

Θεραπεία Εφόδου και Σταθεροποίησης στην Οξεία Μυελογενή Λευχαιμία

Αναστασία Σκανδάλη¹, Παναγιώτης Τσιριγώτης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Παρά τη δραματική πρόοδο στην κατανόηση της γενετικής ετερογένειας και της μοριακής παθογένεσης της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ), στην ταυτοποίηση των προγνωστικών παραγόντων και στις ταχέως αυξανόμενες δυνατότητες θεραπευτικών επιλογών, η συνολική έκβαση των ασθενών παραμένει μη ικανοποιητική, ιδιαίτερα για τους ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 60-65 ετών. Παρά του ότι η βελτίωση της έκβασης κατά τις 4 τελευταίες δεκαετίες είναι περισσότερο προφανής στους νεότερους ηλικιακά ασθενείς, τρεχόντως μόνο το 35% περίπου των ασθενών αυτών, που έχουν ενταχθεί σε κλινικές μελέτες, ιώνται από τη νόσο τους. Η πλειονότητα των ασθενών καταλήγει από τη νόσο, είτε λόγω ανθεκτικότητας στη θεραπεία ή λόγω υποτροπής. Στη διάρκεια αρκετών δεκαετιών, η προσέγγισή μας στο πρώτο στάδιο της θεραπείας (θεραπεία εφόδου) έχει βασικά παραμείνει η ίδια, αλλά η προσέγγιση στο δεύτερο στάδιο (θεραπεία μετά την ύφεση) έχει εξελιχθεί σημαντικά. Η προοπτική για μόνιμο έλεγχο της νόσου, με τη χορήγηση εντατικοποιημένης χημειοθεραπείας ή μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων, βασίζεται στην ταυτοποίηση των βιολογικών δεικτών κατά τη διάγνωση της νόσου πριν την έναρξη θεραπείας και στον προγραμματισμό της ελάχιστης υπολειπόμενης θεραπείας μετά τη θεραπεία εφόδου. Οι γνώσεις που έχουν συσσωρευτεί αθροιστικά σαν αποτέλεσμα ερευνητικών προσπαθειών μας δίνουν τη δυνατότητα εξατομίκευσης της θεραπείας και αποφυγής του δόγματος «μία θεραπεία ταιριάζει σε όλους». Οι νεότερες θεραπευτικές στρατηγικές μας δημιουργούν βάσιμες θετικές ελπίδες για το μέλλον της θεραπείας της ΟΜΛ.

Haema 2017; 8(2): 168-178 Copyright EAE

Εισαγωγή

Η θεραπεία της ΟΜΛ περιλαμβάνει δύο στάδια: το πρώτο αφορά στη χορήγηση θεραπείας με στόχο την επίτευξη ύφεσης και το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει τη θεραπεία σταθεροποίησης ή εδραίωσης της ύφεσης και αποτροπής της επανεμφάνισης της νόσου. Για αρκετές δεκαετίες η χορηγούμενη θεραπεία ως προς το πρώτο στάδιο παραμένει βασικά η ίδια (συνδυασμός ανθρακυκλίνης και αρασιτίνης), αλλά οι προσεγγίσεις μας ως προς το δεύτερο στάδιο έχουν εξελιχθεί σημαντικά. Η θεμελιώδης κλι-

νική προσέγγιση ως προς το δεύτερο στάδιο αφορά στην προοπτική του πως θα επιτευχθεί καλύτερα ο σταθερός έλεγχος της νόσου, δηλ. με τη χορήγηση χημειοθεραπείας μετά την ύφεση (συνήθως υψηλές δόσεις αρασιτίνης και/ή μεγαθεραπείας και αυτόλογης χορήγησης αιμοποιητικών κυττάρων) ή με την εφαρμογή αλλογενούς μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων (αλλο-ΜΑΚ). Η εμπειρία που έχει συσσωρευτεί σταδιακά μέσα από την επιστημονική έρευνα μας επιτρέπει να σχεδιάζουμε τη μετά την ύφεση θεραπεία για κάθε ασθενή, αποφεύγοντας τη λογική του «μία θεραπεία ταιριάζει σε όλους». Πιθανόν ο πλέον καθοριστικός παράγοντας στην απόφαση της κατάλληλης θεραπείας μετά την ύφεση είναι η ταυτοποίηση των βιολογικών δεικτών (κυτταρογενετικών και μοριακών) κατά τη διάγνωση της νόσου και ο προσδιορισμός της ελάχιστης υπολειπόμενης νόσου (MRD) μετά το πρώτο στάδιο θεραπείας της ΟΜΛ.¹⁻³ Αν και η παρουσία MRD μετά το τέλος της θεραπείας εφόδου είναι αιτία ανησυχίας για τον θάνατο του ασθενούς, προς το παρόν τουλάχιστον δεν αποτελεί ένδειξη αλλαγής της μετά

¹Αιματολόγος, Διευθύντρια Αιματολογικού Τμήματος, Θεραπευτήριο ΥΓΕΙΑ, Αθήνα

²Επίκουρος καθηγητής Αιματολογίας Ε.Κ.Π.Α, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, Π.Γ.Ν. "Αττικών", Αθήνα
Συγγραφέας υπεύθυνος για επικοινωνία: Παναγιώτης Τσιριγώτης, Επίκουρος Καθηγητής Αιματολογίας, Ε.Κ.Π.Α, Β' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αιματολογική Μονάδα, Π.Γ.Ν. "Αττικών", Ρίμνι 1, Τ.Κ. 124 62, Χαϊδάρι, Αθήνα, Τηλ.: +30 210 5832317, Fax: +30 210 5832728, E-mail: panagtsirogotis@gmail.com, marianpagoni@yahoo.com

την ύφεση στρατηγικής μας, όπως αντίστοιχα συμβαίνει στους ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Στο μέλλον μια πιο εξατομικευμένη προσέγγιση είναι πιθανό να ενσωματωθεί στην κλασική θεραπεία της ΟΜΛ.

Η αναγνώριση της προγνωστικής σημασίας των κλωνικών κυτταρογενετικών ανωμαλιών έχει βελτιώσει τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών. Παρόλα αυτά υφίσταται σημαντική απόκλιση στην κλινική ανταπόκριση και τη συνολική επιβίωση των ασθενών με ΟΜΛ, πράγμα που αναδεικνύει τη μοριακή ετερογένεια μέσα σε κάθε κυτταρογενετική ομάδα κινδύνου. Τρεχόντως έχουμε τη δυνατότητα να προσδιορίζουμε υποομάδες μέσα στις κυτταρογενετικές ομάδες κινδύνου με στόχο να σχεδιάσουμε καλύτερα τις θεραπευτικές επιλογές μας. Ο έλεγχος για ανάδειξη μεταλλάξεων στα γονίδια *c-KIT*, *FLT3*, *NPM1* και *CEBPA* σε ασθενείς με ευνοϊκό ή φυσιολογικό καρυότυπο έχει αναδειχθεί ως πολύ ισχυρός προγνωστικός (θετικός ή αρνητικός) παράγοντας. Σήμερα επίσης γνωρίζουμε ότι οι συνδυασμοί ορισμένων μεταλλάξεων προσθέτουν ακόμη περισσότερη προγνωστική πληροφορία.^{4,5}

Θεραπεία Εφόδου

Για περισσότερες από 3 δεκαετίες ο συνδυασμός της αρασιτίνης με μία ανθρακυκλίνη αποτελεί την κλασική θεραπεία εφόδου των ασθενών με ΟΜΛ. Το θεραπευτικό σχήμα συνίσταται στη χορήγηση ανθρακυκλίνης για 3 ημέρες (συνήθως είτε daunorubicin 60-90 mg/m² ημερησίως ή idarubicin 12 mg/m² ημερησίως ή mitoxantrone 12 mg/m² ημερησίως) και αρασιτίνης σε συνεχή 24-ωρη έγχυση σε δόση 100-200 mg/m² ημερησίως). Με την παραπάνω συνδυασμένη θεραπεία είναι πιθανή η επίτευξη πλήρους ύφεσης σε ποσοστό 60% έως 80% σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς (<60 ετών) με έναν ή δύο κύκλους θεραπείας.

Η δόση των 200 mg/m² αρασιτίνης ή η προσθήκη και άλλων φαρμάκων κατά την έφοδο, όπως 6-θειογουανίνης, ετοποσιδίνης ή υψηλών δόσεων αρασιτίνης στη θεραπεία εφόδου δεν φαίνεται να βελτιώνει τα ποσοστά πλήρους ύφεσης ή να μειώνει τον κίνδυνο της υποτροπής.⁶ Οι ερευνητικές προσπάθειες με στόχο τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας της συμβατικής χημειοθεραπείας περιγράφονται συνοπτικά στις επόμενες παραγράφους.

