-2.6 έτη<sup>14</sup>.

Η εμπειρία από την συγχώρηση TKIs και λεμφοκυττάρων του δότη (donor lymphocyte infusions, DLIs) αν και περιορισμένη είναι ιδιαίτερα απογοητευτική. Σε μελέτες με συνολικά 7 ασθενείς που έλαβαν DLIs και TKIs για αντιμετώπιση υποτροπής μετά alloTx, 6/7 κατέληξαν λόγω νόσου<sup>13,15</sup>.

Επί του παρόντος η χορήγηση TKIs έχει θέση είτε ως σταθεροποίηση 1<sup>ης</sup> ύφεσης έως τη διενέργεια alloTx ή ως αντιμετώπιση μοριακά ανιχνευόμενης νόσου μετά την alloTx. Ο ρόλος των TKIs ως προληπτικής θεραπείας ως υποτροπής νόσου είναι υπό διερεύνηση.

#### 2. AlloTx για ALL χωρίς χρωμόσωμα Ph (ALL/Ph-)

Η ρόλος της alloTx στη σταθεροποίηση της 1<sup>ης</sup> ύφεσης σε ασθενείς χωρίς κακής πρόγνωσης κυτταρογενετικές βλάβες δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως<sup>3,16,17</sup>. Η παρουσία άλλων κακής πρόγνωσης βιολογικών ή κλινικών δεικτών, όπως είναι οι ήδη προαναφερθέντες, μπορεί να βοηθήσουν στην απόφαση για πρώιμη διενέργεια μεταμόσχευσης, όμως και σε αυτή την περίπτωση τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντιφατικά. Τρεις μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες (JALSG-ALL-93, EORTC ALL93 και PETHEMA ALL93) που ανέλυσαν συνολικά 526 ALL/Ph- ενήλικες ασθενείς που εμφάνιζαν έναν του-

λάχιστον κακής πρόγνωσης δείκτη και υποβλήθηκαν σε alloTx αμέσως μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> ύφεσης, απέτυχαν να αποδείξουν υπεροχή της alloTx έναντι της συμβατικής χημειοθεραπείας<sup>18-20</sup>. Αντίθετα, τόσο στη γαλλική μελέτη LALA-94 όσο και τη γερμανική GOELAMS-02 που είχαν παρόμοιο σχεδιασμό και εκτίμησαν συνολικά 415 ασθενείς, η μακρά επιβίωση (overall survival, OS) ήταν σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx (44-75% έναντι 21-40%,  $p < 0,007$ )<sup>21,22</sup>. Αποτελέσματα μετα-ανάλυσης που συμπεριέλαβε 7 μελέτες με 1274 εκτιμηθέντες ALL/Ph- ασθενείς κατέδειξε πως σταθεροποίηση της 1<sup>ης</sup> ύφεσης με alloTx είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά καλύτερης OS τόσο στην ομάδα ασθενών με παρουσία άλλων παραγόντων κακής πρόγνωσης όσο και στους ασθενείς σταθερού κινδύνου<sup>23</sup>.

Έως τα μέσα του 2008 η αξία της alloTx σε ασθενείς με ALL σταθερού κινδύνου τελούσε υπό έντονη αμφισβήτηση δεδομένου ότι, η μόνη προοπτική μελέτη που είχε δημοσιευθεί μέχρι τότε (γαλλική μελέτη LALA 87) δεν έδειξε κανένα θεραπευτικό όφελος υπέρ της πρώιμης διενέργειας alloTx<sup>24</sup>. Τα δεδομένα αυτά ανέτρεψε η MRC-UKALLXIIIECOG E2993 μελέτη, που απέδειξε πως η OS είναι σημαντικά καλύτερη για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx (62% έναντι 52%,  $p, 0.02$ )<sup>25</sup>. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε ένα χρόνο αργότερα και η μελέτη HOVON<sup>26</sup>. Αξιοσημείωτο είναι πως στη μελέτη της MRC-UKALLXIIIECOG E2993 δεν διαπιστώθηκε όφελος στην OS για τους ασθενείς που είχαν χαρακτηριστεί υψηλού κινδύνου.

Τα δεδομένα των τελευταίων προοπτικών μελετών καθώς και η μετα-ανάλυση αποτελούν ισχυρές ενδείξεις για το όφελος που προσφέρει η πρώιμη εφαρμογή της μεταμόσχευσης σε ενήλικες ασθενείς με ALL/Ph-.

### 3. AlloTx για ALL με t(4:11) ή t(1:19)

Οι αντιμεταθέσεις (4:11) και (1:19) έχουν πλέον σαφώς αναγνωρισθεί ως παράγοντες που επηρεάζουν εξαιρετικά δυσμενώς την εξέλιξη της νόσου<sup>27,28</sup>. Τόσο στα αποτελέσματα της μελέτης MRC-UKALLXIIIECOG E2993, αλλά και των μελετών της γαλλικής και γερμανικής ομάδας, απέδειξαν πως η alloTx από SD ή MUD αποτελεί την μέθοδο εκλογής σταθεροποίησης 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης, αφού αποδίδει υψηλά ποσοστά μακράς DFS (55-65% έναντι 10-20% για ασθενείς που μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> ύφεσης έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία ή υποβλήθηκαν σε autoTx)<sup>29,30</sup>.

### 4. Ο ρόλος της ανίχνευσης ελάχιστης υπολειμματικής νόσου (minimal residual disease, MRD) στη διενέργεια alloTx μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης

Η δυνατότητα ανίχνευσης κλωνικών κυττάρων μετά

την επίτευξη 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης, με περισσότερο ευαίσθητες μεθόδους από αυτή της κυτταρομορφολογίας, μπορεί να βοηθήσει στην ταυτοποίηση ασθενών υψηλού κινδύνου για υποτροπή. Είναι παραδεκτό πως ο αριθμός των 10<sup>4</sup> κυττάρων αποτελεί το κρίσιμο όριο θετικότητας της MRD, αλλά η κατάλληλη χρονική στιγμή ανίχνευσης της είναι ακόμη θέμα έρευνας.

Σε μελέτη των Mortuzza και συν η παρουσία >10<sup>4</sup> κυττάρων μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης συνδυάστηκε με υψηλότερο ποσοστό υποτροπής της νόσου<sup>31</sup>. Ομοίως, στη μελέτη GMALL φάνηκε πως η πιθανότητα υποτροπής ήταν 94% για ασθενείς στους οποίους ανιχνεύθηκαν >10<sup>4</sup> κύτταρα έως την 16 εβδομάδα μετά την θεραπεία εφόδου, ενώ δεν διαπιστώθηκε υποτροπή νόσου σε ασθενείς που δεν είχαν ανιχνεύσιμη MRD την 11<sup>η</sup> και 24<sup>η</sup> ημέρα μετά τη θεραπεία εφόδου<sup>32</sup>. Πρόσφατα στην ισπανική μελέτη Pethema 03 διερευνήθηκε ο ρόλος της μεταμόσχευσης σε ασθενείς με πρώιμη ανίχνευση MRD και διαπιστώθηκε πως η alloTx μπορεί να προσφέρει μακρά DFS περίπου 32% για ασθενείς που θα εμφανίσουν >5x10<sup>4</sup> κύτταρα μετά τη θεραπεία εφόδου και συνεπώς η πρόγνωσή τους χαρακτηρίζεται ιδιαίτερα πτωχή<sup>33</sup>.

### Ασθενείς σε 2<sup>η</sup> ύφεση ή με ανθεκτική ή υποτροπιάζουσα νόσο

Για τους ασθενείς που θα υποτροπιάσουν μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> ύφεσης, η χορήγηση εκ νέου χημειοθεραπείας (πχ υψηλών δόσεων aracytin σε συνδυασμό με ανθρακυκλίνες ή με τους νεότερους παράγοντες nelarabine, clofarabine) μπορεί να επιτύχει νέα ύφεση (30-50%), συνήθως είναι μικρής διάρκειας. Συνεπώς, η υποτροπιάζουσα νόσος θεωρείται μη ιάσιμη με συμβατική χημειοθεραπεία<sup>34-35</sup>.

