

## Θεραπευτικές στρατηγικές στην οξεία μυελογενή λευχαιμία νέων ενηλίκων

Η θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) περιλαμβάνει αρχικά την αγωγή με κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά, με στόχο την εκρίζωση των κακοήθων κυττάρων και την αποκατάσταση φυσιολογικής αιμοποίησης από τα υπολειμματικά υγιή αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Ακολούθως, χορηγείται η θεραπεία ενίσχυσης για εκρίζωση των λευχαιμικών κυττάρων που δεν είναι ανιχνεύσιμα μορφολογικά. Η θεραπεία αυτή περιλαμβάνει είτε υψηλές δόσεις αρασιτίνης, είτε αυτόλογη μεταμόσχευση, είτε αλλογενή μεταμόσχευση. Επισημαίνεται η προγνωστική αξία για την έκβαση της νόσου κατεξοχήν της ηλικίας, του κυτταρογενετικού τύπου και των διαταραχών σε μοριακό επίπεδο, με κύριους εκπροσώπους τους ανασταθές της τυροσίνης κινάσης FLT-3 και c-KIT. Η έκβαση στην ΟΜΛ των ενηλίκων εξαρτάται κυρίως από την ηλικία του ασθενούς, την ένταση της θεραπείας μετά την ύφεση, τον καρυότυπο και το μοριακό φαινότυπο. Αρχικά, η ταξινόμηση κατά FAB βασίστηκε στα μορφολογικά χαρακτηριστικά και στη συνέχεια, η ταξινόμηση κατά WHO έκανε συσχέτιση μορφολογικών, κυτταροχημικών, ανοσοφαινοτυπικών, καρυοτυπικών και μοριακών γνωρισμάτων με τα κλινικά ευρήματα. Η βελτίωση στην έκβαση της νόσου οφείλεται στην επιτυχεύτερη υποστηρικτική αγωγή, στην εντατική χημειοθεραπεία μετά την ύφεση και στην αυτόλογη και αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Τα τελευταία χρόνια, η βελτίωση της χημειοθεραπείας έχει πετύχει αποτελέσματα εφάμιλλα με αυτά των μεταμοσχεύσεων, τόσο στην τελική όσο και στην ελεύθερης νόσου επιβίωση.

### Λέξεις ευρετηρίου

Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων  
αιμοποιητικών κυττάρων  
Αυτόλογη μεταμόσχευση  
Θεραπεία ενίσχυσης  
Θεραπεία εφόδου  
Πλήρης ύφεση

Υποβλήθηκε 15.12.2003

Εγκρίθηκε 21.4.2004

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ιστορικά, η ταξινόμηση και θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ) έχει βασιστεί σε μορφολογικά και κλινικά κριτήρια. Η ταξινόμηση κατά FAB (French-American-British) καθιέρωσε ομοιογενή μορφολογικά διαγνωστικά κριτήρια.<sup>1</sup>

Η αναγνώριση της σημασίας του καρυότυπου στην έκβαση της νόσου οδήγησε στη νέα ταξινόμηση κατά WHO (World Health Organization), όπου στα κλινικά γνωρίσματα<sup>2</sup> έγινε ενσωμάτωση μορφολογικών, κυτταροχημικών, ανοσοϊστοχημικών, καρυοτυπικών και μοριακών-γενετικών χαρακτηριστικών.

Είναι αξιοσημείωτο ότι μερικοί από τους ασθενείς με ΟΜΛ, ενώ δεν παρουσιάζουν ανιχνεύσιμες καρυοτυπικές ανωμαλίες, είναι δυνατό να έχουν μοριακές αλλοιώσεις, όπως αυτές που εμπλέκουν το γονίδιο *MLL*.<sup>3</sup> Οι

αναδιατάξεις του γονιδίου *MLL* εμφανίζουν ομοιογένεια και χαρακτηρίζουν ένα μοναδικό τύπο οξείας λευχαιμίας, διακριτό από την ΟΜΛ και την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΑΛΛ). Πράγματι, αρκετά γονίδια, συμπεριλαμβανομένου του *FLT3*, έχουν ταυτοποιηθεί να συνδυάζονται μόνο σε περιπτώσεις όπου συνεκφράζονται με το *MLL*.

Η θεραπεία της ΟΜΛ περιλαμβάνει τη χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας για την εκρίζωση των κακοήθων κυττάρων και τη δημιουργία συνθηκών αποκατάστασης της φυσιολογικής αιμοποίησης από τα υπολειμματικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Περίπου το 50-75% των ενηλίκων με ΟΜΛ επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (complete remission, CR) με αρασιτίνη και μια ανθρακυκλίνη.<sup>4</sup> Εντούτοις, η πλειονότητα των ασθενών σταδιακά υποτροπιάζουν λόγω αναζωπύρωσης και ανάπτυξης εκ νέου των υπολειμματικών λευχαιμικών κυττάρων.

ρων. Πράγματι, ο όρος CR παραμένει μια αδρή εκτίμηση της επιτυχούς θεραπείας, αφού η πλειονότητα των ασθενών που ταξινομήθηκαν ως CR θα υποτροπιάσουν. Από τους ασθενείς που επιτυγχάνουν πρώτη πλήρη ύφεση (CR1), μόνο το 20–30% απολαμβάνει μακρά επιβίωση ελεύθερη νόσου (disease free survival, DFS), παρά την εντατική θεραπεία ενίσχυσης (consolidation). Σε ανάλυση της έκβασης 1400 ασθενών πέντε κλινικών μελετών από την ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), όπου στην έφοδο δόθηκε αγωγή με νταουνορουμπισίνη και αρασιτίνη και αυξημένης έντασης θεραπεία ενίσχυσης, το 67% πέτυχε CR, αλλά το 76% υποτροπίασε ή κατέληξε.<sup>5</sup> Η πενταετής συνολική επιβίωση (overall survival, OS) κυμάνθηκε από 9–33% για ασθενείς ηλικίας <55 ετών, αλλά μόνο 6–15% για ηλικίες >55 ετών.

Η μελέτη SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research) κατέδειξε ότι, πράγματι, ένας μονήρης κύκλος χημειοθεραπείας ενίσχυσης με HiDAC υπερέχει του ενός κύκλου θεραπείας ενίσχυσης με συμβατική (standard) θεραπεία αρασιτίνης και νταουνορουμπισίνης.<sup>6</sup>

Η μελέτη CALGB (Cancer and Leukemia Group B) κατέδειξε ότι η χορήγηση πολλαπλών κύκλων πολύ εντατικής θεραπείας ενίσχυσης υψηλών δόσεων αρασιτίνης (HiDAC 3 g/m<sup>2</sup>) πέτυχε συνεχιζόμενες πλήρεις υφέσεις για 4 χρόνια σε ασθενείς κάτω των 61 ετών, σε ποσοστό 44%.<sup>4</sup>

Συνοπτικά, οι προαναφερθείσες μελέτες τεκμηρίωσαν τη σημασία της ηλικίας και της εντατικής θεραπείας ενίσχυσης, μετά τη θεραπεία εφόδου, για την έκβαση της ΟΜΛ των ενηλίκων.

Συμπερασματικά, η βελτίωση της έκβασης της ΟΜΛ οφείλεται στην καλύτερη υποστηρικτική αγωγή, στην εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία μετά την ύφεση και στην ανάπτυξη της μεταμόσχευσης των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Λόγω της θεραπευτικής ιδιαιτερότητας της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας των υπερηλικών και της προμυελοκυτταρικής λευχαιμίας (M3), οι μορφές αυτές δεν θα συμπεριληφθούν στην παρούσα ανασκόπηση.

## 2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ

### 2.1. Θεραπεία εφόδου (remission induction)

Η ιδεώδης θεραπεία εφόδου είναι αυτή που επιτυγχάνει CR στον πρώτο κύκλο εφόδου και μάλιστα σε υψηλό ποσοστό ασθενών με ΟΜΛ. Επιπροσθέτως, η επίτευξη CR1 είναι προαπαιτούμενο για μακρά DFS και OS.

Η θεραπεία ασθενών με ΟΜΛ περιλαμβάνει τη θεραπεία εφόδου (remission induction) και τη θεραπεία ενίσχυσης μετά την ύφεση (post-remission therapy). Η συνεργεία μεταξύ νταουνορουμπισίνης και αρασιτίνης είναι τεκμηριωμένη και πειραματικά.<sup>7</sup>

Η CALGB τεκμηρίωσε ότι η θεραπεία με 3 ημέρες νταουνορουμπισίνη και 7 ημέρες αρασιτίνη συνδυάζεται με καλύτερη έκβαση από ό,τι η θεραπεία με 2 και 5 ημέρες, αντίστοιχα, ενώ η χορήγηση της αρασιτίνης για 10 ημέρες δεν υπερέχει αυτής των 7 ημερών.<sup>8</sup> Η δοσολογία των 30 mg/m<sup>2</sup> νταουνορουμπισίνης είναι υποδεέστερης αποτελεσματικότητας της αντίστοιχης των 45 mg/m<sup>2</sup> σε ασθενείς κάτω των 60 ετών και λιγότερο τοξική των 30 mg/m<sup>2</sup> αδριαμυκίνης. Τελικά, η δοσολογία 100 mg/m<sup>2</sup> αρασιτίνης είναι εξίσου δραστική με αυτή των 200 mg/m<sup>2</sup>.<sup>9</sup> Επομένως, η συνθεότερη σύγχρονη χημειοθεραπεία εφόδου στην ΟΜΛ των ενηλίκων είναι η ενδοφλέβια (IV) χορήγηση νταουνορουμπισίνης 45 mg/m<sup>2</sup> για 3 ημέρες και αρασιτίνης 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνεχή έγχυση για 7 ημέρες. Με τεκμηριωμένη την υπεροχή του ανωτέρω συνδυασμού χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, γίνονται προσπάθειες διερεύνησης στρατηγικών βελτίωσης των ποσοστών CR, είτε χρησιμοποιώντας εναλλακτικές ανθρακυκλίνες, είτε προσθέτοντας και άλλα φάρμακα, όπως ετοποσίδη, είτε χορηγώντας υψηλές δόσεις αρασιτίνης (HiDAC).<sup>10</sup> Η SWOG (Southwest Oncology Group) έχει ερευνήσει τις HiDAC έναντι της συμβατικής 7+3 θεραπείας, τόσο στη θεραπεία εφόδου όσο και στη θεραπεία ενίσχυσης σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΟΜΛ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματά της, η HiDAC σχετίζεται με μεγαλύτερη τοξικότητα, ενώ δεν προέκυψε βελτίωση ούτε στη CR ούτε στην επιβίωση.<sup>11</sup>