Εντατικοποίηση της δόσης της ανθρακυκλίνης

Η εντατικοποίηση της δόσης της daunorubicin είτε με την αύξηση της δόσης ή του αριθμού των ημερών χορήγησης έχει προταθεί πρόσφατα σαν ένα καινούργιο standard of care.^{7,8} Σε ενήλικες ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών η χορήγηση 90 mg/m² x 3 ημέρες βελτί-

ωσε τα ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης από το 57% στο 71% σε σύγκριση με τη δόση των 45 mg/m² (Κλινική Μελέτη ECOG- E1900). Επίσης πλήρης ύφεση με τον 1^ο κύκλο θεραπείας επετεύχθη στο 59% των ασθενών που έλαβαν τη δόση των 90 mg και στο 41% των ασθενών που έλαβαν 45 mg. Αυτό μεταφράστηκε και σε πλεονέκτημα επιβίωσης (διάμεση επιβίωση 23.7 μήνες έναντι 15.7 μηνών) με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης τους 25 μήνες. Σε ανάλυση υποομάδων διαπιστώθηκε ότι το πλεονέκτημα επιβίωσης ήταν περισσότερο εμφανές σε ασθενείς με ηλικία μικρότερη από 50 έτη, καθώς και στην υποομάδα των ασθενών με καρυότυπο ευνοϊκής και ενδιάμεσης πρόγνωσης.⁷

Η εντατικοποίηση της daunorubicin (90 mg/m² v.s 45 mg/m²) μελετήθηκε και σε ασθενείς ηλικίας άνω των 60 ετών. Η αύξηση της δόσολογίας είχε σαν αποτέλεσμα μεγαλύτερα ποσοστά πλήρους ύφεσης (64% έναντι 54%) αλλά όχι σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης.⁸ Στην ανάλυση υποομάδων διαπιστώθηκε βελτίωση της ολικής επιβίωσης στην ομάδα των ασθενών ηλικίας 60-65 ετών, καθώς και στους ασθενείς με Core Binding Factor (CBF) λευχαιμία. Σημειώνεται ότι σε καμία από τις μελέτες αυτές δεν αναφέρθηκε αυξημένη συχνότητα καρδιοτοξικότητας.

Μειονέκτημα των ανωτέρω μελετών είναι ότι χρησιμοποιούν στην ομάδα ελέγχου τη δόση daunorubicin 45 mg/m², ενώ είναι γνωστό σήμερα ότι σε πολλά κέντρα η δόση που χρησιμοποιείται είναι τα 60 mg/m². Σε αναδρομική μη τυχαιοποιημένη μελέτη η εφαρμογή της δόσης 90 mg/m² αντί των 60 mg/m² δεν φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση.⁹ Με στόχο τη διευκρίνιση σχετικά με την ιδανική δόση ανθρακυκλίνης διεξήχθη προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη από το Εθνικό Ινστιτούτο Έρευνας του Καρκίνου του Ηνωμένου Βασιλείου, η οποία σύγκρινε τη δόση των 90 mg/m² έναντι της δόσης των 60 mg/m² (NCRI /MRC AML17 trial).¹⁰ Στη μελέτη δεν ανεδείχθη κάποιο σημαντικό όφελος συνολικά ή σε κάποια από τις εξετασθείσες υποομάδες για τη δόση των 90 mg/m², αν και ο χρόνος της διάμεσης παρακολούθησης ήταν μικρός (12 μήνες). Σε πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της μελέτης ECOG- E1900 μετά από μεγαλύτερο χρόνο διάμεσης παρακολούθησης (80 μήνες) οι Luskini και συν, διαπίστωσαν ότι το πλεονέκτημα επιβίωσης διατηρείται για τη δόση των 90 mg/m² και επιπλέον αναδεικνύεται ένα όψιμο όφελος: 1) σε κάθε κυτταρογενετική ομάδα κινδύνου, 2) σε ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια *FLT3*, *NPM1* και *DNMT3A*, και 3) σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών.¹¹

Συμπερασματικά από την ανάλυση των δεδομένων προκύπτει ότι η συνολική αύξηση της δόσης της daunorubicin στα 90 mg/m² οδηγεί σε καλύτερη έκβαση σε σχέση με τη δόση των 45 mg/m², ενώ αντίθετα δεν φαίνεται να προκύπτει υπεροχή έναντι της δόσης των 60 mg/m².

Με βάση τα ανωτέρω και για ασθενείς που θεραπεύονται εκτός κλινικών πρωτοκόλλων συστήνεται η χορήγηση daunorubicin 60 mg/m², ή idarubicin 12 mg/m², ή mitoxantrone 12 mg/m².

Προσθήκη της ετοποσίδης

Στην τυχαίοποιημένη μελέτη MRC-AML-15 από τη συνεργατική ομάδα μελέτης της OMA του Ηνωμένου Βασιλείου, μελετήθηκε η προσθήκη ετοποσίδης στον κλασικό συνδυασμό ανθρακυκλίνης και αρασυντίνης. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η προσθήκη ετοποσίδης δεν προσφέρει πλεονέκτημα σε καμία εκ των παραμέτρων που σχετίζονται με την έκβαση όπως τα ποσοστά ύφεσης, το διάστημα ελεύθερο νόσου και η ολική επιβίωση.¹²

Προσθήκη του μονοκλωνικού αντισώματος gemtuzumab ozogamicin (GO)

Σε πρόσφατες επίσης μελέτες αναδεικνύεται το ευεργετικό αποτέλεσμα της προσθήκης του gemtuzumab ozogamicin (GO) (Mylotarg TM) στη θεραπεία εφόδου.¹³ Το GO είναι ένα ανθρώπινο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του επιτόπου CD33. Το αντίσωμα αυτό είναι χημικά συνδεδεμένο με την καλιχεαμυκίνη, ένα πολύ ισχυρό κυτταροτοξικό αντιβιοτικό.

Η αποτελεσματικότητα της συνδυασμένης αυτής θεραπείας αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας κλινικής τυχαίοποιημένης μελέτης (S0106) από την ομάδα SWOG. Στη μελέτη αυτή 600 περίπου ασθενείς τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν GO ή placebo σαν προσθήκη στην κλασική θεραπεία εφόδου και εδραίωσης. Οι ιδιαιτερότητες αυτής της μελέτης ήταν: 1) στο σκέλος του placebo η δόση της daunorubicin ήταν μόνο 45 mg/m² ενώ στο σκέλος του GO η αντίστοιχη δόση ήταν 60 mg/m², και 2) η μεγάλη δόση του GO (6 mg/m²). Στη μελέτη αυτή η χορήγηση του GO δεν συχετίστηκε με θεραπευτικό όφελος ενώ αντίθετα παρατηρήθηκε αυξημένη ηπατοτοξικότητα και πρόωμη θνητότητα.¹⁴

Παρόμοια μελέτη διενεργήθηκε και από το Βρετανικό Ιατρικό Ερευνητικό Συμβούλιο [Medical Research Council (MRC AML15)] σε ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών.¹⁵ Η δόση του GO στην ομάδα ελέγχου ήταν 3 mg/m². Στη μελέτη δεν καταγράφηκε βελτίωση του ποσοστού επίτευξης πλήρους ύφεσης και της ολικής επιβίωσης στο σύνολο των ασθενών. Στην ανάλυση υποομάδων παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και της συνολικής επιβίωσης με την προσθήκη GO σε ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο, ενώ παρατηρήθηκε και στατιστική τάση για βελτίωση της επιβίωσης και στην ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου. Να τονιστεί ότι στη μελέτη αυτή και με τη συγκε-

κριμένη δόση του φαρμάκου (3 mg/m² κατά την 1^η ημέρα στον πρώτο από τους δύο κύκλους θεραπείας εφόδου) δεν καταγράφεται αύξηση της θνητότητας στην έφοδο ή αυξημένη ηπατοτοξικότητα. Επίσης να σημειωθεί ότι η τυχαίοποίηση με ή χωρίς την προσθήκη GO συνεχίστηκε και κατά τις θεραπείες εδραίωσης και συντήρησης.