Αναδρομική μελέτη της CIBMTR έδειξε πως η 5-ετής DFS ήταν 30-35% για τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx (με SD ή MUD) σε 2<sup>η</sup> ύφεση, ενώ δεν ξεπέρασε το 17% για αυτούς που υποβλήθηκαν σε alloTx με παρουσία νόσου (υποτροπιάζουσα ή πρωτοπαθώς ανθεκτική)<sup>36</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν και στη μελέτη LALA 94 (DFS 33% για alloTx στη 2<sup>η</sup> ύφεση, έναντι 12% για μη θεραπευθείσα υποτροπή ή πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο)<sup>37</sup>. Λιγότερο ενθαρρυντικά ήταν τα αποτελέσματα της MRC-UKALLXIIIECOG E2993 μελέτης, καθώς η 5-ετής DFS για alloTx σε 2<sup>η</sup> ύφεση ήταν 25% και 15% από SD και MUD αντίστοιχα, ενώ για όσους έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία η DFS δεν ξεπέρασε το 5%<sup>38</sup>.

Τα παραπάνω αποτελέσματα υποσημαίνουν την σημασία επίτευξης 2<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης πριν την alloTx, αλλά και την αναγκαιότητα της καλύτερης επιλογής των ασθενών που θα υποβληθούν σε alloTx αμέσως μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> ύφεσης, καθώς η διενέργεια της σε ατώτερες φάσεις είναι σαφώς λιγότερο αποτελεσματική.

Για ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο η alloTx μοιάζει να είναι μια λογική επιλογή καθώς η χορήγηση μυελοαφανιστικού σχήματος σε συνδυασμό με την GvL δράση θα μπορούσε να επιτύχει ύφεση και μακράς διάρκειας έλεγχο της νόσου. Ωστόσο, η πρωτοπαθώς ανθεκτική ALL παρουσιάζει επιθετική πορεία ακόμη και μετά alloTx και τελικά λιγότεροι από 15-20% των ασθενών τελικά θα επιβιώσουν επί μακρόν<sup>39</sup>.

## Σχήμα προετοιμασίας

### 1. Μυελοαφανιστικά σχήματα

Ο συνδυασμός ολόσωμης ακτινοβολίας (total body irradiation, TBI) και Cyclophosphamide (Cy) αποτελεί την καθιερωμένη επιλογή μυελοαφανιστικού σχήματος για alloTx στην ALL καθώς υπερέχει του συνδυασμού Busulfan/Cy τόσο στην OS όσο και DFS<sup>40</sup>.

Με στόχο να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα με αποδεκτή όμως τοξικότητα, ποικιλία θεραπευτικών συνδυασμών έχουν μελετηθεί και συνεχίζουν να μελετώνται. Σε μελέτες που δημοσιεύθηκαν φάνηκε πως η αντικατάσταση της Cy με Etoposide ή η αύξηση της δόσης της TBI δεν προσφέρουν μεγαλύτερο θεραπευτικό όφελος τουλάχιστον για ασθενείς που βρίσκονται σε 1<sup>η</sup> πλήρη ύφεση. Αξίζει όμως να σημειωθεί πως οι συνδυασμοί Etoposide (60mg/kg)/TBI ή Cy/TBI(13.2Gy) φάνηκαν αποτελεσματικότεροι σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση σε 2<sup>η</sup> πλήρη ύφεση (DFS 50-60%)<sup>41</sup>. Οι Sato και συν πρότειναν ένα περισσότερο εντατικοποιημένο σχήμα με Aracytin (4 gr x 3 ημ), Etoposide (1gr/m<sup>2</sup> x 2 ημ) και TBI (12-13.2 Gy). Τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με άλλες μελέτες επιτυγχάνοντας DFS 60%, ενώ η πιθανότητα υποτροπής ήταν 40%<sup>42</sup>. Σε άλλη μελέτη ο συνδυασμός Busulfan/Fludarabine και TBI (400cGy) που θεωρείται μυελοαφανιστικός είχε ως αποτέλεσμα μακρά DFS 65%, ενώ ταυτόχρονα ήταν εξαιρετικά ασφαλής (TRM 6%)<sup>43</sup>. Πρόσφατα σε μελέτες φάσης I/II δοκιμάζονται και η συγχρόνηση μονοκλωνικών αντισωμάτων στα σχήματα προετοιμασίας με στόχο την αύξηση τα αποτελεσματικότητας τους<sup>44</sup>.

### 2. Ελαττωμένης ισχύος σχήματα (Reduced Intensity Conditionings, RIC)

Είναι ισχυρή πεποίθηση πως η GvL δράση είναι ισχνή στην ALL και συνεπώς η επίτευξη της ίασης επηρεάζεται αποφασιστικά από την ένταση του προπαρασκευαστικού σχήματος. Ωστόσο, η μέση ηλικία διάγνωσης ασθενών με ALL είναι τα 65 έτη με αποτέλεσμα αρκετοί ασθενείς να μην έχουν ευκαιρία της ίασης μέσω alloTx. Η RIC/alloTx λόγω της μικρότερης τοξικότητας που τη συνοδεύει συγκρινόμενη με τα μυελοαφανιστικά σχή-

ματα, θα μπορούσε να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ή με σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις.

Από μελέτες με μεγάλες σειρές ασθενών αποδεικνύεται πως η RIC/alloTx είναι εφικτή θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία ασθενών στις δημοσιευμένες μελέτες: 45-50 έτη), καθώς παρουσιάζει παρόμοια αποτελέσματα σχετικά με την OS και DFS σε σύγκριση με τη χορήγηση μυελοαφανιστικών σχημάτων σε ασθενείς νεώτερης ηλικίας (διάμεση ηλικία ασθενών στις δημοσιευμένες μελέτες: 25-35έτη). Στο σύνολο όμως των μελετών φαίνεται πως αν και η τοξικότητα είναι μειωμένη στη RIC/alloTx, εντούτοις η πιθανότητα υποτροπής είναι σαφώς υψηλότερη συγκρινόμενη με alloTx με μυελοαφανιστικό σχήμα, γεγονός που υπογραμμίζει πως η RIC/alloTx έχει ρόλο σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς ή ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις που όμως βρίσκονται σε καλή φάση νόσου (1<sup>η</sup> ή 2<sup>η</sup> ύφεση)<sup>45,46</sup>.

## AlloTxTx από εναλλακτικούς δότες

### Μη συγγενείς συμβατοί δότες (matched unrelated donors, MUD)

#### 1. ALL/ Ph+

Δεδομένης της επιθετικής πορείας της ALL/Ph+, αποτελεί πρώτιστη επιλογή η αναζήτηση MUD επί μη υπάρξεως SD, ώστε ο ασθενής να υποβληθεί σε alloTx αμέσως μετά την επίτευξη 1<sup>ης</sup> ύφεσης. Στη μεγαλύτερη σειρά ασθενών που προέρχεται από τη μελέτη MRC-UKALLXIIIECOG E2993, η 5-ετής DFS ήταν 35%, παρόμοια με αυτή των ασθενών που είχαν υποβληθεί στα πλαίσια της ίδιας μελέτης σε μεταμόσχευση από συγγενείς δότες (38%)<sup>9</sup>. Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες προοπτικές ή αναδρομικές μελέτες<sup>8,47</sup>. Για ασθενείς με ALL/Ph+ σε  $\geq 2^{\text{η}}$  ύφεση η alloTx αποτελεί πρώτη θεραπευτική επιλογή με σαφώς όμως πτωχότερα αποτελέσματα λόγω αυξημένης πιθανότητας υποτροπής αλλά και της αυξημένης TRM<sup>48</sup>.