### 2.2. Ανθρακυκλίνες και θεραπεία εφόδου

Οι ανθρακυκλίνες περιλαμβάνουν την νταουνορουμπισίνη (daunorubicin), την ντοξορουμπισίνη (doxorubicin), τη μιτοξαντρόνη (mitoxantrone), την ακλαρουμπισίνη (aclerubicin) και την ινταρουμπισίνη (idarubicin, 4-demethoxy daunorubicin). Η ινταρουμπισίνη διακρίνεται για τη μεγαλύτερη λιποδιαλυτότητά της, την αυξημένη κυτταρική πρόσληψη και την πρόκληση περισσότερων θραυσμάτων στη μονή αλυσίδα DNA, τη μεγαλύτερη τοξικότητα στους βλάστες της ΟΜΛ και τη μικρότερη εξάρτηση από την Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (Pgp). Η ινταρουμπισίνη μεταβολίζεται στο αλκοολικό παράγωγο 14-υδροξυ-ινταρουμπισίνη, έναν ενεργό μεταβολίτη με παρατεταμένο χρόνο ημίσειας ζωής.

Σε 3 μελέτες με τυχαίοποιημένη κατανομή ασθενών προέκυψε στατιστικά σημαντική υπεροχή υψηλότερων

ποσοτών CR της ινταρουμπισίνης έναντι της νταουνομπλαστίνης, ιδίως σε νεότερους ασθενείς.<sup>12-14</sup>

Η ιταλική μελέτη GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto) δεν έδειξε υπεροχή της ινταρουμπισίνης έναντι της νταουνομπλαστίνης.<sup>15</sup> Η διαφορά αυτή αποδίδεται στο ότι η ιταλική μελέτη περιελάμβανε ασθενείς άνω των 55 ετών και ασθενείς με προηγηθέντα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (ΜΔΣ), ενώ οι άλλες τρεις μελέτες<sup>12-14</sup> δεν είχαν περιορισμό ηλικίας και δεν περιελάμβαναν καθόλου ή περιελάμβαναν μικρό μόνο ποσοστό ασθενών με προηγηθέντα ΜΔΣ. Επίσης, στις μελέτες αυτές, η ινταρουμπισίνη σε περιπτώσεις ΟΜΛ με υπερλευκοκυττάρωση δεν επιτύχανε χαμηλότερα ποσοστά CR, όπως η νταουνορουμπισίνη.

Η συγκριτική αξιολόγηση της ινταρουμπισίνης έναντι της νταουνορουμπισίνης παρουσιάζει δυσκολίες, επειδή (α) η θεραπεία ενίσχυσης μεταξύ των διαφόρων μελετών χαρακτηρίζεται από ετερογένεια και (β) γιατί η βιολογική ισοδυναμία της ινταρουμπισίνης έναντι της νταουνορουμπισίνης δεν έχει τεκμηριωθεί με προοπτικές μελέτες και τυχαία κατανομή ασθενών, με σύγκριση της δόσης των 12 mg/m<sup>2</sup> της ινταρουμπισίνης έναντι δόσεων νταουνορουμπισίνης 45 mg/m<sup>2</sup> ή 60 mg/m<sup>2</sup> ή 70 mg/m<sup>2</sup>. Σε αναδρομική μελέτη,<sup>16</sup> όμως, αναφέρεται ότι η άριστη (optimal) δόση της νταουνορουμπισίνης στη θεραπεία εφόδου είναι περίπου 280 mg/m<sup>2</sup> (40 mg/m<sup>2</sup> επί 7 ημέρες), δηλαδή σαφώς μεγαλύτερη της δόσης των 40-60 mg/m<sup>2</sup> επί 3 ημέρες, που χορηγείται συνήθως.

Συνοπτικά, η ινταρουμπισίνη, συγκρινόμενη με την νταουνορουμπισίνη, (α) έχει πετύχει υψηλότερα ποσοστά CR σε νεότερους ασθενείς, (β) είναι εξίσου αποτελεσματική και σε ασθενείς με υπερλευκοκυττάρωση, αλλά δεν έχει τεκμηριωθεί σαφής υπεροχή της αναφορικά με τη συνολική επιβίωση (OS). Η μιτοξανδρόνη παρουσιάζει ευνοϊκότερη τοξικότητα σε εξωμυελική νόσο και πιθανώς συνδυάζεται με μικρότερα ποσοστά ανθεκτικής λευχαιμίας, αλλά τελικά δεν υπερτερεί στη συνολική επιβίωση.<sup>17</sup> Ενδεχομένως, η μιτοξανδρόνη είναι χρήσιμη σε ηλικιωμένους ασθενείς λόγω μικρότερης καρδιοτοξικότητας και βλεννογονίτιδας.<sup>18</sup> Σε συγκριτική αξιολόγηση από προοπτική μελέτη σε ασθενείς νεότερης ηλικίας, η οποία διεξήχθη σε συνεργασία EORTC και GIMEMA, δεν προέκυψε διαφορά μεταξύ νταουνορουμπισίνης και μιτοξανδρόνης.<sup>19</sup>

### 2.3. Θεραπεία εφόδου και αραουσίτη

Επειδή είναι τεκμηριωμένο ότι οι υψηλές δόσεις αραουσίτη (HiDAC) είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία

ασθενών με υποτροπή και με ανθεκτική λευχαιμία, διεξήχθησαν τρεις προοπτικές μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών, όπου έγινε άμεση συγκριτική αξιολόγηση HiDAC και συμβατικής δόσης (standard) αραουσίτη, ενώ χρησιμοποιήθηκε η ίδια θεραπεία μετά την ύφεση (post-remission).

Σε χορήγηση νταουνορουμπισίνης 60 mg/m<sup>2</sup> με αραουσίτη 500 mg/m<sup>2</sup> και με αραουσίτη 200 mg/m<sup>2</sup> δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο στη CR όσο και στην DFS.<sup>20</sup>

Δεδομένης της δοσοεξαρτώμενης ανταπόκρισης της ΟΜΛ στην αραουσίτη (AraC), η ALSG (Australian Leukemia Study Group) συνέκρινε το σκέλος υψηλών δόσεων AraC, HiDAC+3+7 (AraC 3 g/m<sup>2</sup> σε 3ωρη έγχυση ανά 12ωρο τις ημέρες 1, 3, 5 και 7, δηλαδή 8 δόσεις ανά κύκλο, Daunoblastina 50 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα τις ημέρες 1, 2, 3 και με Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα IV για 7 συνεχείς ημέρες) έναντι του σκέλους των συμβατικών δόσεων AraC (7+3+7) (AraC συνεχής έγχυση 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα CI για 7 συνεχείς ημέρες, Daunoblastina 50 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα τις ημέρες 1, 2, 3 και Etoposide 75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα IV για 7 συνεχείς ημέρες).<sup>21</sup>

Η μελέτη της SWOG (Southwest Oncology Group) συνέκρινε τη HiDAC 2 g/m<sup>2</sup> ανά 12ωρο για 6 ημέρες με νταουνορουμπισίνη 45 mg/m<sup>2</sup> έναντι της συμβατικής θεραπείας εφόδου.<sup>22</sup>

Το πόρισμα ήταν ότι και στις δύο μελέτες δεν προέκυψαν υψηλότερα ποσοστά CR με τη HiDAC έναντι της συμβατικής (standard) θεραπείας εφόδου. Ωστόσο, στη μελέτη της ALSG,<sup>21</sup> το σκέλος HiDAC+3+7 υπερέιχε έναντι του σκέλους 7+3+7 στην επίτευξη μεγαλύτερων συγκριτικά ποσοστών CR με τον πρώτο κύκλο εφόδου. Παρόλα αυτά, οι δόσεις με HiDAC συνδυάστηκαν με αυξημένη αιματολογική και εξωμυελική τοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της ναυτίας, των εμέτων, της οφθαλμολογικής και της παρεγκεφαλιδικής τοξικότητας. Αμφότερες οι μελέτες ALSG και SWOG έδειξαν μακρύτερη DFS, όχι όμως και OS, στο σκέλος της HiDAC. Εντούτοις, οι μελέτες αυτές δεν έδωσαν πληροφορίες σχετικά με το εάν η HiDAC θα πρέπει να χορηγείται με τη θεραπεία εφόδου ή, εφόσον χορηγηθεί με τη θεραπεία ενίσχυσης, αν θα προκύψει η ίδια έκβαση.