Το Εθνικό Ινστιτούτο Έρευνας του Καρκίνου στο Ηνωμένο Βασίλειο (NCRI, προηγούμενη ονομασία MRC) διεξήγαγε μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη (NCRI AML16) σε 1115 ασθενείς ηλικίας 51-84 ετών (διάμεση ηλικία 67 έτη). Στη μελέτη εξετάστηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης GO σε δόση 3 mg/m² στην κλασική θεραπεία εφόδου. Το σημαντικό αποτέλεσμα από τη μελέτη είναι ότι με διάμεση παρακολούθηση τους 30 μήνες, το ποσοστό υποτροπής ήταν σημαντικά χαμηλότερο με το GO (68% έναντι 76%, p=.007) και η 3-ετής συνολική επιβίωση σημαντικά καλύτερη (25% έναντι 20%, p=.05).¹⁶

Από τις παραπάνω μελέτες καθώς και από άλλες παρόμοιες (π.χ., βλέπε μελέτη ALFA-070121) καθίσταται σαφές ότι το GO αποτελεί έναν δραστικό αντιλευχαιμικό παράγοντα με αποδεκτή τοξικότητα στη δόση των 3-6 mg/m².¹⁷

Πρόσφατη μεταανάλυση συμπεριέλαβε τα δεδομένα από 5 μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες και κατέληξε στα ακόλουθα συμπεράσματα σχετικά με την προσθήκη GO στη συμβατική χημειοθεραπεία. Η προσθήκη GO: 1) δεν αυξάνει την πιθανότητα επίτευξης πλήρους ύφεσης μετά τη θεραπεία εφόδου, 2) δεν αυξάνει την πρόωμη θνητότητα, 3) μειώνει την πιθανότητα της υποτροπής και, 4) αυξάνει την ολική επιβίωση. Σε μελέτη ανάλυσης υποομάδων διαπιστώνεται ότι η ευεργετική δράση από την προσθήκη του GO είναι ιδιαίτερα εμφανής σε ασθενείς με ευνοϊκής και ενδιάμεσης πρόγνωσης κυτταρογενετικές διαταραχές, ενώ αντίθετα δεν υπάρχει θεραπευτικό όφελος σε ασθενείς με καρυότυπο δυσμενούς πρόγνωσης.¹⁸ Αποτέλεσμα των νεότερων δεδομένων ήταν η έγκριση από τις ρυθμιστικές αρχές της επανακυκλοφορίας του GO, (το φάρμακο είχε αποσυρθεί από την αγορά λόγω συχνών αναφορών για σοβαρή ηπατοτοξικότητα).

Η προσθήκη Fludarabine

Στη μελέτη της Βρετανικής Ερευνητικής Ομάδας για την OMA (MRC AML 15) μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της χορήγησης του συνδυασμού FLAG-Ida (fludarabine/cytosine arabinoside/G-CSF και Idarubicin) σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς. Ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι η χορήγηση FLAG-Ida προκαλεί τα ίδια ποσοστά υφέσεων με την κλασική θεραπεία εφόδου, αλλά η επίτευξη της ύφεσης προκαλείται ταχύτερα με τον 1^ο κύκλο εφόδου σε περισσότερους ασθενείς στο σκέλος FLAG-Ida. Η πιθανότητα υποτροπής και η επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο

σκέλος FLAG-Ida, χωρίς όμως αυτό να μεταφράζεται σε πλεονέκτημα όσον αφορά την ολική επιβίωση. Η χορήγηση FLAG-Ida συνοδεύεται όμως από σημαντική μυελική τοξικότητα με σημαντική καθυστέρηση της αιματολογικής ανάπλασης με αποτέλεσμα την αδυναμία αρκετών ασθενών να λάβουν θεραπεία εδραίωσης. Σε ανάλυση υποομάδων διαπιστώθηκε η ιδιαίτερα σημαντική αποτελεσματικότητα του σχήματος FLAG-Ida σε ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο.¹² Εάν τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιωθούν και σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη σχεδιασμένη με τον σκοπό αυτό τότε πιθανόν να αλλάξει η θεραπεία εφόδου σε ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο.

Υψηλές δόσεις αρασιτίνης στην έφοδο

Το πιθανό πλεονέκτημα της χορήγησης υψηλών δόσεων αρασιτίνης (HiDAC) κατά τη θεραπεία εφόδου διερευνήθηκε σε δύο διαφορετικές κλινικές μελέτες από την Ομάδα Μελέτης της Λευχαιμίας της Αυστραλίας και από την Αμερικανική Νοτιοδυτική Ογκολογική ομάδα (SWOG).^{19,20} Τα ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης ήταν παρόμοια με αυτά των συμβατικών δόσεων αρασιτίνης, αλλά η επιβίωση ελεύθερης νόσου και στις δύο μελέτες ήταν σημαντικά μεγαλύτερη μετά θεραπεία με υψηλές δόσεις αρασιτίνης. Τα ποσοστά επίτευξης πλήρους ύφεσης μετά μόνον ένα κύκλο θεραπείας εφόδου ήταν σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τα ποσοστά σε σχέση με τις συμβατικές δόσεις αρασιτίνης (60 έναντι 48%). Τα τυχόν ευεργετικά αποτελέσματα της χορήγησης HiDAC κατά τη θεραπεία εφόδου αμβλύνονται από το κόστος της αυξημένης τοξικότητας.

Παρά τα πιο πάνω αναφερόμενα, σε πρόσφατη μελέτη από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC) και την Ιταλική Αιματολογική Ομάδα (GINEMA) επανέρχεται το θέμα της χορήγησης υψηλών δόσεων αρασιτίνης κατά την έφοδο ασθενών με ΟΜΛ. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι οι υψηλές δόσεις αρασιτίνης επιτυγχάνουν υψηλότερα ποσοστά ύφεσης και επιβίωσης σε ασθενείς νεότερους της ηλικίας των 46 ετών (επιβίωση 51.9% έναντι 43.3% των συμβατικών δόσεων, $p = .003$). Επίσης σημειώνουν ότι ασθενείς όλων των ηλικιών (έως 60 ετών) με δυσμενή καρυότυπο και/ή *FLT3*-ITD μεταλλάξεις ωφελούνται από τη χορήγηση υψηλών δόσεων αρασιτίνης κατά την έφοδο.²¹

Αντικρουόμενα αποτελέσματα προέρχονται από άλλες σύγχρονες μελέτες. Τυχαιοποιημένη προοπτική μελέτη από την Ολλανδική Ομάδα συνέκρινε τη χορήγηση συμβατικών δόσεων (200 mg/m² σε συνεχή 24ωρη χορήγηση) με υψηλές δόσεις αρασιτίνης (1.000 mg/m² σε 3ωρη χορήγηση) στην έφοδο και δεν διαπιστώθηκε καμία διαφορά όσον αφορά τα ποσοστά πλήρους ύφεσης, την επιβίωση ελεύθερη νόσου και την ολική επιβίωση.²² Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα, δεν συνιστάται η χο-

ρήγηση HiDAC στη θεραπεία εφόδου εκτός κλινικού πρωτοκόλλου παρά μόνον σε ασθενείς που δεν δύνανται να λάβουν ανθρακυκλίνες κατά τη θεραπεία εφόδου.²³

Προσθήκη αναστολέων κινασών

Η εισαγωγή στη θεραπευτική των αναστολέων της FMS-like τυροσίνης κινάσης 3 (*FLT3*) αναμένεται να βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με ΟΜΛ ιδιαίτερα αυτών που παρουσιάζουν τις μεταλλάξεις *FLT3*-ITD και *FLT3*-TKD. Ο πρώτος αναστολέας της *FLT3* που εισήχθη στην κλινική πράξη ήταν το sorafenib με ένδειξη τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο. Το sorafenib διαθέτει ευρεία ανασταλτική δράση σε πλήθος τυροσινικών κινασών μεταξύ των οποίων και έναντι της *FLT3*. Στη μελέτη SORAML 270 περίπου ασθενείς ηλικίας <60 ετών με ΟΜΛ τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν sorafenib ή placebo σαν προσθήκη στην κλασική χημειοθεραπεία. Η παρουσία μεταλλάξεων στο *FLT3* δεν ήταν προϋπόθεση για ένταξη στη μελέτη με το σκεπτικό ότι ο υποδοχέας *FLT3* είναι σε διαρκή ενεργοποίηση στην πλειοψηφία των ασθενών με ΟΜΛ και ανεξάρτητα της παρουσίας ή/όχι μεταλλάξεων. Το ποσοστό των πλήρων υφέσεων ήταν παρόμοιο στα 2 σκέλη αλλά η επιβίωση χωρίς υποτροπή της νόσου ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στο σκέλος του sorafenib. Η ολική επιβίωση ήταν παρόμοια και στα 2 σκέλη και το profile των ανεπιθύμητων παρενεργειών στο σκέλος του πειραματικού φαρμάκου ήταν διαχειρίσιμο και παρόμοιο με του εικονικού φαρμάκου.²⁴

Η μελέτη RATIFY είναι προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη η οποία συνέκρινε τη θεραπευτική επίδραση από την προσθήκη midostaurin σε σχέση με το placebo στη συμβατική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ΟΜΛ και μεταλλάξεις του γονιδίου *FLT3*. Η προσθήκη midostaurin είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της υποτροπής και την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με αποτέλεσμα την έγκριση από τον οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων των ΗΠΑ για ασθενείς με *FLT3* μεταλλάξεις.²⁵