#### 2. ALL/Ph-

Για ασθενείς με ALL/Ph- σε  $\geq 2^{\text{η}}$  ύφεση όταν δεν διαθέτουν SD η αναζήτηση MUD αποτελεί θεραπεία εκλογής καθώς τα αποτελέσματα της συμβατικής θεραπείας για αυτή την ομάδα ασθενών, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, είναι εξαιρετικά πενιχρά και η μακρά DFS δεν ξεπερνά το 5-10% με συμβατική χημειοθεραπεία ή autoTx<sup>38</sup>.

Η CIBMTR αξιολόγησε αναδρομικά 380 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε MUD/alloTx σε 2<sup>η</sup> ύφεση και η DFS ήταν 30%<sup>36</sup>. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε και

η μελέτη των Bishop και συν<sup>49</sup>. Λιγότερο καλά αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν από μία προοπτική και δύο αναδρομικές μελέτες που η DFS δεν ξεπέρασε το 20% λόγω αυξημένης πιθανότητας υποτροπής αλλά και TRM<sup>38,50,51</sup>.

Πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες αναδεικνύουν την SD/alloTx ως την πλέον αποτελεσματική θεραπεία για σταθεροποίηση 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης<sup>23,25,26</sup>. Είναι λοιπόν εύλογο το ερώτημα της θέσης της MUD/alloTx σε πρώιμη φάση νόσου ιδιαίτερα μετά τις προόδους που σημειώθηκαν στην υποστηρικτική αγωγή αλλά και την εμπειρία που αποκτήθηκε τα τελευταία χρόνια από την διενέργεια μεταμοσχεύσεων από εναλλακτικούς δότες.

Σε τρεις μελέτες με σειρές άνω των 30 ασθενών με ALL/Ph- που είχαν ωστόσο τουλάχιστον έναν από τους προαναφερθέντες παράγοντες υψηλού κινδύνου, η διενέργεια MUD/alloTx εμφάνισε συγκρίσιμα ποσοστά DFS (45-60%) και TRM (20-30%) με SD/alloTx<sup>51-53</sup>.

Από τη γαλλική ομάδα διενεργήθηκε προοπτική μελέτη με ασθενείς σταθερού κινδύνου που υποβλήθηκαν σε alloTx από SD και MUD (συμβατότητα HLA, 10/10). Τα αποτελέσματα μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια σε σχέση με την DFS και OS και TRM<sup>54</sup>.

### Μοσχεύματα ομφάλιου αίματος (umbilical cord blood, UCB)

Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο πως οι μονάδες UCB αποτελούν ασφαλή πηγή αιμοποιητικού μοσχεύματος για ασθενείς που δεν διαθέτουν SD ή MUD.

Σε αναδρομική μελέτη του 2005 από ευρωπαϊκά μεταμοσχευτικά κέντρα με 73 ασθενείς (η πλειονότητα σε προχωρημένη φάση νόσου), η DFS ήταν 36%, αλλά η TRM ιδιαίτερα υψηλή 40%<sup>55</sup>. Δύο χρόνια αργότερα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα συγκριτικής μελέτης του πανεπιστημίου της Minnesota μεταξύ UBC/SD/ και MUD/alloTx. σε 633 ασθενείς με ALL σε 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> ή >2<sup>ης</sup> ύφεση. Η OS ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των 3 ομάδων (46% έναντι 35% και 42% αντίστοιχα), ενώ συγκρίσιμες ήταν επίσης η TRM και η πιθανότητα υποτροπής<sup>56</sup>.

Η ομάδα της Minnesota, με στόχο να παρακαμφθεί ο παράγοντας που εμποδίζει την ευρύτερη διενέργεια UCB/alloTx και που είναι ο μικρός αριθμός κυττάρων που περιέχονται στις UCB μονάδες, πρότεινε τη χορήγηση 2 μονάδων UBC, που μπορεί να είναι μερικώς συμβατές μεταξύ τους, και τα πρώτα αποτελέσματα ήταν ικανοποιητικά<sup>57</sup>.

Πρόσφατη μελέτη του EBMT με 421 ενήλικες ασθενείς που υποβλήθηκαν σε UCB/alloTx και που οι μισοί περίπου είχαν λάβει 2 UCB μονάδες, η DFS ήταν 46%, 32% και 22% για ασθενείς σε 1<sup>η</sup>, 2<sup>η</sup> ύφεση και προχωρημένη φάση νόσου αντίστοιχα, ωστόσο και σ' αυτή όπως και σε άλλες σειρές ασθενών, η υψηλή TRM (42%) αποτελεί μείζον πρόβλημα<sup>58</sup>. Από την ίδια ομάδα αναλύθηκε

επίσης η έκβαση της UBC/alloTx σε 98 ασθενείς με ALL/Ph+, στην πλειονότητα των οποίων (80%) η νόσος ήταν σε 1<sup>η</sup> ύφεση. Η 3-ετής DFS για το σύνολο των ασθενών ήταν 36% και 50% για ασθενείς με MRD- πριν την UCB/alloTx, και η TRM ήταν 31%, τιμές που είναι συγκρίσιμες με εκείνες των SD/ MUD/alloTx<sup>59</sup>.

### Απλοταυτόσημοι δότες

Αν και τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη της alloTx από MUD ή UCB έχει δώσει την δυνατότητα ίασης σε πολλούς ενήλικες ασθενείς με ALL, για κάποιους η έλλειψη ανεύρεσης συμβατού μοσχεύματος εξακολουθεί να αποτελεί εμπόδιο για την επίτευξη ίασης. Η χρησιμοποίηση απλοταυτόσημου δότη (haploidentical donor, haplo/alloTx) μπορεί να αποτελεί εναλλακτική επιλογή, ιδιαίτερα με την εφαρμογή ισχυρών μυελοφανιστικών-ανοσοκατασταλτικών σχημάτων προετοιμασίας και χορήγηση T-κεκαθαρμένων αιματικών μοσχευμάτων με αυξημένο αριθμό CD34+ κυττάρων, που έχουν ως αποτέλεσμα τη μείωση του κινδύνου της GvHD και της απόρριψης<sup>60</sup>.

Η ομάδα της Perugia, πρωτοπόρος στη διενέργεια haplo/alloTx με T-κεκαθαρμένα μοσχεύματα, δημοσίευσε αποτελέσματα μεγάλης σειράς ασθενών με ALL είτε σε ύφεση (n=62) ή σε προχωρημένη φάση νόσου (n=46). Για τους ασθενείς σε CR η μακρά DFS ήταν 25% ενώ μόνο 5% για όσους υποβλήθηκαν σε haplo/alloTx με παρουσία νόσου<sup>60-61</sup>. Από την ομάδα του EBMT δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης 93 ασθενών που υποβλήθηκαν σε haplo/alloTx με T-κεκαθαρμένα μοσχεύματα. Για ασθενείς που ήταν σε φάση 1<sup>ης</sup> ή 2<sup>ης</sup> ύφεσης και είχαν υποβληθεί σε haplo/alloTx μετά το 2002, η 5-ετής DFS ήταν 35%<sup>62</sup>.

Η ομάδα του Παν/μιου του Πεκίνου πρότεινε την διενέργεια haplo/alloTx χωρίς να προηγηθεί αφαίρεση T-λεμφοκυττάρων, αλλά περαιτέρω ενίσχυση της ανοσοκατασταλτικής ισχύος του σχήματος προετοιμασίας. Σε αναδρομική μελέτη 72 ασθενών με ALL, η 3-ετής DFS (55%) για ασθενείς σε 1<sup>η</sup> ύφεση ήταν ιδιαίτερα ικανοποιητική, ενώ η TRM και πιθανότητα υποτροπής απόλυτα αποδεκτές (17%)<sup>63</sup>. Ιδιαίτερα ενδιαφέροντα ήταν τα αποτελέσματα συγκριτικής αναδρομικής μελέτης που δημοσίευσε η ίδια ομάδα με ασθενείς σταθερού κινδύνου, οι οποίοι έλαβαν ως σταθεροποίηση 1<sup>ης</sup> πλήρους ύφεσης είτε συμβατική χημειοθεραπεία ή υποβλήθηκαν σε haplo/alloTx. Για την ομάδα που υποβλήθηκε σε haplo/alloTx η DFS ήταν σημαντικά υψηλότερη (55% έναντι 24%) λόγω της μικρότερης πιθανότητας υποτροπής (30% έναντι 65%), καθώς η TRM, αν και υψηλότερη στην ομάδα της haplo/alloTx, δεν παρουσίαζε στατιστικώς σημαντική διαφορά (16% έναντι 9%)<sup>64</sup>.