Η πρώτη προοπτική μελέτη με τυχαία κατανομή ασθενών, η οποία έδειξε καλύτερα αποτελέσματα στη θεραπεία εφόδου με τη χρήση HiDAC έναντι των συμβατικών (standard) δόσεων AraC, με αύξηση των ποσοστών CR, EFS (event free survival, επιβίωση ελεύθερη νόσου) και OS σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, ήταν αυτή

της German AML Cooperative Group.<sup>23</sup> Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε στο σκέλος Α, με θεραπεία εφόδου 2 κύκλους συμβατικής θεραπείας 7+3+TG, είτε στο σκέλος Β, με θεραπεία εφόδου 1 κύκλο 7+3+TG και 1 κύκλο HiDAC με μιτοξανδρόνη την 21η ημέρα, αδιακρίτως των ευρημάτων από το μυελόγραμμα. Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών θεραπείας ούτε στα ποσοστά CR (65% συμβατική, έναντι 71% HiDAC, P=NS) ούτε στα ποσοστά θνητότητας κατά τη θεραπεία εφόδου (18% συμβατική, έναντι 14% HiDAC, P=NS). Τα στατιστικώς σημαντικά ευρήματα αφορούσαν σε ασθενείς υψηλού κινδύνου [ποσοστά βλαστών στο μυελόγραμμα τη 16η ημέρα ( $D_{16}$ )>40%, δυσμενής καρυότυπος και υψηλή LDH]. Ειδικότερα, τα ποσοστά CR στη HiDAC ήταν 65% έναντι 49%, P=0,004, της EFS στα 5 χρόνια 65% έναντι 49%, P=0,004 και της OS στα 5 χρόνια 13 έναντι 8 μηνών, P=0,009.

Τέλος, όπως προκύπτει από τα πρόσφατα πορίσματα της ALSG, η HiDAC ήταν ευεργετική όχι μόνο σε ασθενείς με CBF (core binding factor), δηλαδή t(8;21), inv(16), t(16;16) ή del(16), και σε ασθενείς με φυσιολογικό καρυότυπο, αλλά και σε αυτούς με δυσμενή καρυότυπο. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση, στατιστική σημαντικότητα εμφάνισαν μόνο η ηλικία και ο αριθμός των βλαστών στο περιφερικό αίμα.<sup>24</sup> Στη μελέτη όμως της CALGB, η ευεργετική δράση της HiDAC ήταν σαφής μόνο στην ομάδα χαμηλού κινδύνου με ευνοϊκό καρυότυπο, ενώ παρουσίασε μικρότερη αποτελεσματικότητα σε ηλικιωμένους ασθενείς. Ο σημαντικότερος παράγοντας που συνδέεται με τους θανάτους κατά τη θεραπεία εφόδου είναι η ηλικία του ασθενούς. Πράγματι, υπάρχει σαφώς μεγαλύτερη επίπτωση θανάτου των ασθενών μετά τα 30 έτη και ιδιαίτερα μετά τα 55 έτη. Γενικά, μετά από κάθε δεκαετία υπάρχει αύξηση του κινδύνου θανάτου κατά 56% κατά τη θεραπεία εφόδου με HiDAC.

Ωστόσο, εκτός από την τοξικότητα του σκέλους HiDAC+3+7, η οποία οδήγησε εκτός πρωτοκόλλου το 9% των ασθενών, έναντι 1% του σκέλους της συμβατικής θεραπείας 7+3+7, η χορήγηση HiDAC αυξάνει θεαματικά τη διάμεση διάρκεια ύφεσης από 12 σε 45 μήνες και διπλασιάζει την ελεύθερη υποτροπών επιβίωση (relapse free survival, RFS) στα 5 έτη από 24% σε 48%. Τα αποτελέσματα όμως της ALSG είναι παρόμοια με αυτά της CALGB, όπου οι υψηλές δόσεις AraC (HiDAC) δόθηκαν μετά την ύφεση και βελτίωσαν την DFS και την OS.<sup>24</sup>

#### 2.4. Συμβατική θεραπεία εφόδου και προσθήκη επιπλέον φαρμάκων

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η μελέτη ALSG συνέκρινε τη συμβατική θεραπεία αρασιτίνης και νταουνορουμισίνης (7+3) με το τριπλό σχήμα αρασιτίνη+νταουνορουμισίνη+ετοποσίδη 75 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα επί 7 ημέρες (7+3+7) και επακολούθησε ως θεραπεία ενίσχυσης το ίδιο σχήμα, αλλά για βραχύτερο χρονικό διάστημα, δηλαδή 5+2 έναντι 5+2+5.<sup>25</sup> Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία συντήρησης με αρασιτίνη και θειογουανίνη (6-TG) επί 2 χρόνια. Ενώ στο σκέλος με την ετοποσίδη (7+3+7) υπήρξε μακρύτερη DFS, δεν υπήρξε διαφορά στην OS σε σχέση με το σκέλος της συμβατικής θεραπείας (7+3).

Μεταγενέστερη όμως αξιολόγηση της μελέτης ALSG<sup>26</sup> έδειξε ότι οι ασθενείς ηλικίας <55 ετών είχαν σημαντικά μακρύτερη OS στα 5 και στα 10 χρόνια στο σκέλος 7+3+7 και, συγκεκριμένα, 25% και 25%, αντίστοιχα, έναντι 17% και 14% στο σκέλος 7+3 (P=0,04). Επομένως, για τους νεότερους ασθενείς, η εντατικοποίηση της θεραπείας εφόδου φαίνεται να βελτιώνει τη διάρκεια της CR και της OS, χωρίς κατ' ανάγκη να βελτιώνει και τα ποσοστά CR, ενώ οι μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς εμφάνισαν μεγαλύτερη τοξικότητα και δεν είχαν κανένα όφελος στην έκβαση της νόσου.

Η ενδεχόμενη ωφέλεια από την προσθήκη της ετοποσίδης ερευνήθηκε και από μελέτη της MRC (Medical Research Council).<sup>27</sup> Με τυχαία κατανομή, 1800 ασθενείς ηλικίας 55 ετών και κάτω διαχωρίστηκαν σε ένα σκέλος με 7+3+6-TG και σε ένα άλλο σκέλος με 7+3+ετοποσίδη (100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα επί 5 ημέρες). Όλοι οι ασθενείς έλαβαν 2 κύκλους θεραπείας ενίσχυσης. Δεν προέκυψε κάποια διαφορά ως προς τη CR, την DFS και την OS, ενώ, αντίθετα, υπήρξε μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας στο σκέλος της ετοποσίδης (9% έναντι 6%, P=0,06).

Συνοπτικά, και από τη μελέτη της MRC προκύπτει ότι η προσθήκη ετοποσίδης στη συμβατική (standard) θεραπεία εφόδου (7+3) δεν βελτιώνει την έκβαση, αν και εδώ δεν θα πρέπει να αγνοηθεί η ενδεχόμενη συμβολή της 6-θειογουανίνης (6-TG). Η πιθανή ωφέλεια από την προσθήκη της 6-TG μελετήθηκε με το συνδυασμό νταουνορουμισίνης, αρασιτίνης και θειογουανίνης (DAT).<sup>28</sup>

Σχεδόν σε όλους τους συνδυασμούς DAT, η αρασιτίνη χορηγήθηκε σε ημερήσια δόση 200 mg/m<sup>2</sup> (100 mg/m<sup>2</sup>/12ωρο) IV για 5 ή 7 ημέρες. Επομένως, η ημε-

ρήσια δόση της αρασιτίνης ήταν διπλάσια αυτής της συμβατικής (standard) θεραπείας 3+7. Συγκριτική μελέτη μεταξύ DAT και σχήματος 3+7 δεν διαπίστωσε διαφορετικά ποσοστά ανταπόκρισης. Πράγματι, τα ποσοστά CR στους συνδυασμούς DAT κυμαίνονται μεταξύ 50–85% και, τελικά, το συνολικό ποσοστό CR του DAT είναι περίπου 60%, δηλαδή ταυτόσημο με αυτό του σχήματος 3+7.

Η προσθήκη φλουνταραμπίνης (ένας αντιμεταβολίτης ανάλογο της πουρίνης με ανθεκτικότητα στην απαμίνωση) ενισχύει την αποτελεσματικότητα της AraC, όταν χορηγηθεί 4 ώρες πριν από την αρασιτίνη (HiDAC), μέσω της αύξησης της ενδοκυττάριας συσσώρευσης της ara-CTP (arabinoside cytosine triphosphate).<sup>29</sup> Πράγματι, σε συνδυασμό με αυξητικό παράγοντα G-CSF, το σχήμα FLAG έχει επιτύχει απρόσμενα υψηλά ποσοστά ύφεσης, σε MDS/OMΛ.<sup>30</sup>

Η χορήγηση όμως φλουνταραμπίνης στην έφοδο ή στην ενίσχυση ενδεχομένως να ελαττώνει την κινητοποίηση και συλλογή περιφερικών στελεχιαίων κυττάρων.<sup>31</sup>

## 2.5. Θεραπεία εφόδου και αυξητικοί παράγοντες

Η ΟΜΛ αποτελεί πρωτότυπο κακοήθειας, που εκφράζει λειτουργικούς αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες στην επιφάνεια των λευκαιμικών κυττάρων. Είναι γεγονός ότι οι αυξητικοί παράγοντες βραχύνουν τη διάρκεια της ουδετεροπενίας μετά από τη θεραπεία εφόδου, σε ασθενείς με ΟΜΛ. Ωστόσο, οι περισσότερες από τις προοπτικές μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών έχουν γίνει σε ηλικιωμένους ασθενείς, όπου ο κίνδυνος θανάτου από τη μυελική απλασία είναι πράγματι μεγαλύτερος. Επιπλέον, οι προοπτικές αυτές μελέτες χαρακτηρίζονται από ετερογένεια, που αφορά σε διαφορετικό σχεδιασμό, διαφορετικά όρια ηλικιών και διαφορετικά σχήματα εφόδου.<sup>32,35</sup>