Νεότεροι και πιο εκλεκτικοί αναστολείς της κινάσης *FLT3* είναι ήδη σε φάση κλινικών δοκιμών με πρώιμα ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Στην ομάδα των ασθενών με CBF λευχαιμία έχει διαπιστωθεί ότι σε ποσοστό περίπου 30% ανευρίσκονται μεταλλάξεις στο γονίδιο *C-KIT*. Η προγνωστική σημασία των μεταλλάξεων στο *C-KIT* δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως και για τον λόγο αυτό επί του παρόντος δεν θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επιπλέον έχει διαπιστωθεί ότι στην πλειονότητα των περιπτώσεων η οδός του *C-KIT* υπερλειτούργει σε ασθενείς με CBF λευχαιμία και αυτές οι παρατηρήσεις είχαν σαν λογική συνέπεια τη δοκιμαστική χορήγηση αναστολέα του *C-KIT* σε συνδυασμό με την κλασική χημειοθεραπεία.²⁶ Το dasatinib είναι αναστολέας τυροσινικής

κινάσης με δράση στο C-KIT και ήδη υπάρχει σε εξέλιξη κλινική μελέτη συνδυασμένης χορήγησης dasatinib με τη θεραπεία εφόδου και σταθεροποίησης τα αποτελέσματα της οποίας αναμένονται.

Εκτίμηση του αποτελέσματος της θεραπείας εφόδου

Η εκτίμηση του θεραπευτικού αποτελέσματος γίνεται τη 14^η-20^η ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας εφόδου. Η συνέχεια της θεραπείας γίνεται ως ακολούθως:

Στο μυελό παραμένουν βλάστες >5% και η κυτταροβρίθεια είναι >20%: Στην περίπτωση αυτή υπάρχει σημαντική πιθανότητα επανεμφάνισης της λευχαιμικής αιμοποίησης μετά την αιματολογική αποκατάσταση και για τον λόγο αυτό συστήνεται η χορήγηση θεραπείας. Να τονιστεί ότι σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση του 2^{ου} κύκλου εφόδου πρέπει να γίνεται άμεσα χωρίς να περιμένουμε την έξοδο του ασθενούς από την απλασία, με την προϋπόθεση βέβαια ότι η κλινική εικόνα το επιτρέπει. Στα περισσότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα συνιστάται η χορήγηση 2^{ου} κύκλου θεραπείας εφόδου (παρόμοιου με τον 1^ο). Άλλες θεραπευτικές επιλογές είναι η χορήγηση υψηλών δόσεων αρασυντίνης (HiDAC), ή ο συνδυασμός FLAG-Ida. Δεν υπάρχουν δεδομένα που να αποδεικνύουν ότι η χορήγηση 2^{ου} κύκλου εφόδου (7+3) σε ασθενείς με υπολειμματική νόσο στον μυελό την ημέρα +15, υπερτερεί ή μειονεκτεί έναντι άλλων θεραπειών διάσωσης όπως η χορήγηση HiDAC ή FLAG-Ida.

Εάν ο μυελός είναι υποπλαστικός (κυτταροβρίθεια <20%), η χορήγηση δεύτερου κύκλου θεραπείας καθυστερεί μέχρις ότου αποσαφηνισθεί η φύση της ανάκαμψης (λευχαιμική ή φυσιολογική) με καινούργιο μυελόγραμμα σε διάστημα εντός μίας εβδομάδος.

Ασθενείς που επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση με την πρώτη θεραπεία μπορούν να λάβουν και έναν δεύτερο κύκλο θεραπείας εφόδου ταυτόσημο με τον 1^ο κύκλο. Η ανάγκη ή μη της χορήγησης 2^{ου} κύκλου θεραπείας εφόδου σε ασθενείς με πλήρη ύφεση μετά τον 1^ο κύκλο δεν έχει μελετηθεί. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση 2 κύκλων εφόδου αποτελεί τη συνήθη πρακτική στα περισσότερα θεραπευτικά πρωτόκολλα, στην καθημερινή κλινική πράξη η χορήγηση ενός μόνο κύκλου εφόδου έχει υιοθετηθεί από αρκετά κέντρα.

Η θνητότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία εφόδου με τα σημερινά πρωτόκολλα υποστηρικτικής αγωγής είναι περίπου 5%-10%.²⁷

Σε ποσοστό μεγαλύτερο του 20-25% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΟΜΑ δεν καθίσταται εφικτή η επίτευξη πλήρους ύφεσης (πρωτοπαθής αποτυχία ύφεσης). Σύμφωνα με το European Leukemia Net AML Working Party, ο ορισμός της ανθεκτικής νόσου προϋποθέτει ότι ο ασθενής είναι εν ζωή για 7 ή περισσότερες ημέρες με-

τά το τέλος του 1^{ου} κύκλου χημειοθεραπείας και έχει λευχαιμικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα ή στον μυελό. Ο ορισμός της πρωτοπαθούς αποτυχίας ύφεσης περιλαμβάνει τους ασθενείς εκείνους που απεβίωσαν πρώιμα και αυτούς με ανθεκτική νόσο. Σημειώνεται ότι δεν υπάρχει ομοφωνία γενικώς ως προς τον ορισμό της πρωτοπαθούς ανθεκτικής νόσου. Σε ορισμένες μελέτες ο ορισμός περιλαμβάνει ασθενείς με πρώιμο θάνατο ή εκείνους που δεν επέτυχαν ύφεση μετά από 2 κύκλους συμβατικών δόσεων αρασυντίνης και daunogubicin ή μετά από έναν κύκλο συνδυασμού που περιέχει και υψηλές δόσεις αρασυντίνης.²⁸

Επισημαίνεται ότι η πρόβλεψη της ανθεκτικότητας στη θεραπεία εφόδου είναι αρκετά δύσκολη και επισφαλής, πράγμα που δείχνει ότι η ετερογένεια που χαρακτηρίζει την ΟΜΑ μπορεί μόνο μερικά να γίνει κατανοητή από τις κλινικές παραμέτρους, τον καρυότυπο ή την παρουσία ή μη μεταλλάξεων, όπως των *NPM1* και *FLT3-ITD*.²⁹

Σε ασθενείς με πρωτοπαθώς ανθεκτική νόσο η μόνη θεραπεία που μπορεί να προσφέρει μακρά επιβίωση χωρίς νόσο είναι η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.³⁰ Σύμφωνα με αναφορές από τα δεδομένα των registries περίπου 20-25% των ασθενών που μεταμοσχεύονται έχουν μακρά επιβίωση χωρίς νόσο.³¹ Τα αποτελέσματα είναι πολύ καλύτερα σε πρόσφατες μελέτες από διάφορα κέντρα (4-ετής επιβίωση 48%), πράγμα που υπογραμμίζει τη δυνητική σημασία της πρώιμης HLA-τυποποίησης, της αναζήτησης δότη και την αναφορά του ασθενούς σε μεταμοσχευτικό κέντρο.³²⁻³⁴

Είναι όμως γεγονός ότι στην καθημερινή πρακτική προκύπτουν ερωτήματα που δεν έχουν συγκεκριμένες απαντήσεις. Σαν παράδειγμα η ομάδα ασθενών με «μερική» ή «ατελή» ύφεση. Πρέπει οι ασθενείς αυτοί να μεταμοσχεύονται άμεσα μετά την αποτυχία του 1^{ου} κύκλου θεραπείας εφόδου; Μπορούμε να ξεχωρίσουμε από την αρχή τους ασθενείς που μετά την αποτυχία του 1^{ου} κύκλου θεραπείας εφόδου είναι δυνατόν να επιτύχουν ύφεση με έναν δεύτερο παρόμοιο κύκλο; Η αλλαγή σε μία εναλλακτική θεραπεία μετά την αποτυχία του πρώτου κύκλου ωφελεί επιλεγμένη ομάδα ασθενών; Οι απαντήσεις στα παραπάνω ερωτήματα μπορούν να βελτιώσουν τα ποσοστά ίασης της ΟΜΑ.

Θεραπεία Σταθεροποίησης στην ΟΜΑ

Η χορήγηση θεραπείας μετά την ύφεση (θεραπεία σταθεροποίησης) είναι απαραίτητη για τη πρόληψη της υποτροπής της νόσου στη μεγαλύτερη πλειοψηφία των ασθενών. Παρότι ~80% των νεώτερων ηλικιακά ασθενών επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση, τα ποσοστά υποτροπής παραμένουν υψηλά, σε μη αποδεκτό επίπεδο, και ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία του ασθενούς και τα υποκείμενα κυτταρογενετικά και μοριακά χαρακτηριστικά της ΟΜΑ.