Ερευνητικές ομάδες από την Ευρώπη αλλά και τις ΗΠΑ, με στόχο να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα ανο-

σολογικής αποκατάστασης και απάντησης σε λοιμογόνα αίτια που προκύπτουν από την εκτεταμένη αφαίρεση των T-λεμφοκυττάρων, προτείνουν την *ex vivo* γονιδιακή τροποποίηση τους, ώστε να είναι ευαίσθητα σε έκθεση εξωγενώς χορηγούμενων παραγόντων και στη συνέχεια επανεγχύονται στον ασθενή ώστε να επιταχυνθεί η ανοσολογική αποκατάσταση. Εάν ο ασθενής μετά την χορήγηση των λεμφοκυττάρων εμφανίσει αλλοαντίδραση τότε η χορήγηση των παραγόντων στους οποίους είναι ευαίσθητα θα τα οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο. Η ομάδα του San Raffaele και η ομάδα του Baylor College of Medicine (BCM) τροποποίησαν γενετικά T-λεμφοκύτταρα ώστε να εκφράζουν “γονίδια αυτοκτονίας” της θυμιδικής κινάσης του ιού του απλού έρπητα (Thymidine Kinase, TK), ή της επαγόμενης caspase 9 (inducible caspase 9, icasp9). Τα αποτελέσματα μελετών φάσης I/II που δημοσίευσαν έδειξαν πως τα ενεργοποιημένα αλλοαντιδραστικά T-λεμφοκύτταρα ήταν ιδιαίτερα ευαίσθητα στη χορήγηση παραγόντων που ενεργοποιούσαν τα γονίδια αυτοκτονίας της TK (gancyclovir) ή της icasp9 (συνθετικό διμερές AP1903) με αποτέλεσμα τον πλήρη έλεγχο αλλοαντίδρασης και της GVHD<sup>65,66</sup>.

Η πιθανή ανοχή σε “μητρικά” αντιγόνα που επιτυγχάνεται κατά την περίοδο της κύησης και της γαλουχίας φάνηκε πως μπορεί να επηρεάσει την έκβαση της haplo/alloTx<sup>67</sup>. Αναδρομική μελέτη της IBMTR με 269 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε alloTx για αιματολογικές κακοήθειες (108 για ALL), έδειξε πως οι ασθενείς που έλαβαν μόσχευμα από δότη μη συμβατό στα μητρικά αντιγόνα (non inherited maternal antigens, NIMAs) είχαν καλύτερη έκβαση και με αποδεκτή επίπτωση GvHD και TRM σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν μόσχευμα από δότη μη συμβατό στα πατρικά αντιγόνα (non inherited paternal antigens, NIPAs)<sup>68</sup>.

## Ποιο το επόμενο “θεραπευτικό βήμα” πέραν της alloTx;

Η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος ώστε να αναγνωρίζει και να καταστρέφει κακοήθη κύτταρα αποτελεί λιγότερο τοξική και περισσότερο αποτελεσματική μέθοδο αντιμετώπισης κακοηθειών. Η σύγχρονη έρευνα εστιάζεται στην δημιουργία περισσότερο “εκπαιδευμένων” T-λεμφοκυττάρων ή στη δημιουργία γονιδιακά τροποποιημένων T-λεμφοκυττάρων που φέρουν επιπλέον του φυσικού τους υποδοχέα (T-cell receptor, TCR) και χιμαϊρικούς υποδοχείς (chimeric antigen receptors, CAR/Tcells) για αντιγόνα επιφανείας των κακοήθων κυττάρων. Ερευνητές από το BCM δημιούργησαν ειδικές κυτταρικές σειρές χρησιμοποιώντας τεχνητά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, (artificial presenting cells) έναντι των WT1, Survinin, MAGE-A3 και PRAME που επιλέχθηκαν ως αντιγόνα για τη λεμφική σειρά. Σε προκλινικές μελέ-

τες τα ειδικά T-λεμφοκύτταρα κύτταρα επέδειξαν ικανή κυτταροτοξικότητα έναντι των κακοήθων κυττάρων<sup>69-70</sup>. Με ιδιαίτερο ενδιαφέρον αναμένονται και τα αποτελέσματα κλινικών μελετών.

Μεγαλύτερη εμπειρία υπάρχει από την κλινική εφαρμογή των CAR/Tcells με τα πρώτα αποτελέσματα σε παιδιατρικούς ή ενήλικες ασθενείς να είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά. Η μεγαλύτερη σειρά ασθενών (n=16) προέρχεται από το Memorial Sloan-Kettering Cancer Center που έλαβαν αυτόλογα CAR/T-cells ειδικά έναντι του CD19 μορίου. Το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 88% (12/16 επέτυχαν μοριακή ύφεση) και είναι αξιοσημείωτο πως η χορήγηση των CAR/T-cells λειτούργησε σαν “γέφυρα” για 12 ασθενείς με ιδιαίτερα ανθεκτική νόσο, ώστε να αποκτήσουν την δυνατότητα να υποβληθούν σε alloTx. (Davila 2014). Οι Kochenderfer και συν χορήγησαν κύτταρα του δότη γενετικά τροποποιημένα ώστε να εκφράζουν CAR για το CD19, σε 10 ασθενείς με ανθεκτική νόσο μετά από προηγούμενα alloTx. Έπειτα από διάμεση περίοδο 30 ημερών διαπιστώθηκε σημαντική κλινική απάντηση της νόσου σε 3/10 ασθενείς, η νόσος παρέμεινε σταθερή σε 5/10, και σ’ αυτή την ομάδα ασθενών τα γονιδιακά τροποποιημένα κύτταρα ανιχνεύονταν για διάστημα άνω 4 εβδομάδων.

## Σχόλια

Οι νέες δυνατότητες που υπάρχουν στη θεραπευτική φαρμάκων, αλλά και τα αποτελέσματα των τελευταίων μελετών αποδεικνύουν πως η αντιμετώπιση της ALL των ενηλίκων συνεχίζει να παραμένει ισχυρή πρόκληση. Η διενέργεια alloTx σε πρόωμη φάση νόσου φαίνεται να αποτελεί θεραπεία εκλογής για την πλειονότητα των ασθενών (ακόμη και αυτών σταθερού κινδύνου, ιδιαίτερα αν ανιχνεύεται MRD μετά την ολοκλήρωση θεραπείας εφόδου). Η ταχεία πρόοδος που σημειώνεται στην εφαρμογή περισσότερο εξατομικευμένων θεραπειών, όπως είναι οι ειδικές κυτταρικές θεραπείες, αναμένεται να προσφέρει πολύ αποτελεσματικότερες και σημαντικά λιγότερο τοξικές θεραπείες.