Σε μελέτη CALGB, ο αυξητικός παράγοντας GM-CSF χορηγήθηκε την 8η ημέρα, έναντι της 11ης ημέρας στη μελέτη της ECOG, ανεξαρτήτως της ύπαρξης ή μη μυελικής απλασίας. Στη μελέτη αυτή, δεν προέκυψε καμιά στατιστικώς σημαντική διαφορά του σκέλους με GM-CSF έναντι του σκέλους placebo, αναφορικά με τα ποσοστά CR, καθώς και στη συχνότητα σοβαρών και θανατηφόρων λοιμώξεων. Σε γαλλική μελέτη, η χρήση αυξητικών παραγόντων συνοδεύτηκε από αύξηση των ποσοστών CR, όχι όμως και της OS. Αλλά και στη μελέτη GALGB και σε αυτή της SWOG, ενώ διαπιστώθηκε βράχυνση της διάρκειας της μυελοκαταστολής, το γεγονός αυτό δεν μεταφράστηκε σε βελτίωση της CR ή της

OS.<sup>33</sup> Ωστόσο, σε πρόσφατη μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη με 640 νέους και μέσης ηλικίας ασθενείς, συγχρηγήθηκε εκλεκτικά G-CSF μαζί με τη χημειοθεραπεία και όχι μετά από το πέρας αυτής και βρέθηκε ότι έδρασε ως ευαισθητοποιητής στη χημειοθεραπεία και βελτίωσε την OS, την EFS και την DFS, ιδιαίτερα στην ομάδα των ασθενών ενδιάμεσου κινδύνου.<sup>34</sup>

## 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΤΗΝ ΥΦΕΣΗ (post-remission therapy)

Η λογική της χορήγησης θεραπείας μετά τη CR βασίζεται στο μαθηματικό υπολογισμό ότι κατά τη φάση της μορφολογικής CR, αν και οι λευκαιμικοί βλάστες μορφολογικά δεν είναι ανιχνεύσιμοι, είναι ακόμη παρόντες σε αριθμό έως  $10^9$  και, συνεπώς, οι υποτροπές είναι αναπόφευκτες.<sup>35</sup>

Έτσι, με στόχο την πρόληψη των υποτροπών έχουν διερευνηθεί διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η θεραπεία συντήρησης με χαμηλές δόσεις, η εντατικοποιημένη θεραπεία ενίσχυσης (intensive consolidation), η αυτόλογη και η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

### 3.1. Θεραπεία συντήρησης

Έχουν διενεργηθεί μελέτες από τις ECOG, EORTC-HOVON, MRC-AML,<sup>9</sup> καθώς και την GERMAN-AML Group, για την αξία της χορήγησης θεραπείας συντήρησης με χαμηλές δόσεις αρασιτίνης μαζί με ή χωρίς θειογουανίνη για 1–3 έτη. Τα συμπεράσματα που προέκυψαν και από τις τέσσερις προαναφερθείσες μελέτες δείχνουν ότι η θεραπεία συντήρησης επιβραδύνει αλλά δεν εμποδίζει την υποτροπή, ενώ βελτιώνει σταθερά την DFS, όχι όμως και την OS.<sup>36</sup>

### 3.2. Εντατικοποιημένη θεραπεία ενίσχυσης (consolidation)

Η αρασιτίνη σε συμβατικές δόσεις δρα ως αντιμεταβολίτης στη φάση S του κυτταρικού κύκλου. Σε υψηλές δόσεις (1–3 g/m<sup>2</sup>) αυξάνεται η κυτταροτοξικότητά της μέσω αυξημένης αναστολής της σύνθεσης του DNA, λόγω της επίτευξης μεγαλύτερων επιπέδων ara-CTP. Στις υψηλές δόσεις η αρασιτίνη προκαλεί κορεσμό των απαμινωτικών ενζύμων, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του φαρμάκου.

Η ωφέλεια από την εντατικοποιημένη θεραπεία ενίσχυσης παρατηρήθηκε αρχικά με αναδρομικές μελέτες.

Ακολούθησαν προοπτικές μελέτες, οι οποίες κατέδειξαν την αξία της HiDAC ως θεραπεία ενίσχυσης. Η μελέτη CALGB<sup>4</sup> τυχαιοποίησε 596 ασθενείς σε CR να λάβουν 4 κύκλους αρασιτίνης με δοσολογία είτε 100 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα με συνεχή IV έγχυση για 5 ημέρες, είτε 400 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα με τον ίδιο τρόπο χορήγησης, είτε 3 g/m<sup>2</sup> σε 3ωρη IV έγχυση ανά 12ωρο τις ημέρες 1, 3, 5. Λόγω της σημαντικής νευροτοξικότητας των υψηλότερων δόσεων σε ασθενείς ηλικίας >60 ετών, η μελέτη τελικά περιορίστηκε σε ηλικίες μέχρι 60 ετών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, DFS επιτεύχθηκε στο 21% των ασθενών της ομάδας των 100 mg, στο 25% της ομάδας των 400 mg και στο 39% της ομάδας των 3 g (εικ. 1).

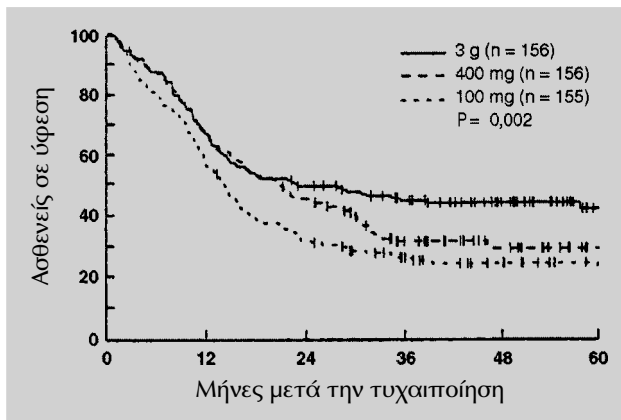
Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι τα αποτελέσματα ήταν περισσότερο σημαντικά σε ασθενείς νεότερης ηλικίας με ευνοϊκό καρτύπο και ότι η αποτελεσματικότητα της αρασιτίνης ήταν δοσοεξαρτώμενη. Επισημαίνεται ότι, ακολούθως, όλοι οι ανωτέρω ασθενείς έλαβαν 4 μνηϊαίους κύκλους με αρασιτίνη 100 mg/m<sup>2</sup> ανά 12ωρο υποδόρια επί 5 ημέρες και νταουνορουμισίνη 45 mg/m<sup>2</sup> σε IV έγχυση την 1η ημέρα. Στο σκέλος της εντατικοποιημένης ενίσχυσης η EFS ήταν 27% και στο σκέλος της συντήρησης (maintenance) 16% (P=0,068), δηλαδή η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική για ηλικίες κάτω των 60 ετών. Τέλος, το ποσοστό θνητότητας από τη HiDAC ανήλθε σε 5%.

Στην προοπτική μελέτη της SAKK (Swiss Group for Clinical Cancer Research), με τυχαία κατανομή ασθενών με ΟΜΛ, το ένα σκέλος (Α) έλαβε σχήμα θεραπείας ενίσχυσης (consolidation) HiDAC με αρασιτίνη 3 g/m<sup>2</sup>/12ωρο ημερησίως επί 6 ημέρες και το άλλο σκέλος (Β) έλαβε συμβατική (standard) δόση αρασιτίνης 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνεχή IV έγχυση επί 7 ημέρες και νταου-

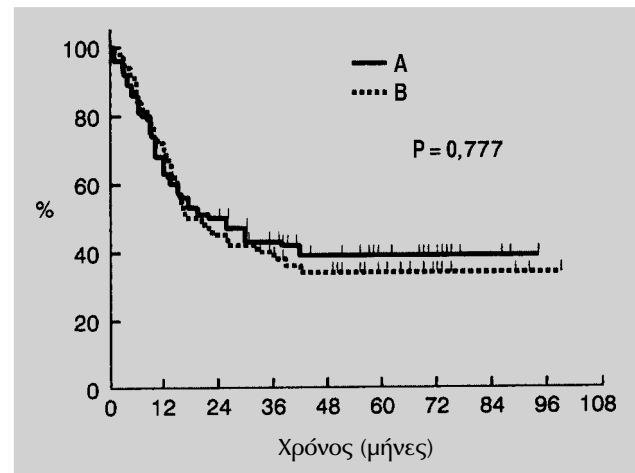
νορουμισίνη 45 mg/m<sup>2</sup> επί 3 ημέρες μετά από 2 κύκλους θεραπείας εφόδου, η οποία περιελάμβανε νταουνορουμισίνη 45 mg/m<sup>2</sup> IV επί 3 ημέρες και αρασιτίνη 100 mg/m<sup>2</sup> σε συνεχή IV έγχυση επί 7 ημέρες και κατόπιν M-amsacrin 120 mg/m<sup>2</sup> ημερησίως σε συνεχή IV έγχυση επί 5 ημέρες.<sup>6</sup> Στο σκέλος Α της θεραπείας ενίσχυσης η DFS ήταν 37±6% και στο σκέλος Β 25±6%. Ομοίως, και η OS υπερέχει στο σκέλος Α της HiDAC (32,6 μήνες, έναντι 24,6 του σκέλους Β, P=0,07). Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι η εντατικοποιημένη θεραπεία ενίσχυσης με HiDAC συνοδεύεται από εξίσου καλή έκβαση με τις πολλαπλές δόσεις και πιθανώς δεν εμφανίζει διασταυρούμενη αντίσταση.

Ο άριστος αριθμός των απαιτούμενων κύκλων HiDAC για τη θεραπεία ενίσχυσης δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί επακριβώς. Σε προοπτική μελέτη της FLG (Finish Leukemia Group), μετά από 2 θεραπείες εφόδου και 2 θεραπείες ενίσχυσης με HiDAC, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο μακρό σκέλος (Α), όπου έλαβαν επιπροσθέτως 4 κύκλους HiDAC, και στο βραχύ σκέλος (Β), όπου δεν έλαβαν καμιά άλλη θεραπεία (υπό παρατήρηση).<sup>38</sup> Το συμπέρασμα ήταν ότι οι περισσότερες δόσεις HiDAC δεν προσφέρουν κάποια ωφέλεια και, επομένως, φαίνεται ότι την πλέον σημαντική επίδραση στην έκβαση της νόσου έχει η πρώιμη έναρξη της εντατικοποιημένης θεραπείας ενίσχυσης και όχι ο συνολικός αριθμός των κύκλων αυτής (εικ. 2).