Για τους ασθενείς ηλικίας <60-65 ετών υπάρχουν τρεις

επιλογές θεραπείας για τη σταθεροποίηση της ύφεσης: εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας που βασίζεται σε υψηλές ή ενδιάμεσες δόσεις αρασιτίνης, αυτόλογη μεταμόσχευση και αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.

Αν και η αλλογενής μεταμόσχευση αποτελεί την πλέον αποτελεσματική αντιλευχαιμική θεραπεία ανεξάρτητα της υποκατηγορίας του καρυότυπου, μειώνοντας δραστηκά τον κίνδυνο υποτροπής, η αυξημένη θνητότητα που σχετίζεται με τη μέθοδο μπορεί να υποβαθμίσει το ευνοϊκό της αποτέλεσμα. Για το λόγο αυτό δεν έχει ένδειξη σε ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο, ενώ είναι η προτιμότερη θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με ΟΜΛ ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου σε 1^η πλήρη ύφεση.^{35,36}

Σημειώνεται ότι, για τους ασθενείς σε 1^η πλήρη ύφεση που πρόκειται να υποβληθούν σε αλλογενή μεταμόσχευση, δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να υποδηλώνουν ότι η χορήγηση οποιασδήποτε θεραπείας σταθεροποίησης μετά την ύφεση μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής μετά τη μεταμόσχευση. Από διεθνή κέντρα μεταμόσχευσης έχουν δημοσιευθεί δύο αναδρομικές αναλύσεις και τα δεδομένα ενισχύουν την άποψη ότι δεν υπάρχει κάποιο όφελος στη χορήγηση κάποιας θεραπείας πριν τη μεταμόσχευση.^{37,38}

Επειδή η θέση της αλλογενούς μεταμόσχευσης στη θεραπεία της ΟΜΛ αποτελεί αντικείμενο άλλου κεφαλαίου, στο παρόν κεφάλαιο θα ασχοληθούμε με την εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία και την αυτόλογη μεταμόσχευση.

A. Εντατικοποιημένη Χημειοθεραπεία

Η εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία περιλαμβάνει επαναλαμβανόμενους κύκλους υψηλών δόσεων αρασιτίνης (HiDAC), 3 g/m² δύο φορές την ημέρα, σε τρίωρη συνήθως έγχυση, τις ημέρες 1, 3, και 5, όπως αυτό καθιερώθηκε από την ιστορική μελέτη των Mayer και συν. της ομάδας CALGB (Cancer and Leukemia Group B).³⁹ Τα δεδομένα από την προοπτική αυτή μελέτη αναδεικνύουν σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης για τους ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών που έλαβαν τις παραπάνω αναφερόμενες δόσεις αρασιτίνης. Το πρόβλημα είναι ότι τα δεδομένα αυτά δείχνουν μόνον ότι η δόση των 3 g/m² είναι καλύτερη από τα 400 mg/m² ή τα 100 mg/m² όταν χορηγηθούν για 4 κύκλους. Δεν αποδεικνύουν πόσους ακριβώς κύκλους θεραπείας πρέπει να χορηγήσουμε και επίσης δεν υπάρχει κάποια ένδειξη ότι τα ίδια αποτελέσματα δεν θα μπορούσαν να επιτευχθούν με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες ή με τη χορήγηση ενδιάμεσων δόσεων αρασιτίνης (IMAC, 1-1.5 g/m²). Σημειώνεται ότι στη μελέτη της ομάδας CALGB η επίπτωση της δόσης της αρασιτίνης στη μακρά επιβίωση ήταν πλέον εμφανής για τους ασθενείς με ευνοϊκό καρυότυπο.^{40,41}

Σχετικά με τη βέλτιστη δόση της αρασιτίνης στη θε-

ραπεία εδραίωσης θα πρέπει να σημειωθεί ότι η χορήγηση δόσεων της τάξης των 3 g/m² είναι πλέον αμφισβητήσιμη όπως προκύπτει από την ανάλυση των δεδομένων από πρόσφατες μελέτες. Στη μελέτη MRC-AML-15 για τους ασθενείς μετά την επίτευξη της πλήρους ύφεσης γινόταν τυχαιοποίηση να λάβουν είτε υψηλές (3 g/m²) είτε ενδιάμεσες δόσεις αρασιτίνης (1,5 g/m²). Η ολική επιβίωση ήταν παρόμοια στα 2 σκέλη, αλλά διαπιστώθηκε στατιστική τάση για αυξημένη πιθανότητα υποτροπής στο σκέλος των ενδιάμεσων δόσεων αρασιτίνης.¹²

Παρόμοια αποτελέσματα για την ισοδυναμία μεταξύ HiDAC και IMAC στη θεραπεία εδραίωσης προκύπτουν και από άλλες μελέτες.⁴² Επίσης πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει κανένα δεδομένο που να υποστηρίζει την υπεροχή της μονοθεραπείας με αρασιτίνη έναντι της συνδυασμένης χημειοθεραπείας σαν θεραπεία εδραίωσης στην ΟΜΛ.⁴³⁻⁴⁵ Σε μελέτη προερχόμενη από την Ιαπωνία έγινε σύγκριση HiDAC με επαναλαμβανόμενους κύκλους συνδυασμένης χημειοθεραπείας αποτελούμενης από ανθρακυκλίνη, ετοποσίδη και μικρές δόσεις αρασιτίνης στην εδραίωση ασθενών με ΟΜΛ και δεν διαπιστώθηκε διαφορά μεταξύ των δύο θεραπευτικών σκελών.⁴⁶ Βέβαια χαρακτηριστικά αναφέρουμε ότι στην ανάλυση υπο-ομάδων διαπιστώθηκε η υπεροχή της εδραίωσης με στην υπο-ομάδα ασθενών με ευνοϊκής πρόγνωσης καρυότυπο. Με βάση τα νεότερα δεδομένα η ELN προτείνει τις ενδιάμεσες δόσεις αρασιτίνης για τη θεραπεία εδραίωσης ασθενών με ΟΜΛ. Βεβαίως θα πρέπει να τονιστεί ότι από σημαντικούς ερευνητές υπάρχει προβληματισμός για την αποδοχή της συγκεκριμένης οδηγίας ιδιαίτερα για την ομάδα των ασθενών με CBF λευχαιμίες. Οι αναγνώστες παραπέμπονται σε εξαιρετικό σχολιασμό του Loweberg σχετικά με τη θεραπευτική αξία των υψηλών δόσεων αρασιτίνης στη θεραπεία της ΟΜΛ.⁴⁷

Σχετικά με τον απαιτούμενο αριθμό κύκλων εδραίωσης με υψηλές δόσεις αρασιτίνης: Στις αρχικές μελέτες είχε προταθεί η χρησιμοποίηση 4 επαναλαμβανόμενων κύκλων εδραίωσης με HiDAC. Επόμενες κλινικές δοκιμές μελέτησαν την αποτελεσματικότητα μικρότερου αριθμού κύκλων HiDAC. Δεδομένα από τη μελέτη του US Intergroup που εκδόθηκε το 1998, έδειξαν ότι η χορήγηση ενός μόνον κύκλου υψηλών δόσεων αρασιτίνης είχε τα ίδια αποτελέσματα με αυτά των μελετών στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν 3-4 κύκλοι υψηλών δόσεων αρασιτίνης.⁴⁸ Στη μελέτη MRC-AML-15 για τους ασθενείς μετά τη χορήγηση 2 κύκλων εφόδου και την επίτευξη της πλήρους ύφεσης γινόταν χορήγηση 2 κύκλων εδραίωσης με ενδιάμεσες ή υψηλές δόσεις αρασιτίνης. Η προσθήκη και 3^{ου} κύκλου θεραπείας εδραίωσης δεν έδειξε να προσφέρει οποιοδήποτε κλινικό όφελος.¹²

Συμπερασματικά με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η ομάδα ELN συστήνει τη θεραπεία εδραίωσης με αρασιτίνη σε ασθενείς ευνοϊκής και ενδιάμεσης πρόγνωσης. Η

συνιστώμενη δοσολογία προτείνεται να μειωθεί στα 1.5 gr/m², ενώ ο απαιτούμενος αριθμός κύκλων θα πρέπει να είναι τουλάχιστον 2 κύκλοι εδραίωσης εάν έχουν χορηγηθεί ήδη 2 κύκλοι εφόδου, ή τουλάχιστον 3 κύκλους εδραίωσης εάν έχει χορηγηθεί μόνο ένας κύκλος εφόδου.⁴⁹