## Λεμφούπερπλαστικά Σύνδρομα

Η χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), ελεγχόμενη και όχι ίασιμη ακόμη και με τους νεότερους παράγοντες (ibritinib), αποτελεί αναδυόμενη ένδειξη αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (HCT), ενόψει και των κυτταρικών θεραπειών<sup>73</sup>. Η HCT σε ΧΛΛ είναι εφικτή λόγω της χρήσης των ελαττωμένης ισχύος προπαρασκευαστικών σχημάτων (reduced intensity conditioning, RIC), δεδομένης τη μεγάλης ηλικίας και της συννοσηρότητας των ασθενών, με 3ετή PFS περί το 40%-50%<sup>74-76</sup>. Ένα νεότερο προπαρασκευαστικό σχήμα

που περιελάμβανε pentostatin, bulsufan, rituximab, χορηγήθηκε σε 19 ασθενείς με ενεργή ΧΛΛ έδωσε 2-ετή PFS 52%. Το μεταμοσχευτικό κέντρο του Seattle χορήγησε TBI (2Gy) και fludarabine σε 82 ασθενείς (78 με μετρητή νόσο, 30 με δότη μη συγγενή). Η 5-ετής PFS ήταν 39% και η TRM 23%. Ανάλογα αποτελέσματα ανακοίνωσε το MD ANDERSON μετά από fludarabine-κυκλοφωσφαμίδη και υψηλή δόση αντι CD20 σε 86 ασθενείς με ανθεκτική υποτροπιάζουσα νόσο (43 μη συγγενείς δότες), με 5-ετή PFS 36%.<sup>74,75,76</sup> Δυστυχώς, τόσο οξεία νόσος μοσχεύματος κατά ξενιστή (aGVHD) κυμαινόμενη από 37% - 59%, όσο και η χρονία GVHD κυμαινόμενη από 49% - 58%, αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες τοξικότητας και θνητότητας.

Σύμφωνα με τις ενδείξεις του EBMT, η HCT διενεργείται σε: 1) νεότερους ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν ή που υποτροπίασαν εντός 12 μηνών μετά συνδυασμένη θεραπεία με ανάλογα πουρινών ή αυτόλογη μεταμόσχευση, 2) σε ασθενείς με ανωμαλίες 17p<sup>77,78</sup>. Φαίνεται ότι η αλλογενής μεταμόσχευση υπερνικά μερικούς δυσμενείς παράγοντες της νόσου, όπως την υπερέκφραση 17p deletion<sup>79</sup>, ZAP-70<sup>80</sup> και μερικές φορές το σύνδρομο Richter<sup>81</sup>. Σε ανάλυση του EBMT<sup>79</sup> σε 44 ασθενείς με 17p η 3ετής PFS ήταν 37% μετά RIC HCT χωρίς υποτροπές μετά τα 4 έτη. Στο εξελισσόμενο σύνδρομο Richter, η 3ετής OS ήταν 36% μετά RIC HCT.

Ευνοϊκοί παράγοντες για την αποτελεσματικότητα της HCT αποτελούν: α) η χημειοευαίσθητη νόσος, β) λεμφαδενοπάθεια <5cm και γ) HLA απλότυποι HLA-A1+/A2-B44.<sup>75,76</sup> Σε μοντέλο Markov όπου συγκρίθηκαν η RIC HCT και η ανοσοχημειοθεραπεία, έδειξε ότι η ολική και η σχετιζόμενη με ποιότητα ζωής επιβίωση στους 6 μήνες και 10 μήνες ήταν ευνοϊκότερη στην HCT<sup>82</sup>.

Νεότερες κυτταρικές θεραπείες με CAR-τροποποιημένα T-κύτταρα (CAR-T cell chimeric antigen receptor) και αυτόλογα εμβόλια ειδικά του όγκου χορηγούνται μετά HCT. Τα CAR- T κύτταρα ειδικά για CD19 με CD137 και CD3-zeta χορηγήθηκαν σε ασθενή με ΧΛΛ και 17p deletion μετά από pentostatin-κυκλοφωσφαμίδη και ο ασθενής παρέμεινε σε ύφεση επί 10 μήνες<sup>83</sup>. Στο Dana Farber δόθηκαν σε κλινική μελέτη φάσης I σε 22 ασθενείς εμβόλια από ακτινοβολημένα κύτταρα όγκου και ακτινοβολημένα K562 κύτταρα που εκκρίνουν GM-CSF. Αυτό το εμβόλιο δόθηκε μετά από Fludarabine-Busulfan RIC προπαρασκευαστικό σχήμα και μόσχευμα περιφερικών κυττάρων. Η 2ετής PFS ήταν 82% μετά την απόδειξη εμφανών ανοσοαντιδράσεων.<sup>84</sup> Τα αποτελέσματα αξιολογούνται ως ενθαρρυντικά και ανοίγουν νέους θεραπευτικούς ορίζοντες ακόμη και σε μεγαλύτερους ασθενείς, έως την ηλικία των 65 ετών.

Γενικά, η αντιλεμφωματική δράση του μοσχεύματος (graft versus lymphoma effect) είναι αποδεδειγμένη στα οξεία και στα λεμφώματα από κύτταρα μανδύα. Ο κατάλ-

ηλος χρόνος διενέργειας της μεταμόσχευσης στα οξεία λεμφώματα δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένος. Σύμφωνα με τις πρόσφατες οδηγίες διενεργείται μετά από υποτροπή της αυτόλογης μεταμόσχευσης εκτός ίσως από νεότερης ηλικίας ασθενείς με χαμηλή NRM. Σε αυτούς η αλλογενής μεταμόσχευση θεωρείται θεραπεία εκλογής, χωρίς όμως να υπάρχουν προοπτικές μελέτες. Δεδομένης της αντιλεμφωματικής δράσης του μοσχεύματος στα οξεία λεμφώματα το χρησιμοποιούμενο σχήμα προετοιμασίας είναι μειωμένης έντασης, εκτός από τις περιπτώσεις ιστολογικής μεταμόρφωσης. Η αυτόλογη μεταμόσχευση έχει ίδια OS με την αλλογενή, παρά τη χαμηλή PFS, λόγω της χαμηλής TRM (3% vs. 15%)<sup>85-87</sup>.

Ωστόσο, παρά τη μη ισχυρή αντιλεμφωματική δράση του μοσχεύματος στα λεμφώματα από B-μεγάλα κύτταρα, υπάρχουν αναφορές κλινικής απάντησης και σε ασθενείς με DLBCL που υποτροπιάζουν μετά RIC HCT, έπειτα από διακοπή της ανοσοκαταστολής ή χορήγησης DLI<sup>88</sup>. Με βάση το γεγονός ότι ένα μικρό ποσοστό επιτυγχάνουν μακρόχρονη επιβίωση χωρίς νόσο μετά RIC μεταμόσχευση, υπονοείται η αντιλεμφωματική δράση που μπορεί να ενισχυθεί είτε με proteasome inhibitor (bortezomib) ή με χορήγηση ενεργοποιημένων T ή NK κυττάρων. Σε μελέτη του CIBMTR, 396 ασθενείς με DLBCL έλαβαν μυελοαφανιστικό σχήμα (165), ελαττωμένης ισχύος RIC (143) ή μη μυελοαφανιστικό (88) για αλλογενή HCT (67% μη συγγενείς δότες). Η 5ετής PFS ήταν όμοια (18, 15 και 25%) αντίστοιχα στα 3 προπαρασκευαστικά σχήματα λόγω αυξημένης TRM στα μυελοαφανιστικά και αυξημένης υποτροπής στα υπόλοιπα<sup>89</sup>. Ανάλογη και η εμπειρία της σύγκρισης από το EBMT (3ετής PFS 42%) χωρίς διαφορές μεταξύ των σχημάτων. Στη μελέτη GITMO<sup>90</sup>, η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η PFS επηρεάστηκε από τη χημειοευαίσθησία της νόσου κατά τη μεταμόσχευση και τη χρήση δότη ιστοσυμβατού αδελφού. Η αλλογενής μεταμόσχευση σε ασθενείς με DLBCL διενεργείται αργά στην πορεία της νόσου, σε χημειοευαίσθητη υποτροπή μετά αυτόλογη HCT. Προαπαιτούμενα στοιχεία: α) ηλικία <70 ετών, β) κατάσταση ικανότητας κατά Karnofsky >70, γ) Δείκτης συννοσηρότητας (HCT-CI) <3 και δ) χαμηλό φορτίο νόσου. Πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν ότι όλοι οι νεότεροι παράγοντες (mTOR inhibitors, ibrutinib, λεναλιδομίδη) προσφέρουν απάντηση 20-40% και ότι η νόσος παρουσιάζει μοριακή ετερογένεια, ώστε η προσωποποιημένη θεραπευτική αντιμετώπιση θα αποτελέσει αντικείμενο ερευνών<sup>91</sup>.