Επίσης, πρόσφατα δεδομένα της μελέτης MRC AML-12 δεν έδειξαν υπεροχή των 4 θεραπειών ενίσχυσης με εντατική χημειοθεραπεία (consolidation) έναντι των 3 θεραπειών.<sup>39</sup>



**Εικόνα 1.** Πιθανότητες επιβίωσης ελεύθερης νόσου (DFS), για ασθενείς ηλικίας μέχρι 60 ετών, με κλιμακούμενες δόσεις AraC μετά την ύφεση της οξείας μυελογονούς λευχαιμίας.<sup>4</sup>



**Εικόνα 2.** Επιβίωση ελεύθερη υποτροπών (relapse free survival, RFS) στα δύο σκέλη (Α) και (Β), χωρίς στατιστική σημαντικότητα σε σχέση με τη διάρκεια της θεραπείας ενίσχυσης.<sup>38</sup>

### 3.3. Αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT)

Η θεραπευτική δράση της μεταμόσχευσης αρχέγων αιμοποιητικών κυττάρων (hemopoietic stem cell transplantation, HSCT) ασκείται αφενός μέσω της αντιλευχαιμικής δράσης της μυελοαφανιστικής χημειοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας στην προπαρασκευαστική φάση και αφετέρου μέσω της αντιλευχαιμικής δράσης του μοσχεύματος έναντι της λευχαιμίας GVL (graft versus leukemia effect). Όταν οι νεότεροι ασθενείς μεταμοσχευθούν στην πρώτη πλήρη ύφεση (CR1), το 50–60% παρουσιάζει ίαση, ενώ το ποσοστό υποτροπής είναι <20%. Εντούτοις, το ποσοστό της περιμεταμοσχευτικής θνητότητας (τις πρώτες 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση) παραμένει στο 20–25% και σχετίζεται με την αντίδραση μοσχεύματος έναντι ξενιστή (graft versus host disease, GVHD) και με λοιμώξεις, μυκητιασικές και ιογενείς (CMV). Η χρήση νεότερων τεχνικών, όπως η μη μυελοαφανιστική μεταμόσχευση (non-myeloablative transplantation, NST)<sup>40</sup> και η λευκαφαίρεση των Τ-κυττάρων, φαίνεται να μειώνει την τοξικότητα και να βελτιώνει την έκβαση της νόσου.<sup>41</sup>

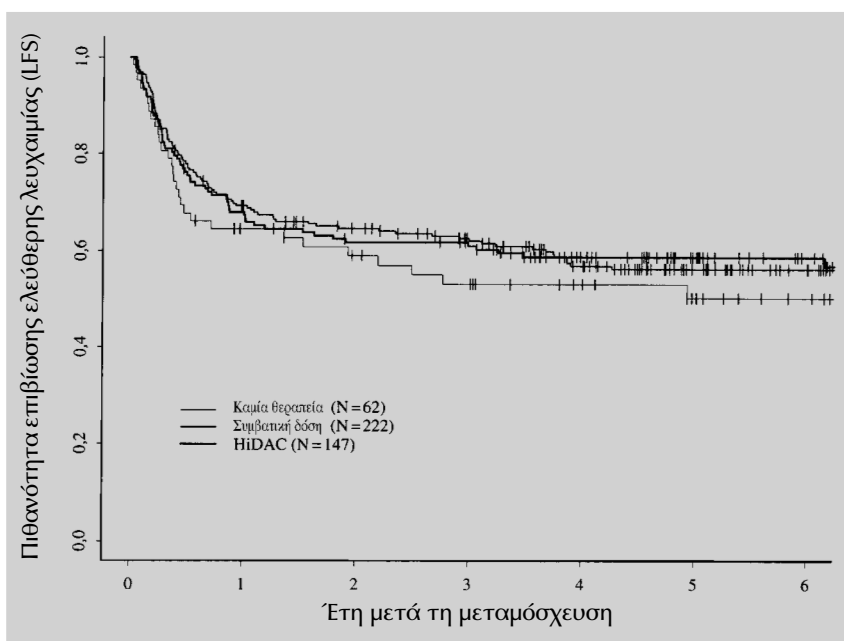
Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι ίδιες κυτταρογενετικές ανωμαλίες, οι οποίες συμβάλλουν στην κακή έκβαση όταν χρησιμοποιείται ως θεραπεία ενίσχυσης εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία, συμβάλλουν και στην κακή πρόγνωση μετά από αλλογενή μεταμόσχευση.<sup>42</sup>

Πράγματι, σε πρόσφατη μελέτη επί 140 ασθενών, οι υποτροπές μετά από allo-SCT στην ομάδα υψηλού κιν-

δύνου ήταν 35–40%, ενώ στην ομάδα χαμηλού κυτταρογενετικού κινδύνου ήταν μηδενικές.<sup>43</sup> Ωστόσο, η HSCT είναι μια αποτελεσματική αρχική στρατηγική αντιμετώπισης και για ασθενείς με δευτεροπαθή ΟΜΛ.<sup>44</sup>

Αναφορικά με τη σημασία των δόσεων της χημειοθεραπείας ενίσχυσης σε ασθενείς που ευρίσκονται σε πρώτη ύφεση (CR1) μετά από συμβατική χημειοθεραπεία και στους οποίους πρόκειται να χορηγηθεί allo-SCT, όπως προκύπτει από αναδρομική μελέτη της IBMT (International Bone Marrow Transplantation), δεν υπερτερεί καμιά δοσολογία (εικ. 3).<sup>45</sup>

Ομοίως, και από τα πορίσματα της EBMT (European Cooperative Group for Blood and Marrow Transplantation) δεν προέκυψε διαφορά στην έκβαση, σε σχέση με τη δοσολογία της αρασιτίνης κατά τη θεραπεία ενίσχυσης πριν από την αλλογενή μεταμόσχευση.<sup>46</sup> Ωστόσο, η τελευταία μελέτη της ALSG<sup>24</sup> έδειξε ότι η αλλογενής μεταμόσχευση ήταν λιγότερο αποτελεσματική όταν είχε προηγηθεί HiDAC+3+7. Επίσης, η HSCT είναι θεραπεία εκλογής στη CR2,<sup>47,48</sup> αλλά η πρακτική εφαρμογή παραμένει ακόμη δυσχερής και τα ποσοστά δυνατότητας εκτέλεσης HSCT κυμαίνονται από 10–60%. Η θνητότητα από τη θεραπεία (treatment related mortality, TRM) σχετίζεται κυρίως με λοιμώξεις (ειδικά από CMV), με φλεβοαποφρακτική νόσο του ήπατος και με οξεία και χρόνια cGVHD (chronic graft versus host disease). Η αφαίρεση των Τ-λεμφοκυττάρων οδήγησε στην ελάττωση της GVHD, αλλά ταυτόχρονα αυξήθηκαν τα ποσοστά υποτροπών και τα ποσοστά απόρριψης του μοσχεύ-



**Εικόνα 3.** Αναδρομική ανάλυση της επιβίωσης ελεύθερης λευχαιμίας (leukemia free survival, LFS) στην πρώτη πλήρη ύφεση (CR1), μετά από χορήγηση συμβατικών δόσεων AraC, HiDAC ή καμίας θεραπείας ενίσχυσης.<sup>45</sup>

ματος. Μετά την εμπειρία αυτή, έγινε εκλεκτική αφαίρεση Τ-λεμφοκυττάρων, π.χ. των CD6, οπότε η TRM μειώθηκε στο 5%, η DFS στα 4 χρόνια ανήλθε στο 63% και η OS στο 71%.<sup>49,50</sup> Η χρήση εναλλακτικών δοτών, η χρήση περιφερικών στελεχειαίων κυττάρων έναντι των μυελικών, η έγχυση λεμφοκυττάρων δότη (donor lymphocyte infusions, DLIs) για θεραπεία υποτροπών, η εφαρμογή μη μυελοαφανιστικών μεταμοσχεύσεων (όπου συχνά εφαρμόζεται DLI) και τα διαρκώς αυξανόμενα επιτρεπτά όρια ηλικίας για μεταμόσχευση, έχουν συμβάλει σημαντικά στην αύξηση της cGVHD.