B. Αυτόλογη Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων

Στην περίπτωση των ασθενών με ευνοϊκό ή φυσιολογικό καρύοτυπο (Intermediate I, σύμφωνα με την ταξινόμηση του ELN), οι οποίοι δεν συμμετέχουν σε κάποια κλινική μελέτη μπορεί μετά τη χορήγηση 1-2 κύκλων θεραπείας σταθεροποίησης να εφαρμοσθεί αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων.⁵⁰ Στις περισσότερες προοπτικές μελέτες της τελευταίας 10-ετίας αναφέρονται χαμηλότερα ποσοστά υποτροπών για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε αυτόλογη σε σχέση με τη χημειοθεραπεία. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση η αυτόλογη μεταμόσχευση διαπιστώθηκε ότι συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα υποτροπής και αυξημένο το διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου. Το πλεονέκτημα της αυτόλογης δεν συνοδεύεται από αύξηση της ολικής επιβίωσης λόγω αυξημένης θνητότητας-σχετιζόμενης με τη θεραπεία και λόγω μειωμένης επιβίωσης μετά την υποτροπή της νόσου.⁵¹ Τρεχόντως σε εξειδικευμένα κέντρα, η θνητότητα που σχετίζεται με την αυτόλογη με τη χρήση των κυττάρων του περιφερικού αίματος κυμαίνεται από 0% έως 2%, πράγμα που καθιστά ευκολότερη την απόφαση της προσθήκης της αυτόλογης στη σταθεροποίηση της θεραπείας με χημειοθεραπεία. Η λογική της προσέγγισης αυτής είναι ότι η ιδανική θεραπεία μετά την ύφεση βασίζεται σε συνδυασμούς φαρμάκων με την πλέον αποτελεσματική αντιλευχαιμική δράση, εφόσον βέβαια το αποτέλεσμα δεν εξουδετερώνεται από μη αποδεκτή υψηλή θνητότητα.

Σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη από το διεθνές κέντρο μεταμόσχευσης αίματος και μυελού (CIBMTR) αναφέρεται εφάμιλλη έκβαση ως προς τη συνολική επιβίωση για νεότερους ασθενείς σε 1^η πλήρη ύφεση, οι οποίοι υποβάλλονται είτε σε αλλογενή μεταμόσχευση από HLA-συμβατό αδελφό ή σε αυτόλογη με τη χρήση αιμοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος (συνολική επιβίωση 59% για την αλλογενή και 54% για την αυτόλογη). Η βελτίωση της επιβίωσης μετά την αυτόλογη μπορεί να οφείλεται σε περισσότερες δυνατότητες διάσωσης μετά την υποτροπή της νόσου. Οι συγγραφείς καταλήγουν ότι επί απουσίας HLA-συμβατού αδελφού, η αυτόλογη μεταμόσχευση, παρά τον αυξημένο κίνδυνο υποτροπής της νόσου, αποτελεί μία αποδεκτή εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς σε 1^η πλήρη ύφεση.⁵²

Σε μεγάλη πρόσφατη προοπτική μελέτη αυτόλογης μεταμόσχευσης έναντι θεραπείας σταθεροποίησης σε

ασθενείς με OMA σε 1^η πλήρη ύφεση (n=517), η οποία διεξήχθη από τις συνεργατικές ομάδες Ολλανδίας, Βελγίου και Ελβετίας (HOVON/SAKK) αναφέρεται μειωμένη θνητότητα που σχετίζεται με την αυτόλογη από κύτταρα περιφερικού αίματος (4% έναντι 1% της χημειοθεραπείας), χαμηλότερα ποσοστά υποτροπής σε σχέση με τη θεραπεία σταθεροποίησης (57% έναντι 70% αντίστοιχα, p=.002) και καλύτερη 5-ετής επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (39% έναντι 29%, p=.065).⁵³

Σε πρόσφατη επίσης post-hoc ανάλυση της AML96 μελέτης με αντικείμενο την αποτελεσματικότερη θεραπεία μετά την ύφεση διαπιστώνονται σημαντικές διαφορές στη πιθανότητα επιβίωσης μεταξύ των τριών ομάδων κινδύνου (ευνοϊκή, ενδιάμεση και δυσμενής ομάδα κινδύνου). Στην ενδιάμεση ομάδα κινδύνου, οι ασθενείς που έλαβαν αυτόλογη μεταμόσχευση είχαν την καλύτερη πιθανότητα επιβίωσης (62%) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν χημειοθεραπεία (41%) ή αλλογενή μεταμόσχευση (44%). Στην ευνοϊκή ομάδα κινδύνου οι ασθενείς που έλαβαν αλλογενή μεταμόσχευση είχαν καλύτερη πιθανότητα επιβίωσης (82%) σε σχέση με τη χημειοθεραπεία (55%) ή την αυτόλογη (66%). Το score των ομάδων κινδύνου περιελάμβανε ως ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες την ηλικία του ασθενούς, την αναλογία των CD34+ βλαστών, το λόγο των *FLT3*-ITD μεταλλαγμένων αλληλίων προς μη μεταλλαγμένα (allelic ratio), τον κυτταρογενετικό κίνδυνο και την πρωτοπαθή έναντι δευτερογενούς OMA.⁵⁴

Μία σημαντική και επί του παρόντος αναπάντητη ερώτηση είναι το εάν η εφαρμογή της αυτόλογης θα πρέπει να είναι υπόθεση ρουτίνας ή θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω ως θεραπεία της OMA σε 1^η πλήρη ύφεση. Ας σημειωθεί ότι σε σχέση με τους επαναλαμβανόμενους κύκλους υψηλών ή ενδιάμεσων δόσεων αρασιτύνης, η αυτόλογη πιθανόν να είναι λιγότερο τοξική και με χαμηλότερο κόστος. Για το λόγο αυτό είναι απαραίτητο να ταυτοποιήσουμε την ομάδα εκείνη των ασθενών με OMA σε 1^η πλήρη ύφεση που θα μπορούσαν να ωφεληθούν περισσότερο από τη μέθοδο.⁵⁵

Η αυτόλογη μεταμόσχευση αρχικά σχεδιάστηκε σαν θεραπεία για ασθενείς που στερούνταν HLA-συμβατού αδελφού ή για μεγαλύτερους ηλικιακά ασθενείς που είχαν κριθεί ως ακατάλληλοι για εφαρμογή αλλογενούς μεταμόσχευσης. Την τελευταία δεκαετία η εφαρμογή της αλλογενούς κατέστη ασφαλέστερη και κατάλληλη για μεγαλύτερους στην ηλικία ασθενείς με τη χρήση μειωμένης έντασης σχημάτων προετοιμασίας.⁵⁶ Η ευρεία χρήση μη συγγενών συμβατών δοτών με έκβαση εφάμιλλη αυτής με δότες HLA-συμβατούς αδελφούς επιτρέπει την εφαρμογή της μεθόδου σε περισσότερους ασθενείς με OMA σε 1^η πλήρη ύφεση.⁵⁷⁻⁵⁹ Για το λόγο αυτό προτείνεται ότι μόνο οι ασθενείς που στερούνται κατάλληλου δότη θα

πρέπει να θεωρούνται ως δυνητικοί υποψήφιοι για αυτόλογη μεταμόσχευση. Παρόλα αυτά και με δεδομένο το ευνοϊκό αποτέλεσμα της αυτόλογης μεταμόσχευσης κυττάρων περιφερικού αίματος, η μέθοδος θα πρέπει να διερευνηθεί εκ νέου με καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες, ιδιαίτερα στο πλαίσιο της μετά την αυτόλογη εφαρμογής στοχευμένων θεραπειών που στοχεύουν σε συγκεκριμένες μοριακές διαταραχές κατά τη διάγνωση της νόσου και πιθανόν την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο. Επιπλέον η εξαιρετικά χαμηλή θνητότητα της μεθόδου

καθιστά την αυτόλογη ελκυστική και για την ομάδα των ασθενών με ευνοϊκό καρυότυπο, με στόχο την περαιτέρω μείωση του ποσοστού υποτροπής.⁶⁰

Θα θέλαμε να επισημάνουμε ότι ο σχεδιασμός οποιασδήποτε θεραπείας μετά την ύφεση πρέπει να στηρίζεται και σε δεδομένα που αφορούν τη δυνατότητα επίτευξης 2^{ης} πλήρους ύφεσης μετά από υποτροπή της νόσου και την περαιτέρω έκβαση των ασθενών.^{61,62}

Στον Πίνακα 1 περιγράφονται συνοπτικά τα σύγχρονα δεδομένα που αφορούν τη θεραπεία της ΟΜΛ.