Μικρή αλλά αυξανόμενη εμπειρία υπάρχει ως προς την αλλογενή HCT στο λέμφωμα από κύτταρα μανδύα παρά την αναγνωρισμένη αντιλεμφωματική δράση του μοσχεύματος. Στη μελέτη του EBMT αναλύθηκε η έκβαση HCT μετά RIC προπαρασκευαστικό και προηγηθείσα αυτόλογη μεταμόσχευση (50%). Η 3ετής PFS ήταν 32% και η 3ετής TRM 34%. Η ανθεκτική νόσος και ο μη

συγγενής δότης ήταν παράγοντες δυσμενείς μετά HCT. Η HCT φαίνεται να αποτελεί κλινική επιλογή σε υποτροπή μετά αυτόλογη ή ακόμη σε επιλεγμένους υψηλού κινδύνου ασθενείς που δεν έχουν παράγοντες που προάγουν τη θνητότητα της μεταμόσχευσης<sup>92,93</sup>.

Για τα περιφερικά T-λεμφώματα που γενικά έχουν πτωχή έκβαση με τη συμβατική θεραπεία, αρκετές μελέτες διερευνούν το ρόλο της αλλογενούς με σκοπό τη σταθεροποίηση της απάντησης χωρίς τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>94</sup>.

Μετά τα δυσμενή αποτελέσματα των μυελοαφανιστικών σχημάτων στη HCT σε ασθενείς με λέμφωμα Hodgkin, η χρήση των RIC σχημάτων έδωσαν νέα ώθηση στη HCT. Η μεγαλύτερη μελέτη αφορά 285 πολυθε-

ραυμένους ασθενείς με 60% χημειοευαίσθητη νόσο. Η διετής PFS ήταν 29% και ακόμη μικρότερη για τη χημειοανθεκτική νόσο, με 3ετή TRM 22%. Η ανάπτυξη οξείας ή χρόνιας GVHD μέχρι 9 μήνες μετά HCT σχετίστηκε με μικρότερη υποτροπή. Στη μεγαλύτερη προοπτική κλινική μελέτη φάσης 2 σε 78 ασθενείς η PFS ήταν 48% και 24% στα 1 και 4 έτη αντίστοιχα, ενώ η TRM 15%. Η υποτροπή παραμένει σημαντικό πρόβλημα, οπότε η επιλογή των ασθενών με Hodgkin θα πρέπει να βασίζεται στη φάση νόσου δηλαδή σε πλήρη ύφεση ή πολύ καλή μερική ύφεση με μικρό φορτίο νόσου. Ο ρόλος του PET-CT Scan είναι σημαντικός στον έλεγχο του νοσήματος τόσο πριν όσο και μετά τη μεταμόσχευση<sup>95,96</sup>.

## Indications and results of allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and lymphoproliferative neoplasms

by Panagiotis Kaloyannidis, Ioanna Sakellari

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

**ABSTRACT:** The current induction therapy protocols for adult acute lymphoblastic leukemia have resulted in high remission rates but the optimal post remission therapy remains unclear. Allogeneic stem cell transplantation represents the most reliable antileukemic treatment. However, this option has been based on risk adapted approach and is recommended as treatment of choice for patients in 1st complete remission with high risk features and for any patient in more advanced disease phase as well. Recently, prospective trials have shown that early allogeneic stem cell transplantation may be the best treatment option, even for patients with standard risk characteristics. As only a minority of patients have a sibling donor, volunteer matched unrelated, haploidentical donors or umbilical cord blood could be alternate choices of allograft sources. Over the last years, the clinical research for acute lymphoblastic leukemia treatment and other hematological malignancies as well, has been focused on cellular therapies that represent a very attractive innovative approach by offering extremely low toxicity with promising effectiveness. The allogeneic haematopoietic cell transplantation in lymphoproliferative diseases is feasible due to the current use of non myeloablative – reduced intensity conditioning regimens for elderly or unfit patients. HCT is potentially curative in selected patients with a low tumor burden, a possibility that is further enhanced by the use of newer biological agents and innovative cellular therapies post HCT.

## Βιβλιογραφία

1. Larson S, Stock W. Progress in the treatment of adults with acute lymphoblastic leukemia. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:400-407
2. Rowe JM, Buck G, Burnett AK et al. Induction therapy for adults with acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of over 1500 patients from the International ALL Trial (MRC UKALL/ECOG E2993). *Blood* 2005; 106:3760-3767.
3. Larson RA. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with ALL. *Bone Marrow Transplant* 2008;42: S18-S24
4. Secker-Walker LM, Craig JM, Hawkins JM et al. Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia in adults: age distribution, BCR breakpoint and prognostic significance. *Leukemia*. 1991; 5:196-199.
5. Faderl S, Kantarjian HM, Thomas DA et al. Outcome of Philadelphia chromosome-positive adult acute lymphoblastic leukemia. *Leuk Lymphoma* 2000; 36: 263-273.
6. Fielding AK, Goldstone AH. Allogeneic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2008;41: 447-453
7. Yanada M, Naoe T, Iida H et al. Myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia in adults: significant roles of total body irradiation and chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:



- 867-872
8. Dombret H, Galbert J, Boiron JM et al. Outcome of treatment in adults with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia—results of the prospective multicenter LALA-94 trial. *Blood* 2002; 100: 2357-2366.
  9. Goldstone AH, Prentice HG, Durrant J et al. Allogeneic transplant (related or unrelated donor) is the preferred treatment for acute adult positive (Ph+) acute lymphoblastic leukemia (ALL). Results from International ALL Trial (MRC UKALL/ECOG E2993. *Blood* 2001; 98: 856a (abstract)
  10. Hulegårdh E, Hägglund H, Ahlberg L et al. Outcome after HSCT in Philadelphia chromosome positive acute lymphoblastic leukemia in Sweden: a population-based study. *Med Oncol*. 2014 Aug;31(8):66.. Epub 2014 Jun 26.
  11. Fielding AK, Rowe JM, Buck G et al. UKALLXII/ECOG2993: addition of imatinib to a standard treatment regimen enhances long-term outcomes in Philadelphia positive acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2014 Feb 6;123(6):843-50
  12. Yanada M, Takeuchi J, Sugiura I et al. High complete remission rate and promising outcome by combination of Imatinib and chemotherapy for newly diagnosed *BCR-ABL*-positive acute lymphoblastic leukemia: A phase II study by the Japan Adult Leukemia Study Group. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 460-466
  13. Wassmann B, Pfeifer H, Stadler M et al. Early molecular response to posttransplantation imatinib determines outcome in MRD+ Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL). *Blood* 2005; 106: 458-463
  14. Carpenter PA, Snyder DS, Flower ME et al. Prophylactic administration of imatinib after hematopoietic cell transplantation for high-risk Philadelphia chromosome-positive leukemia. *Blood* 2007; 109: 2791-2793
  15. Shimoni A, Kröger N, Zander AR et al. Imatinib mesylate (STI571) in preparation for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and donor lymphocyte infusions in patients with Philadelphia-positive acute leukemias. *Leukemia* 2003; 17: 290-297.
  16. Gupta V, Yi QL, Brandwein J et al. The role of allogeneic bone marrow transplantation in adult patients below the age of 55 years with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: a donor vs no donor comparison. *Bone Marrow Transplant* 2004; 33:397-404.
  17. Chim CS, Lie AKW, Liang WY, Kwong YL. Long-term results of Allogeneic bone marrow transplantation for 108 adult patients with acute lymphoblastic leukemia: favorable outcome with BMT at first remission and HLA-matched unrelated donor. *Bone Marrow Transplant* 2007;40: 339-347
  18. Takeuchi J, Kyo T, Naito K et al. Induction therapy by frequent administration of doxorubicin with four other drugs, followed by intensive consolidation and maintenance therapy for adult acute lymphoblastic leukemia: the JALSG-ALL93 study. *Leukemia* 2002; 1259-1266
  19. Labar B, Suci S, Zittoun R, et al. Allogeneic stem cell transplantation in acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma for patients <or=50 years old in first complete remission: results of the EORTC ALL-3 trial. *Haematologica* 2004; 89:809-817
  20. Ribera JM, Oriol A, Bethencourt C et al. Comparison of intensive chemotherapy, allogeneic or autologous stem cell transplantation as post-remission treatment for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. Results of the PETHEMA ALL-93 trial. *Haematologica* 2005; 90:1346-1356
  21. Thomas X, Boiron JM, Huguet F, et al. Outcome of treatment in adults with acute lymphoblastic leukemia: analysis of the LALA-94 trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4075-4086
  22. Hunault M, Harousseau JL, Delain M, et al. Better outcome of adult acute lymphoblastic leukemia after early genotypical allogeneic bone marrow transplantation (BMT) than after late high-dose therapy and autologous BMT: a GOELAMS trial. *Blood* 2004; 104:3028-3037
  23. Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a metaanalysis. *Cancer* 2006; 106: 2657-2663
  24. Thiebaut A, Vernant JP, Degos L, et al. Adult acute lymphocytic leukemia study testing chemotherapy and autologous and allogeneic transplantation. A follow-up report of the French protocol LALA 87. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2000;14:1353-1366
  25. Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM, et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008; 111: 1827-1833
  26. Cornelissen JJ, van der Holt B, Verhoef GE et al. Myeloablative allogeneic versus autologous stem cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first remission: a prospective sibling donor versus no-donor comparison. *Blood*. 2009 Feb 5;113(6):1375-82.
  27. Faderl S, Kantarjian HM, Talpaz M, Estrov Z. Clinical significance of cytogenetic abnormalities in adult acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 1998;91: 3995-4019.
  28. Moorman AV, Harrison CJ, Buck GA, Richards SM, Secker-Walker LM, Martineau M et al. Karyotype is an independent prognostic factor in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL): analysis of cytogenetic data from patients treated on the Medical Research Council (MRC) UKALLXII/Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2993 trial. *Blood* 2007;15:3189-3197
  29. Vey N, Thomas X, Picard C et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia* 2006 ; 20 : 2155-2161
  30. Marks DI, Moorman AV, Chilton L et al. The clinical characteristics, therapy and outcome of 85 adults with acute lymphoblastic leukemia and t(4;11)(q21;q23)/MLL-AFF1 prospectively treated in the UKALLXII/ECOG2993 trial. *Haematologica*. 2013 Jun;98(6):945-52.

31. Mortuza FY, Papaioannou M, Moreira IM et al. Minimal residual disease tests provide an independent predictor of clinical outcome in adult acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2002; 20:1094–1104.
32. Bruggemann M, Raff T, Flohr T et al. Clinical significance of minimal residual disease quantification in adult patients with standard-risk acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2006; 107: 1116–1123.
33. Ribera JM, Oriol A, Morgades M et al. Treatment of high-risk Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia in adolescents and adults according to early cytologic response and minimal residual disease after consolidation assessed by flow cytometry: final results of the PETHEMA ALL-AR-03 trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 20;32(15):1595-604
34. Tedeschi A, Montillo M, Strocchi E et al. High-dose idarubicin in combination with Ara-C in patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a pharmacokinetic and clinical study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2007; 59:771-779.
35. Larson RA Three new drugs for acute lymphoblastic leukemia: nelarabine, clofarabine, and forodesine. *Semin Oncol* 2007; 34: S13-S20
36. Center of International Blood and Marrow Transplant Research 2006. Newsletter 2006; 12:8 ([www.cibmtr.org](http://www.cibmtr.org)).
37. Tavernier E, Boiron JM, Huguet F et al. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial. *Leukemia* 2007; 21: 1907-1914
38. Fielding AK, Richards SM, Chopra R et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007; 109: 944-950
39. Forman SJ. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia in adults. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds). *Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation*, 3rd edn. Blackwell Publishing Inc. Malden, MA, 2004, pp 1055–1066.
40. Davies SM, Ramsay NKC, Klein JP et al. Comparison of preparative regimens in transplants for children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2000; 18: 340–347.
41. Marks DI, Forman SJ, Blume KG et al. A comparison of cyclophosphamide and total body irradiation with etoposide and total body irradiation as conditioning regimens for patients undergoing sibling allografting for acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2006; 12: 438–453.
42. Sato N, Furukawa T, Kuroha T et al. High-dose cytosine arabinoside and etoposide with total body irradiation as a preparatory regimen for allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2004;34: 299-303
43. Russell JA, Savoie ML, Balogh A et al. Allogeneic transplantation for adult acute leukemia in first and second remission with a novel regimen incorporating daily intravenous busulfan, fludarabine, 400CGY total-body irradiation, and thymoglobulin. *Biol Blood Marrow Transplant* 2007; 13: 814–821.
44. Kebriaei P, Saliba RM, Ma C et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation after rituximab-containing myeloablative preparative regimen for acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2006;38: 203-209
45. Mohty M, Labopin M, Volin L et al. Reduced-intensity versus conventional myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study from the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Blood*. 2010 Nov 25;116(22):4439-43.
46. Eom KS, Shin SH, Yoon JH et al. Comparable long-term outcomes after reduced-intensity conditioning versus myeloablative conditioning allogeneic stem cell transplantation for adult high-risk acute lymphoblastic leukemia in complete remission. *Am J Hematol*. 2013 Aug;88(8):634-41
47. Cornelissen JJ, Carston M, Kollman C et al. Unrelated marrow transplantation for adult patients with poor-risk acute lymphoblastic leukemia: strong graft-versus-leukemia effect and risk factors determining outcome. *Blood* 2001; 97: 1572–1577.
48. Bachanova V, Weisdorf D. Unrelated donor allogeneic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a review. *Bone Marrow Transplant* 2008;41: 455-464
49. Bishop MR, Logan BR, Gandham S et al. Long-term outcomes of adults with acute lymphoblastic leukemia after autologous or unrelated donor bone marrow transplantation: a comparative analysis by the National Marrow Donor Program and Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Bone Marrow Transplant* 2008;41: 635-642
50. Hallböök H, Hägglund H, Stockelberg D et al. Autologous and allogeneic stem cell transplantation in adult ALL: the Swedish Adult ALL Group experience. *Bone Marrow Transplant* 2005;35: 1141-1148
51. Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2816–2825.
52. Goldstone AH, Lazarus HM, Richards SM et al. The outcome of 551 1st CR transplants in adult ALL from the MRC UKALL XII/ECOG E2993 study [abstract]. *Blood* 2004; 104: 178a.
53. Wang L, Wang Y, Tang W et al. The superiority of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donor over chemotherapy for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first remission. *Int J Hematol*. 2013 Nov;98(5):569-77
54. Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M et al. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5695-5702.
55. Rocha V, Aversa F, Labopin M et al. Outcomes of unrelated cord blood and haploidentical stem cell transplantation in adults with acute leukaemia [Abstract]. *Blood* 2005; 106.