Η cGVHD συνδυάζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής, ελαττωμένο επίπεδο γενικότερης λειτουργικότητας και αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας μη σχετιζόμενο με υποτροπές.<sup>51</sup>

Σημαντική εξέλιξη αποτέλεσε η ταυτοποίηση των Τ-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων (CTL) του μωσχεύματος, τα οποία αναγνωρίζουν και αντιδρούν με τον ξενιστή. Η προσθήκη του νεότερου ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου rapamycin, που εμφανίζει συνέργεια με τα κυτταροτοξικά αυτά κύτταρα, τα οποία χαρακτηρίζονται και ως κύτταρα με ικανότητα αρνησικυρίας (veto cells), επιτυγχάνει τελικά δραστική ελάττωση της GVHD και, επομένως, μειώνεται σημαντικά η τοξικότητα της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.<sup>52</sup> Η αλλογενής HSCT από περιφερικά κύτταρα έχει υψηλότερα ποσοστά DFS συγκριτικά με την αλλογενή μεταμόσχευση από μυελό των οστών (BMT) (93% στα 4 χρόνια έναντι 62%,  $P=0,047$ ). Η διαφορά οφείλεται στα μικρότερα ποσοστά υποτροπών. Ωστόσο, η ποιότητα ζωής είναι σημαντικά καλύτερη στην ομάδα της BMT, λόγω μικρότερου ποσοστού GVHD ( $P=0,005$ ).<sup>53</sup>

**3.3.1. Έκβαση της allo-SCT ανά κατηγορία κυτταρογενετικού κινδύνου.** Τα κυτταρογενετικά ευρήματα αποτελούν κυρίαρχο γνώρισμα της νόσου και συνιστούν τις ακόλουθες ομάδες κινδύνου:

**α. Ομάδα χαμηλού κινδύνου**

Εκτός από τη μελέτη της Intergroup 4, όλες οι άλλες χαμηλού κινδύνου προοπτικές μελέτες<sup>54,55</sup> απέτυχαν να τεκμηριώσουν υπεροχή της allo-SCT στην επιβίωση στην ομάδα με ευνοϊκό καρυότυπο. Προς το παρόν, φαίνεται ότι σε ασθενείς χαμηλού κινδύνου (8;21), t(15;17), inv16 δεν έχουν θέση η allo-SCT και η auto-SCT.<sup>39</sup>

**β. Ομάδα συμβατικού (standard)/ενδιάμεσου κινδύνου**

Οι μελέτες MRC AML-10<sup>55</sup> και EORTC/GIMEMA AML-10<sup>56</sup> τεκμηρίωσαν ελαττωμένο ποσοστό υποτροπών (relapse rate, RR) και βελτιωμένη DFS με allo-SCT,

αλλά ακόμη δεν είναι αδιαμφισβήτητο ότι η allo-SCT βελτιώνει την OS (MRC AML-12).

Ωστόσο, υπάρχει ακόμη ετερογένεια στην ομάδα συμβατικού (standard) κινδύνου και, επιπλέον, η RR, εκτός από τον κυτταρογενετικό κίνδυνο, επηρεάζεται και από την ανταπόκριση στην 1η έφοδο και από την παρουσία της μετάλλαξης *FLT3*. Δηλαδή, είναι πιθανό να ωφελούνται με την allo-SCT μόνο οι ασθενείς που εκφράζουν τη μετάλλαξη του *FLT3* ή όσοι δεν επιτυγχάνουν CR1 με την πρώτη έφοδο.<sup>39</sup>

**γ. Ομάδα υψηλού κινδύνου**

Η μελέτη EORTC/GIMEMA AML-10 έδειξε ότι τα μεγαλύτερα οφέλη από την allo-SCT, συγκριτικά με την auto-SCT ή την IC (εντατική χημειοθεραπεία), είχε η ομάδα με δυσμενή καρυότυπο.

Επισημαίνεται όμως ότι, στην ανωτέρω μελέτη, στην ομάδα υψηλού κινδύνου συμπεριλαμβάνονταν όλοι οι ασθενείς χωρίς ευνοϊκό/φυσιολογικό καρυότυπο. Αντιθέτως, στη μελέτη MRC AML-10 δεν τεκμηριώθηκε υπεροχή της allo-SCT στους υψηλού κινδύνου ασθενείς, αλλά στους ασθενείς συμβατικού κινδύνου (standard). Εδώ, όμως, οι μισοί από τους ασθενείς με δυσμενή καρυότυπο είχαν συμπεριληφθεί στους ασθενείς συμβατικού κινδύνου (standard).<sup>54,55</sup>

Συνοπτικά, στην allo-SCT θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι γίνεται έμμεση επιλογή σε ασθενείς με ευνοϊκή νόσο, οι οποίοι παραμένουν σε CR μέχρι τη μεταμόσχευση, και δεν θα πρέπει να διαφεύγει το γεγονός ότι για να ανιχνευθεί διαφορά στην επιβίωση κατά 10%, π.χ. από 40% σε 50% ( $P=0,05$ ), απαιτούνται 1000 ασθενείς.<sup>57</sup>

Ενδεικτική είναι η στρατηγική της MRC AML-15, όπου ασθενείς ηλικίας 35–45 ετών με συμβατό αδελφό προγραμματίζονται για NSCT, ενώ οι υπόλοιποι νεότεροι για συμβατική θεραπεία.<sup>39</sup> Δηλαδή, η MRC εγκαταλείπει πλέον την ASCT, αφού δεν διαπίστωσε μέχρι τώρα πλεονέκτημα στην επιβίωση από την εφαρμογή της.<sup>39</sup>

**3.4. Αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (auto-SCT)**

Η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι μια εναλλακτική προσέγγιση σε ασθενείς που στερούνται κατάλληλου HLA-συμβατού δότη<sup>58</sup> και πρακτικά μπορεί να εφαρμοστεί σχεδόν σε όλους τους ασθενείς. Η OS κυμαίνεται από 45–55%, ενώ ο μεταμοσχευτικός κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός έως και μηδενικός.<sup>59</sup> Η ωφέλεια ή μη της κάθαρσης (purging) για εκρίζωση των λευχαιμικών κυττάρων δεν



έχει τεκμηριωθεί με προοπτικές συγκριτικές μελέτες.<sup>60</sup> Το μείζον μειονέκτημα της αυτόλογης μεταμόσχευσης είναι η απουσία της ανοσολογικής δράσης της GVL, αλλά και η επαναχορήγηση λευκαϊκών κυττάρων (contamination), λόγω ύπαρξης υπολειμματικής νόσου.

Σε συγκριτική αξιολόγηση, από την EBMT, της αυτόλογης μεταμόσχευσης από περιφερικά κύτταρα (peripheral blood stem cell transplantation, PBSCT), έναντι αυτής από μυελό των οστών (bone marrow stem cell transplantation, BMSCT), δεν προέκυψαν διαφορές στα 2 χρόνια αναφορικά με την επιβίωση ελεύθερη λευκαϊμίας ή τα ποσοστά υποτροπών.<sup>61</sup> Χαρακτηριστικό είναι το γεγονός ότι η αιματολογική ανάκαμψη μετά από auto-SCT στην ΟΜΛ είναι βραδύτερη από αυτή οποιασδήποτε άλλης αιματολογικής κακοήθειας.<sup>62</sup> Σημαντική εξέλιξη αποτελεί η εισαγωγή νεότερων αγωνιστών των υποδοχέων χημοκινών, όπως π.χ. της CXCR4-lig, η οποία κινητοποιεί γρηγορότερα και περισσότερα αρχέγονα PBSC συγκριτικά με τον G-CSF.<sup>63</sup>

Σε δύο συγκριτικές μελέτες<sup>64,65</sup> δεν προέκυψε βελτίωση ούτε στην DFS ούτε στην OS, ενώ σε άλλη μελέτη<sup>55</sup> παρουσιάστηκε βελτίωση μόνο στην DFS από την εφαρμογή auto-SCT.

#### 4. ΣΥΓΚΡΙΤΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΕΝΙΣΧΥΣΗΣ ΜΕ ΕΝΤΑΤΙΚΟΠΟΙΗΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, ΑΛΛΟΓΕΝΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΚΑΙ ΑΥΤΟΛΟΓΗ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΘΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΗ ΥΦΕΣΗ

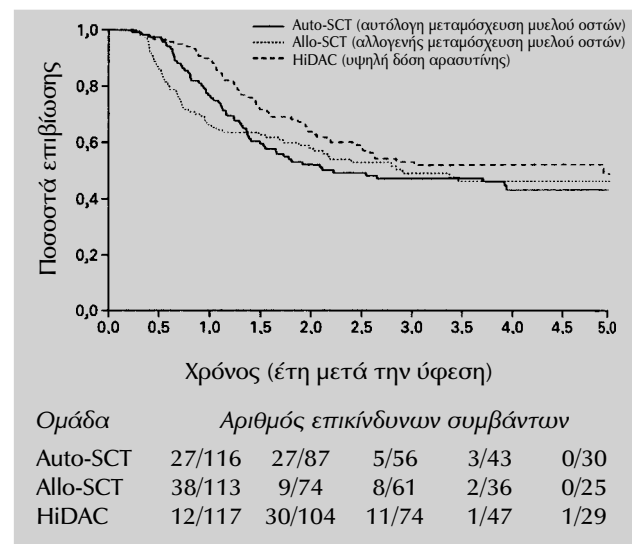
Η βελτίωση της έκβασης των ασθενών μετά από εντατική χημειοθεραπεία είχε ως αποτέλεσμα η OS στην πενταετία να ανέρχεται στο 50% και η DFS στο 40%. Επομένως, τελικά, η OS μετά από εντατική χημειοθεραπεία είναι παρόμοια με αυτή των μεταμοσχεύσεων.<sup>39</sup> Ενδεχομένως, η εφαρμογή PBSCT συνοδεύεται από μικρότερα ποσοστά υποτροπών έναντι της BMSCT.<sup>62</sup> Οι ασθενείς με ευνοϊκό καρύτυπο t(15;17), t(8;21), inv(16) εμφανίζουν 30% κίνδυνο υποτροπής. Αντίθετα, οι ασθενείς με δυσμενή καρύτυπο 5/7/3 (q-) ή με πολλαπλές καρυοτυπικές ανωμαλίες έχουν 75% κίνδυνο υποτροπής, ενώ η πλειονότητα των ασθενών ανήκει στην ομάδα συμβατικού κινδύνου (standard risk), με πενταετή OS 43%.<sup>54</sup> Σε προοπτική μελέτη συνεργασίας της EORTC και της GIMEMA, με τυχαίοποίηση των ασθενών μετά τη CR1 στο σκέλος Α (αλλογενής μεταμόσχευση), στο σκέλος Β (2ος κύκλος θεραπείας ενίσχυσης με αρασιτίνη 2 g/m<sup>2</sup>/12ωρο για τις ημέρες 1-4 και νταουνορουμπισίνη 45 mg/m<sup>2</sup> για τις ημέρες 5-7) και στο σκέ-

λος Γ (αυτόλογη μεταμόσχευση με σχήμα προετοιμασίας κυκλοφωσφαμίδη/ολική σωματική ακτινοβολήση), στα 4 χρόνια η OS ήταν παρόμοια (59% στο σκέλος Α, 46% στο Β και 56% στο Γ). Αν και οι υποτροπές ήταν περισσότερες στο σκέλος Γ, η περιμεταμοσχευτική θνητότητα ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς του σκέλους Α.<sup>55</sup>

Τα πορίσματα όμως της μελέτης από την Intergroup (ECOG/SWOG/CALGB),<sup>64</sup> παρόλο τον παρόμοιο σχεδιασμό, υπήρξαν διαφορετικά. Έτσι, ενώ η επιβίωση ελεύθερης νόσου (DFS) στα 4 χρόνια στο σκέλος Α, δηλαδή στη μεταμόσχευση, δεν ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη (43%) από ό,τι στο σκέλος Β (34%) ή στο σκέλος Γ (34%), η τελική επιβίωση (OS) στο σκέλος Β (HiDAC) βρέθηκε μεγαλύτερη από ό,τι στα σκέλη Α και Γ. Ενδεχομένως, τα ευρήματα αυτά συσχετίζονται με τη δυνατότητα εφαρμογής μεταμόσχευσης σε περιπτώσεις υποτροπής μετά από θεραπεία ενίσχυσης με HiDAC (εικ. 4).