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των δεδομένων

Η θεραπεία εφόδου για ασθενείς με ΟΜΛ πρέπει να περιλαμβάνει cytarabine 100-200 mg/m² σε συνεχή 24-ωρη χορήγηση για 7 ημέρες και anthracycline χορηγούμενη σε βραχεία έγχυση 1 φορά την ημέρα για 3 ημέρες

Η εντατικοποίηση της δόσης της anthracycline βελτιώνει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα η δόση της χορηγούμενης anthracycline πρέπει να είναι: daunorubicin 60 mg/m², idarubicin 12 mg/m²

Η προσθήκη 3^{ου} φαρμάκου όπως π.χ. etoposide στον κλασικό συνδυασμό εφόδου δεν προσφέρει θεραπευτικό όφελος και δεν συστήνεται

Η χορήγηση άλλων συνδυασμών με την προσθήκη αναλόγων πουρινών, όπως ο συνδυασμός FLAG-Ida δεν συστήνεται εκτός των πλαισίων θεραπευτικών πρωτοκόλλων

Η χορήγηση υψηλών δόσεων cytarabine (HiDAC) στην έφοδο αυξάνει το διάστημα επιβίωσης ελεύθερο νόσου χωρίς αύξηση στην ολική επιβίωση. Η τοξικότητα είναι σημαντική και το θεραπευτικό όφελος περιορίζεται σε νέες ηλικιακές ομάδες (<50 – 60 ετών). Με βάση τα σημερινά δεδομένα η χορήγηση HiDAC στη θεραπεία εφόδου δεν συστήνεται εκτός των πλαισίων κλινικών πρωτοκόλλων

Η προσθήκη του συνδεδεμένου μονοκλωνικού αντισώματος gemtuzumab ozogamycin (GO) στην κλασική χημειοθεραπεία αυξάνει την επιβίωση ελεύθερη νόσου όπως και την ολική επιβίωση ασθενών με καρυοτυπικές διαταραχές ευνοϊκής και ενδιάμεσης πρόγνωσης

Ασθενείς με παρουσία μεταλλάξεων του *FLT3* (*FLT3-ITD*, *FLT3-TKD*) έχουν σημαντικό θεραπευτικό όφελος που μεταφράζεται σε αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου όπως και της ολικής επιβίωσης από την προσθήκη του *FLT3*-αναστολέα midostaurin στην συμβατική χημειοθεραπεία

Η επιλογή της θεραπείας εδραίωσης γίνεται με βάση την παρουσία βιολογικών δεικτών (κυτταρογενετικών, μοριακών) της νόσου στην διάγνωση, αλλά και με την ανταπόκριση της νόσου στην χορηγούμενη θεραπεία και την παρακολούθηση της ελαχίστης υπολειμματικής νόσου (MRD). Οι διαθέσιμες επιλογές είναι αλλογενής και αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων και εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία

Η πλέον δημοφιλής εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία εδραίωσης μέχρι σήμερα ήταν οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι HiDAC σε δόση (cytarabine 3 gr/m²). Δεδομένα από παλαιότερες μελέτες αποδεικνύουν την υπεροχή των υψηλών έναντι των συμβατικών (100-400 mg/m²) δόσεων cytarabine. Σε πρόσφατες μελέτες δεν διαπιστώθηκε υπεροχή των υψηλών έναντι των ενδιάμεσων δόσεων (IMAC, 1-1.5 gr/m²) cytarabine ή έναντι της συνδυασμένης χημειοθεραπείας (anthracycline, low dose cytarabine, etoposide). Με βάση τα σημερινά δεδομένα συστήνεται η χορήγηση θεραπείας εδραίωσης με επαναλαμβανόμενους κύκλους IMAC

Σχετικά με τον αριθμό των κύκλων εδραίωσης παλαιότερες μελέτες έδειξαν ότι 4 κύκλοι HiDAC υπερτερούσαν των 4 κύκλων low dose cytarabine. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι μικρότερος αριθμός κύκλων εδραίωσης είναι αρκετός. Με βάση τα σημερινά δεδομένα θεωρείται ότι η χορήγηση 2 κύκλων IMAC είναι επαρκής

Ο ρόλος της αυτόλογης μεταμόσχευσης εξακολουθεί να μην είναι σαφής. Μετα-ανάλυση προοπτικών τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι η αυτόλογη σε σύγκριση με την εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία εδραίωσης μειώνει την πιθανότητα υποτροπής και βελτιώνει την επιβίωση ελεύθερη νόσου χωρίς όμως να αυξάνει την ολική επιβίωση. Σε μεγάλο βαθμό αυτό αποδίδεται στην αυξημένη θνητότητα και τη μείωση της επιβίωσης μετά την υποτροπή στο σκέλος της αυτόλογης

Induction and Post-Remission Treatment of Acute Myeloid Leukemia

by Anastasia Skandali¹, Panagiotis Tsirigotis²

¹Hematologist, Head, Department of Haematology, "Hygeia" Hospital, Athens, Greece, ²Assistant Professor of Hematology, National and Kapodistrian University of Athens, ^{2nd} Department of Propedeutic Internal Medicine, "Attikon" University General Hospital, Athens, Greece

ABSTRACT: Despite considerable progress in our understanding of the genetic heterogeneity and the molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia (AML), the identification of prognostic factors, and the rapidly increased treatment options, the overall outcome of AML patients remains unsatisfactory, particularly for the patients older than 60-65 years. Although some improvement during the last 4 decades is apparent among younger patients, still only ~35% of such patients entered on clinical trials are cured of their disease. The majority of AML patients succumb to their disease primarily due to resistance to treatment or to relapse of the disease. Over several decades our approach to the first step of treatment (induction therapy) has largely remained the same, but our approach to the second step (post-remission therapy) has evolved significantly. The prospect for durable disease control with the offer of intensified chemotherapy or with hematopoietic stem cell transplantation is based on the identification of biologic markers present at diagnosis before treatment and the characterization of minimal residual treatment after induction therapy. Insights gathered incrementally from research have allowed tailoring treatment and avoid the "one size fits all" approach. New treatment strategies generate genuine excitement about the future.

Βιβλιογραφία

- Dohner H, Estey EH, Amadori S, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2010; 115:453-474.
- Schlenk RF, Dohner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal AML. *N Engl J Med*. 2008; 358:1909-1918.
- Patel JP, Gonen M, Figueroa ME, et al. Prognostic relevance of integrated genetic profiling in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2012; 366:1079-1089.
- Frohling S, Schlenk RF, Breitnick J, et al. Prognostic significance of activating FLT3 mutations in younger adults (16 to 60 years) with acute myeloid leukemia and normal cytogenetics: a study of the AML Study Group Ulm. *Blood*. 2002; 100:4372-4380.
- Paschka P, Marcucci G, Ruppert AS, et al. Adverse prognostic significance of KIT mutations in adult AML with inv(16) and t(8;21): a Cancer and Leukemia Group B study. *J Clin Oncol*. 2006; 24:3904-3911.
- Rowe JM. Optimal induction and post-remission therapy for AML in first remission. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)* 2009:396-405.
- Fernandez H, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline Dose Intensification in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1249-1259.
- Löwenberg B, Ossenkoppele G, van Putten W, et al. High-Dose Daunorubicin in Older Patients with Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 2009; 361:1235-1248.
- Devillier R, Bertoli S, Prébet T, et al. Comparison of 60 or 90 mg/m² of daunorubicin in induction therapy for acute myeloid leukemia with intermediate or unfavorable cytogenetics. *Am J Hematol*. 2015; 90:E29-30.
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. A randomized comparison of daunorubicin 90 mg/m² vs. 60 mg/m² in AML induction: results from the UK NCRI AML 17 trial in 1206 patients. *Blood*. 2015; 125:3878-3885.
- Luskin Mr, Lee J-W, Fernandez HF, et al. High dose daunorubicin improves survival in AML up to age 60, across all cytogenetic risk groups including patients with unfavorable cytogenetic risk and FLT3-ITD mutant AML: Updated analysis for Eastern Cooperative Oncology Trial E1900. *Blood*. 2014; 124:373 (Abstr).
- Burnett AK, Russell NH, Hills RK, et al. Optimization of chemotherapy for younger patients with acute myeloid leukemia: results of the medical research council AML 15 trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31:3360-3368.
- Rowe JM, Lowenberg B. Gemtuzumab Ozogamicin in acute myeloid leukemia: a remarkable saga about an active drug. *Blood*. 2013; 121:4838-4841.
- Petersdorf S, Kopecky K, Slovak M, et al. A phase 3 study of gemtuzumab ozogamicin during induction and postconsolidation therapy in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121:4854-4860.
- Burnett AK, Hills RK, Milligan D, et al. Identification of patients with acute myeloblastic leukemia who benefit from the addition of gemtuzumab ozogamicin: results of the MRC AML 15 trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:369-377.
- Burnett AK, Hills RK, Hunter AE, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy improves survival in older patients with acute myeloid leukemia. *J*