56. Tomblyn MB, DeFor TE, Tomblyn MR et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) for acute lymphoblastic leukemia (ALL): 25-year experience at the University of Minnesota. ASCO 2007; [Abstract].
57. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, Blazar BR, McGlave PB, Miller JS et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. *Blood* 2005; 105: 1343-1347.
58. Tucunduva L, Ruggeri A, Sanz G et al. Risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia: a report on behalf of Eurocord and the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2014 Jul;49(7):887-94.
59. Tucunduva L, Ruggeri A, Sanz G et al. Impact of minimal residual disease on outcomes after umbilical cord blood transplantation for adults with Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukaemia: an analysis on behalf of Eurocord, Cord Blood Committee and the Acute Leukaemia working party of the European group for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2014 Jun 25.
60. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A et al. Full Haplotype-Mismatched Hematopoietic Stem-Cell Transplantation: A Phase II Study in Patients With Acute Leukemia at High Risk of Relapse. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3447-3454
61. Aversa F. Haploidentical haematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia in adults: experience in Europe and the United States. *Bone Marrow Transplant* 2008;41: 473-481
62. Ciceri F, Labopin M, Aversa F et al. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation. Acute Leukemia Working Party (ALWP) of European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Group. *Blood*. 2008 Nov 1;112(9):3574-81
63. Wang Y, Liu DH, Xu LP et al. Haploidentical/mismatched hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for T cell acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012 May;18(5):716-21.
64. Yan CH, Jiang Q, Wang J et al. Superior Survival of Unmanipulated Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared with Chemotherapy Alone Used as Post-Remission Therapy in Adults with Standard-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia in First Complete Remission. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Apr 18
65. Ciceri F, Bonini C, Stanghellini MT et al. Infusion of suicide-gene-engineered donor lymphocytes after family haploidentical haemopoietic stem-cell transplantation for leukaemia (the TK007 trial): a non-randomised phase I-II study. *Lancet Oncol*. 2009 May;10(5):489-500
66. Di Stasi A, Tey SK, Dotti G et al. Inducible apoptosis as a safety switch for adoptive cell therapy. *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1673-83.
67. Wang Y, Chang YJ, Xu LP Who is the best donor for a related HLA- haplotype-mismatched transplant? *Blood*. 2014 Jun 10.
68. van Rood JJ, Loberiza FR, Zhang MJ et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 2002;99:1572-1577
69. Weber G, Caruana I, Rouse RH et al. Generation of Tumor Antigen-Specific T Cell Lines from Pediatric Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia--Implications for Immunotherapy. *Clin Cancer Res*. 2013 Aug 20.
70. Weber G, Gerdemann U, Caruana I et al. Generation of multi-leukemia antigen-specific T cells to enhance the graft-versus-leukemia effect after allogeneic stem cell transplant. *Leukemia*. 2013;27(7):1538-47
71. Davila ML, Riviere I, Wang X, Bartido S, Park J, Curran K et al. Efficacy and toxicity management of 19-28z CAR T cell therapy in B cell acute lymphoblastic leukemia. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 19;6(224):224ra25
72. Kochenderfer JN, Dudley ME, Carpenter RO, Kassim SH, Rose JJ, Telford WG et al. Donor-derived CD19-targeted T cells cause regression of malignancy persisting after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2013; 122(25):4129-39.
73. Gribben JG. Stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15(1 Suppl):53-58.
74. Kharfan-Dabaja MA, Anasetti C, Fernandez HF, et al. Phase II study of CD4-guided pentostatin lymphodepletion and pharmacokinetically targeted busulfan as conditioning for hematopoietic cell allografting. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013;19:1087-1093
75. Sorror ML, Storer BE, Sandmaier BM, et al. Five-year follow-up of patients with advanced chronic lymphocytic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *J Clin Oncol*. 2008;26:4912-4920.
76. Khouri IF, Bassett R, Poindexter N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia: long-term follow-up, prognostic factors, and effect of human leukocyte histocompatibility antigen subtype on outcome. *Cancer*. 2011;117:4679-4688.
77. Dreger P, Corradini P, Kimby E, et al. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: the EBMT transplant consensus. *Leukemia*. 2007;21:12-17.
78. Tomblyn MR .A review of cellular therapies for chronic lymphocytic leukemia *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014 Feb;20(2 Suppl):S18-S21
79. Schetelig J, van Biezen A, Brand R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia with 17pdeletion: a retrospective European Group for Blood and Marrow Transplantation analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26:5094-5100.
80. Cwynarski K, van Biezen A, de Wreede L, et al. Autologous and allogeneic stem-cell transplantation for transformed chronic lymphocytic leukemia (Richter's syndrome): a retrospective analysis from the Chronic Lymphocytic Leukemia Subcommittee of the Chronic Leukemia Working Party and Lymphoma Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *J Clin Oncol*. 2012;30:2211-

- 2217.
81. Khouri IF, Saliba RM, Admirand J, et al. Graft-versus-leukaemia effect after non-myeloablative haematopoietic transplantation can overcome the unfavourable expression of ZAP-70 in refractory chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2007;137:355-363.
  82. Kharfan-Dabaja MA, Pidala J, Kumar A, et al. Comparing efficacy of reduced-toxicity allogeneic hematopoietic cell transplantation with conventional chemo-(immuno) therapy in patients with relapsed or refractory CLL: a Markov decision analysis. *Bone Marrow Transplant.* 2012;47:1164-1170.
  83. Porter DL, Levine BL, Kalos M, et al. Chimeric antigen receptoremodified T cells in chronic lymphoid leukemia. *N Eng J Med.* 2011;365:725-733.
  84. Burkhardt UE, Hainz U, Stevenson K, et al. Autologous CLL cell vaccination early after transplant induces leukemia-specific T cells. *J Clin Invest.* 2013;123:3756-3765.
  85. Khouri IF, McLaughlin P, Saliba RM, et al. Eight-year experience with allogeneic stem cell transplantation for relapsed follicular lymphoma after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab. *Blood.* 2008;111:5530-5536.
  86. Thomson KJ, Morris EC, Milligan D, et al. T-cell-depleted reduced-intensity transplantation followed by donor leukocyte infusions to promote graft-versus-lymphoma activity results in excellent long-term survival in patients with multiply relapsed follicular lymphoma. *J Clin Oncol.* 2010;28:3695-3700.
  87. Delgado J, Canals C, Attal M, et al. The role of in vivo T-cell depletion on reduced-intensity conditioning allogeneic stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with follicular lymphoma. *Leukemia.* 2011;25:551-555.
  88. Thomson KJ, Morris EC, Bloor A, Cook G, Milligan D, Parker A et al. Favorable long-term survival after reduced-intensity allogeneic transplantation for multiple-relapse aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:426-432.
  89. Bacher U, Klyuchnikov E, Le-Rademacher J, et al. Conditioning regimens for allotransplants for diffuse large B-cell lymphoma: myeloablative or reduced intensity? *Blood* 2012; 120: 4256-4262.
  90. Rigacci L, Puccini B, Doderio A, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with diffuse large B cell lymphoma relapsed after autologous stem cell transplantation: a GITMO study. *Ann Hematol* 2012; 91: 931-939
  91. E Klyuchnikov, U Bacher, T Kroll et al Allogeneic hematopoietic cell transplantation for diffuselarge B cell lymphoma: who, when and how? *Bone Marrow Transplantation* (2014) 49, 1-7
  92. Timothy S. Fenske, Mei-Jie Zhang, Jeanette Carreras, Autologous or Reduced-Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation for Chemotherapy-Sensitive Mantle-Cell Lymphoma: Analysis of Transplantation Timing and Modality *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):273-81
  93. Robinson SP, Luan JJ, Canals C, et al. Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation for mantle cell lymphoma: the EBMT experience. *Ann Oncol.* 2011;22(Suppl. 4):iv 94-95
  94. d'Amore F, Jantunen E, Relander T. Hemopoietic stem cell transplantation in T-cell malignancies: who, when, and how? *Curr Hematol Malign Rep.* 2009;4:236-244.
  95. Robinson SP, Sureda A, Canals C, et al. Reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for Hodgkin's lymphoma: identification of prognostic factors predicting outcome. *Haematologica.* 2009;94:230-238
  96. Esa Jantunen, Anna Sureda. The Evolving Role of Stem Cell Transplants in Lymphomas *J Clin Oncol.* 2014 Feb 1;32(4):273-81