Σε μελέτη της GOELAM (The Group Quest Est Leukemies Aigues Myeloblastiques), όπου έγινε τυχαίοποίηση μεταξύ αυτόλογης μεταμόσχευσης και θεραπείας ενίσχυσης με εντατική χημειοθεραπεία, δεν προέκυψε διαφορά στην DFS και την OS στα 4 χρόνια.<sup>65</sup>

Ωστόσο, πρέπει να επισημανθεί ότι η εκτίμηση και η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων διαφόρων θεραπειών μετά από την ύφεση δεν μπορεί να γίνεται χωρίς να λαμβάνονται υπόψη τα χαρακτηριστικά της νόσου πριν από οποιαδήποτε θεραπευτική παρέμβαση. Πράγματι, οι ασθενείς με δυσμενή καρύτυπο είχαν σημαντικά καλύ-



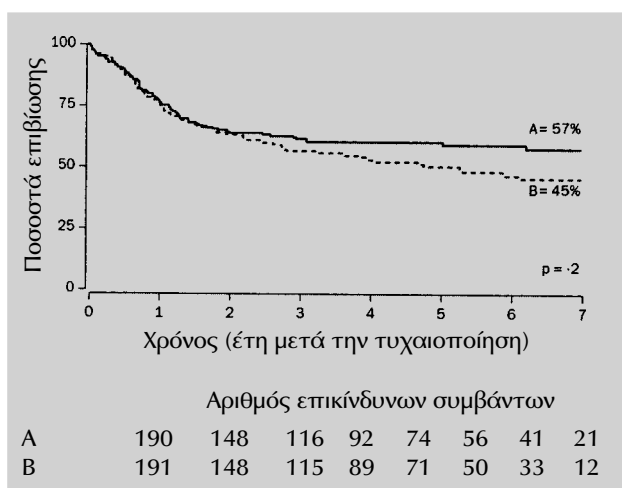
Εικόνα 4. Συνολική επιβίωση ασθενών ανάλογα με τον τύπο της θεραπείας μετά την ύφεση.<sup>64</sup>

τερη έκβαση με allo-SCT. Η μελέτη MRC AML-10 σχεδιάστηκε με σκοπό να προσδιορίσει την αξία της προσθήκης της αυτόλογης μεταμόσχευσης auto-SCT (auto-stem cell transplantation), μετά από θεραπεία ενίσχυσης με εντατικοποιημένη χημιοθεραπεία, στη βελτίωση της DFS ασθενών με ΟΜΛ στη CR1.<sup>66,60</sup> Μετά από 3 κύκλους θεραπείας ενίσχυσης με εντατική χημιοθεραπεία, έγινε συλλογή μυελού των οστών από ασθενείς οι οποίοι στερούνταν συμβατού συγγενικού δότη. Ακολούθως, οι ασθενείς αυτοί κατανεμήθηκαν τυχαία να λάβουν, μετά από έναν πρόσθετο κύκλο χημιοθεραπείας, είτε auto-SCT με θεραπεία προετοιμασίας κυκλοφωσφαμίδη και ολική ακτινοβολήση (total body irradiation, TBI) (σκέλος Α), είτε καμιά περαιτέρω θεραπεία (σκέλος Β).

Η τελική ανάλυση έδειξε ότι ο αριθμός των υποτροπών ήταν σημαντικά μικρότερος στην ομάδα της auto-SCT (37% έναντι 58%,  $P=0,0007$ ). Το αξιοσημείωτο είναι ότι η ευεργετική δράση της auto-SCT αφορούσε σε όλες τις κυτταρογενετικές ομάδες κινδύνου.

Στα 7 χρόνια, η συνολική επιβίωση για την ομάδα της auto-SCT ανήλθε σε 57% (σκέλος Α), έναντι 45% για την ομάδα η οποία δεν ελάμβανε περαιτέρω θεραπεία (σκέλος Β). Η διαφορά όμως στην OS δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ( $P=0,2$ ) (εικ. 5).

Επομένως, με όρους επιβίωσης (σε ασθενείς όπου είχε επιτευχθεί CR), η θεραπεία ενίσχυσης με εντατική χημιοθεραπεία HiDAC είναι ενδεχομένως ισοδύναμη της auto-SCT ή της allo-SCT.<sup>67</sup> Επίσης, δεν υπήρχε υπεροχή της allo-SCT έναντι των άλλων θεραπειών, με



**Εικόνα 5.** Συνολική επιβίωση ασθενών με τυχαία κατανομή, μετά από επιτυχή θεραπεία εφόδου και τρεις κύκλους θεραπείας ενίσχυσης, για λήψη είτε auto-SCT (σκέλος Α), είτε καμιάς άλλης περαιτέρω θεραπείας (σκέλος Β).<sup>66</sup>

7ετή συνολική επιβίωση 56% για ομάδα δοτών έναντι 50% της ομάδας χωρίς δότες ( $P=0,1$ ).<sup>73</sup> Ωστόσο, φαίνεται ότι ασθενείς με συμβατικό (standard) κίνδυνο και νεότεροι των 35 ετών εμφανίζουν πλεονέκτημα στην επιβίωση με την εφαρμογή allo-SCT.<sup>67</sup>

Ωστόσο, η ευνοϊκή έκβαση με allo-SCT είναι δυνατό να οφείλεται σε επιλογή ασθενών με ευνοϊκή βιολογία νόσου, οι οποίοι πέτυχαν παρατεταμένη CR με χημιοθεραπεία μέχρι τη μεταμόσχευση, και όχι σε πραγματική υπεροχή της allo-SCT.<sup>39</sup>

Συνοπτικά, τα συγκριτικά αποτελέσματα των πλέον σημαντικών κλινικών μελετών για εκτίμηση της αλλογενούς μεταμόσχευσης, της αυτόλογης μεταμόσχευσης και της εντατικής χημιοθεραπείας απεικονίζονται στους πίνακες 1 και 2.

Συνοπτικά, τα συμπεράσματα που προκύπτουν έχουν ως εξής:

- Τόσο η allo-SCT όσο και η auto-SCT έχουν καλύτερη αντιλευχαιμική δράση έναντι της χημιοθεραπείας και αυτή αντανakλάται στα μειωμένα ποσοστά υποτροπής (RR) και στη βελτιωμένη DFS.

**Πίνακας 1.** Συγκριτικά αποτελέσματα επιβίωσης ελεύθερης νόσου (disease free survival, DFS) και συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) μεταξύ μεταμοσχευθέντων με allo-SCT (M) και μη μεταμοσχευθέντων (MM) ασθενών σε διάστημα παρακολούθησης 4 ετών και άνω.<sup>39</sup>

Κλινική δοκιμή	DFS (%)		OS (%)	
	M	MM	M	MM
1. EORTC/GIMEMA AML-8	46	33*	48	40
2. EORTC/GIMEMA AML-10	51,4	41,2**	58	49,4
3. GOELAM	44	38	53	53
4. MRC AML-10	50	42	55	50
Intergroup	43	35	46	52

\* $P=0,01$ , \*\* $P=0,046$

**Πίνακας 2.** Συγκριτικά αποτελέσματα προοπτικών μελετών<sup>46</sup> αυτόλογης μεταμόσχευσης (AM) σε ενήλικες, συγκριτικά με χημιοθεραπείες (ΧΘ), σε διάστημα 4 ετών και άνω, αναφορικά με τα ποσοστά υποτροπών (rate relapse, RR), την ελεύθερη νόσου επιβίωση (disease free survival, DFS) και τη συνολική επιβίωση (overall survival, OS).