- Clin Oncol. 2012; 30:3924-3931.
17. Castaigne S, Pautas C, Terre C, et al. Acute Leukemia French Association. Effect of gemtuzumab ozogamicin on survival of adult patients with de-novo acute myeloid leukemia (ALFA-0701): a randomized open-label, phase 3 study. *Lancet*. 2012; 379:1508-1516.
 18. Hills R, Castaigne S, Appelbaum FR, et al. Addition of gemtuzumab ozogamicin to induction chemotherapy in adult patients with acute myeloid leukaemia: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Lancet Oncol*. 2014; 15:986-996.
 19. Bishop JF, Mathews JP, Young GA, et al. A randomized study of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood*. 1996; 87:1710-1717.
 20. Weick JK, Kopecky KJ, Appelbaum FR, et al. A randomized investigation of high-dose versus standard-dose cytarabine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study. *Blood*. 1996; 88:2841-2851.
 21. Willemze R, Suci S, Meloni G, et al. High-dose cytarabine in induction treatment improves the outcome of adult patients younger than age 46 years with acute myeloid leukemia: results of the EORTC-GINEMA AML-12 trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32:219-228.
 22. Lowenberg B, Pabst T, Vellenga E, et al. Cytarabine dose for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2011; 364:1027-1036.
 23. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121:26-28.
 24. Röllig C, Serve H, Hüttmann A, et al. Addition of sorafenib versus placebo to standard therapy in patients aged 60 years or younger with newly diagnosed acute myeloid leukaemia (SORAML): a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:1691-1699.
 25. Stone R.M, Mandrekar S.J, Sanford B.L, et al. Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *N Engl J Med*. 2017 Jun 23. doi: 10.1056/NEJMoa1614359. [pre-published online].
 26. Boissel N, Renneville A, Leguay T, et al. Dasatinib in high-risk core binding factor acute myeloid leukemia in first complete remission: a French Acute Myeloid Leukemia Intergroup trial. *Haematologica*. 2015; 100:780-785.
 27. Walter RB, Othus M, Borthakur G, et al. Prediction of early death after induction therapy for newly diagnosed acute myeloid leukemia with pretreatment risk scores: a novel paradigm for treatment assignment. *J Clin Oncol*. 2011; 29:4417-4423.
 28. Ravandi F. Primary refractory acute myeloid leukemia—a search of better definitions and therapies. *Br J Haematol*. 2011; 155:413-419.
 29. Walter RB, Othus M, Burnett AK, et al. Resistance prediction in AML: analysis of 4601 patients from MRC/NCRI, HOVON/SAKK, SWOG and MD Anderson Cancer Center. *leukemia*. 2015; 29:312-320.
 30. Rowe JM and Tallman MS. How I Treat acute myeloid leukemia. *Blood*. 2010; 116:3147-3156.
 31. Othus M, Appelbaum FR, Petersdorf SH, et al. Fate of patients with newly diagnosed acute myeloid leukemia who fail primary induction therapy. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015; 21:559-574.
 32. Appelbaum FR. Hematopoietic cell transplantation beyond first remission. *Leukemia* 2002, 16:157-159.
 33. 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.
 34. Craddock C, Labopin M, Pillai S, et al. Factors predicting outcome after unrelated donor stem cell transplantation in primary refractory acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 2011; 25:808-813.
 35. Dohner K, Paschka P. Intermediate-risk acute myeloid leukemia therapy: current and future. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2014; 34-43.
 36. Oliansky DM, Appelbaum F, Cassileth P, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the therapy of AML in adults: an evidence-based review. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14:137-180.
 37. Tallman MS, Rowlings PA, Milone G, et al. Effect of post-remission chemotherapy before human leukocyte antigen-identical sibling transplantation for acute myelogenous leukemia in first complete remission. *Blood*. 2000; 96:1254-1258.
 38. Cahn JY, Labopin M, Sierra J, et al. No impact of high-dose cytarabine on the outcome of patients transplanted for acute myeloblastic leukemia in first remission. *Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT)*. *Br J Haematol*. 2000; 110:308-314.
 39. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *Cancer and Leukemia Group B*. *N Engl J Med*. 1994; 331:896-903.
 40. Byrd JC, Dodge RK, Carroll A, et al. Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukaemia have superior failure-free survival and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol*. 1999; 17:3767-3775.
 41. Bloomfield CD, Lawrence D, Byrd JC, et al. Frequency of prolonged remission duration after high-dose cytarabine intensification in acute myeloid leukemia varies by cytogenetic subtype. *Cancer Res*. 1998; 58:4173-4179.
 42. Schaich M, Rolling C, Soucek S, et al. Cytarabine dose of 36 g/m² compared with 12 g/m² within first consolidation in acute myeloid leukemia: results of patients enrolled onto the prospective randomized AML96 study. *J Clin Oncol*. 2011; 29:2696-2702.
 43. Moore JO, George SL, Dodge RK, et al. Sequential multiagent chemotherapy is not superior to high-dose cytarabine alone as postremission intensification therapy for acute myeloid leukemia in adults under 60 years of age: *Cancer and Leukemia Group B Study 9222*. *Blood*. 2005; 105:3420-3427.
 44. Schaich M, Parmentier S, Kramer M, et al. High-Dose Cytarabine Consolidation With or Without Additional Amsacrine and Mitoxantrone in Acute Myeloid Leukemia: Results of the Prospective Randomized AML2003 Trial. *J Clin Oncol*. 2013; 31:2094-2102.
 45. Thomas X, Elhamri M, Raffoux E, et al. Comparison of high-dose cytarabine and timed-sequential chemotherapy as

- consolidation for younger adults with AML in first remission: the ALFA-9802 study. *Blood*. 2011; 118:1754-1762.
46. Miyawaki S, Ohtake S, Fujisawa S, et al. A randomized comparison of 4 courses of standard-dose multiagent chemotherapy versus 3 courses of high-dose cytarabine alone in postremission therapy for acute myeloid leukemia in adults: the JALSGAML201 Study. *Blood*. 2011; 117:2366-2372.
 47. Lowenberg B. Sense and nonsense of high-dose cytarabine for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 121:26-28.
 48. Schlenk R. Post-remission therapy for acute myeloid leukemia. *Haematologica*, 2014; 99:1663-1670.
 49. Dohner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129:424-447.
 50. Ferrara F. Renaissance of autologous stem cell transplantation for AML? *Lancet Oncol*. 2012; 13:121-123.
 51. Wang J, Ouyang J, Zhou R, Chen B, Yang Y. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a meta-analysis of randomized trials. *Acta Haematol*. 2010; 124:61-71.
 52. Keating A, DaSilva G, Perez WS, et al. Autologous blood cell transplantation versus HLA-identical sibling transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: a registry study from the Center for International Blood and Marrow Transplantation Research. *Haematologica*. 2013; 98:185-192.
 53. Vellenga E, van Putten W, Ossenkoppele GJ, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Blood*. 2011; 118:6037-6042.
 54. Pflmann M, Edhinger G, Thiede C, et al. Prediction of post-remission survival in acute myeloid leukemia: a post-hoc analysis of the AML96 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:207-214.
 55. Cornelissen JJ, Versluis J, Passweg JR, et al. Comparative therapeutic value of post-remission approaches in patients with acute myeloid leukemia aged 40-60 years. *Leukemia*. 2015; 29:1041-1050.
 56. Bornhauser M, Kienast J, Trenschel R, et al. Reduced-intensity conditioning versus standard conditioning before allogeneic haemopoietic cell transplantation in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission: a prospective open-label randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012; 13:1035-1044.
 57. Appelbaum FR. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for AML when a matched related donor is not available. *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*. 2008:412-417.
 58. Esteve J, Labopin M, Pratcorona M, et al. Allogeneic Hematopoietic Stem-Cell Transplantation (HSCT) in First Complete Remission Is Superior to Chemotherapy/Autologous HSCT in Patients with Intermediate-Risk Cytogenetics Acute Myeloid Leukemia Lacking Mutations in NPM1, FLT3-ITD, and CEBPA: A Joint Study of AMLSG, Getlam and Acute Leukemia Working Party of EBMT. *Blood*. 2014; 124:Abstract 324.
 59. Slovak ML, Kopecky KJ, Cassileth PA, et al. Karyotypic analysis predicts outcome of preremission and postremission therapy in adult acute myeloid leukaemia: a Southwest Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group Study. *Blood*. 2000; 96:4075-4083.
 60. Schlenk RF, Taskesen E, van Norden Y, et al. The value of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation in prognostically favorable acute myeloid leukemia with double mutant CEBPA. *Blood*. 2013;122:1576-1582.
 61. Forman SJ, Rowe JM. The myth of the second remission of acute leukemia in the adult. *Blood*. 2013; 121:1077-1082.
 62. 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.