Κλινική δοκιμή	RR (%)		DFS (%)		OS (%)	
	AM	ΧΘ	AM	ΧΘ	AM	ΧΘ
1. EORTC/GIMEMA AML8	40	57	48	30	56	46
2. GOELAM	NA	NA	44	40	50	55
3. MRC AML-10	37	58	53	40	57	45

NA=Not applicable,  $P=0,0007$ ,  $P=0,04$

- Τελικά, δεν υπάρχει αύξηση της OS στην auto-SCT, λόγω του υψηλού κινδύνου θνητότητας (12%) στην ομάδα αυτή ( $P=0,008$ ), με κύρια αιτία θανάτου την ελαττωμένη αιματολογική αποκατάσταση.
- Παρεμφερή είναι και τα πρώτα αποτελέσματα της νέας μελέτης MRC AML-12, όπου, παρόλο το μειωμένο ποσοστό υποτροπών στην allo-SCT, τελικά δεν προκύπτει υπεροχή στην OS.<sup>39</sup> Όλες οι προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες απέτυχαν να τεκμηριώσουν υπεροχή της auto-SCT στην OS, συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία. Πράγματι, το πλεονέκτημα της αυξημένης αντιλευχαιμικής δράσης της auto-SCT έναντι της χημειοθεραπείας δεν μεταφράζεται σε αύξηση της OS, λόγω της αυξημένης θνητότητας (12%) από αυτή καθεαυτή την auto-SCT.<sup>54</sup> Εκτιμάται όμως ότι, μελλοντικά, με τη μείωση της TRM, θα υπάρξει και αύξηση στην OS. Επισμαίνεται το γεγονός ότι δεν έχει γίνει προοπτική μελέτη allo-SCT με τυχαία κατανομή ασθενών σε αυτούς που έχουν και σε αυτούς που στερούνται HLA-συμβατού αδελφού.<sup>36</sup> Πρέπει όμως να ληφθεί υπόψη ότι οι τεχνικές της μεταμόσχευσης βελτιώνονται συνεχώς, όσον αφορά το κύριο μειονέκτημα, το οποίο είναι ο υψηλός κίνδυνος περιεπιμόσχευσης θνητότητας. Η βελτίωση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της αφαίρεσης των T-λεμφοκυττάρων,<sup>49,50</sup> της εφαρμογής μη μυελοαφανιστικών σχημάτων (NST), της χρήσης κυττάρων περιφερικού αίματος,<sup>68</sup> της χρήσης θαλιδομίδης για την GVHD,<sup>69</sup> ενώ γενικά υπάρχει ανάγκη επανεκτίμησης των ωφελειών και των κινδύνων για τη στρατηγική εφαρμογής των θεραπευτικών επιλογών.<sup>39</sup>

Στη συγκριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των θεραπευτικών επιλογών απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή για την αποφυγή εσφαλμένων συμπερασμάτων. Για παράδειγμα, δεν θα πρέπει να διαφεύγει της προσοχής το γεγονός ότι ένας αριθμός ασθενών, οι οποίοι είχαν προγραμματιστεί και ήταν υποψήφιοι για μεταμόσχευση, είχαν πρώιμη υποτροπή και επομένως δεν συμπεριλήφθησαν στην τελική ανάλυση των αποτελεσμάτων της μεταμόσχευσης.

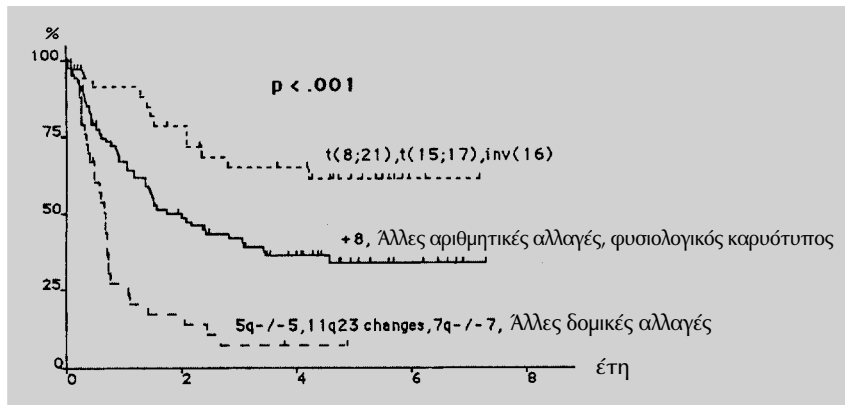
Συνοπτικά, η τρέχουσα θεραπευτική στρατηγική στην αντιμετώπιση πρωτοδιαγνωσμένης οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε ηλικίες <55 ετών είναι η χορήγηση συμβατικής (standard) θεραπείας εφόδου με νταουνορουμπισίνη ή ινταρουμπισίνη και αρασιτίνη. Εφόσον υπάρχει HLA-συμβατός αδελφός, ακολουθεί αλλογενής μεταμόσχευση, είτε αμέσως μετά την έφοδο είτε μετά από έναν κύκλο θεραπείας ενίσχυσης με εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία (αρασιτίνη 3 g/m<sup>2</sup>/12ωρο επί 6 ημέ-

ρες ή 3 g/m<sup>2</sup>/12ωρο τις ημέρες 1, 3 και 5). Εάν δεν υπάρχει HLA-συμβατός αδελφός, επακολουθεί APBSCT, αφού προηγηθεί ένας κύκλος υψηλών δόσεων αρασιτίνης. Τέλος, εάν δεν εφαρμοστεί ούτε αυτόλογη μεταμόσχευση, χορηγούνται 4 κύκλοι HiDAC.<sup>36</sup>

Ωστόσο, υπάρχει και η άποψη άλλων συγγραφέων, οι οποίοι ως θεραπεία μετά τη CR προτείνουν allo-SCT ή auto-SCT μόνο για την ομάδα υψηλού κινδύνου, ενώ για τις άλλες ομάδες συνιστούν μόνο HiDAC.<sup>73</sup> Σε σχέση με τις καρυοτυπικές ανωμαλίες και τις θεραπευτικές επιλογές, όταν υπάρχει ενοϊκός καρυότυπος μπορεί να χορηγηθεί συμβατική χημειοθεραπεία (7+3) και ακολούθως θεραπεία ενίσχυσης με εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία ή μεταμόσχευση<sup>70,71</sup> (εικ. 6).

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΜΕΝΟΥΣΑ ΝΟΣΟ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΚΥΚΛΟ ΕΦΟΔΟΥ, ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Σε περιπτώσεις παραμονής νόσου μετά από θεραπεία εφόδου, συνιστάται η χορήγηση 2ου κύκλου με HiDAC. Με αυτή την πρακτική, τα ποσοστά CR είναι μεγαλύτερα από ό,τι με επαναχορήγηση του ίδιου σχήματος με τη συμβατική δόση της αρασιτίνης.<sup>73</sup> Ωστόσο, η DFS στα 5 χρόνια είναι μικρότερη όταν για την επίτευξη CR απαιτείται και 2ος κύκλος και, στην περίπτωση αυτή, η θεραπευτική επιλογή είναι η αλλογενής μεταμόσχευση, η οποία επιμκύνει τόσο την DFS όσο και την OS.<sup>74,75</sup> Συνεχώς αυξανόμενη χρήση παρουσιάζει και ο συνδυασμός ινταρουμπισίνης, αρασιτίνης, ετοποσιδης (ICE), με υψηλά ποσοστά ύφεσης σε νεαρούς ασθενείς.<sup>73</sup> Σε περιπτώσεις υποτροπής, οι πιθανότητες μακράς επιβίωσης εξαρτώνται κατά κύριο λόγο από τη διάρκεια παραμονής της CR >6 μήνες. Τα ποσοστά της δεύτερης ύφεσης (CR2) κυμαίνονται από 22–68%, αναλόγως της διάρκειας της CR1 και του κυτταρογενετικού τύπου. Υποτροπές από το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ) εμφανίζονται περίπου στο 15% των περιπτώσεων και συνήθως αφορούν στους υπότυπους M4 και M5 της ΟΜΛ. Η θεραπεία της λευχαιμικής μηνιγγίτιδας περιλαμβάνει ενδορραχιαίες (intrathecal, IT) εγχύσεις μεθοτρεξάτης (MTX) ή αρασιτίνης δύο φορές την εβδομάδα μαζί με κρانيοωτιαία ακτινοβολήση. Οι υψηλές δόσεις αρασιτίνης (HiDAC) έχουν καλή διεισδυτικότητα στο ΚΝΣ και, παράλληλα, είναι χρήσιμες και στην κατά κανόνα συνυπάρχουσα νόσο του μυελού.<sup>73</sup> Οι θεραπείες επανεφόδου, γενικά, είναι αναποτελεσματικές και ποικίλλουν ευρέως, όπως αμσακρίνη και ετοποσιδή, υψηλές δόσεις αρασιτίνης, τροποποιητές mdr (multiple drug resistance),



**Εικόνα 6.** Πιθανότητες συνεχούς ύφεσης (CR) σε ασθενείς με οξεία μυελογενή λευχαιμία χωρίς προηγηθείσα θεραπεία, ανάλογα με την καρυοτυπική ομάδα κινδύνου.<sup>71</sup> Η χρήση των υψηλών δόσεων αρασιτίνης με νταουνορουμπισίνη στη θεραπεία εφόδου δεν φαίνεται να αυξάνει τα ποσοστά CR σε ασθενείς με δυσμενή καρυότυπο, όπως μονοσωμία 7, inv(3) ή t(6;9), και επομένως αυτοί οι ασθενείς έχουν ένδειξη για μεταμόσχευση.<sup>72</sup>

νεότερες φαρμακευτικές ουσίες, όπως τοποτεκάμνη, βιολογικές προσεγγίσεις, όπως η ιντερλευκίνη-2 και το αντίσωμα anti-CD33 (Myelotarg).<sup>76</sup> Σε ασθενείς με υποτροπή μετά από allo-SCT έχει γίνει προσπάθεια διέγερσης της αλλοαντίδρασης για δράση μωσχεύματος έναντι λευχαιμίας με την επανέγχυση λευκοκυττάρων δότη (donor lymphocyte infusion, DLI). Η πρακτική αυτή είναι σταθερά αποτελεσματική στις περιπτώσεις χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, ενώ στις περιπτώσεις ΟΜΛ είναι λιγότερο προβλέψιμη και εξαρτάται εν πολλοίς και από την επιθετικότητα της υποτροπής. Σε περιπτώσεις υποτροπής μετά τον 1ο χρόνο από την allo-SCT έχει δοκιμαστεί και η απόσυρση της ανοσοκαταστολής και η εφαρμογή 2ης allo-SCT.<sup>75,76</sup>

Τέλος, εντυπωσιακά είναι τα αποτελέσματα πρόσφατης μελέτης από εφαρμογή της ASCT σε προχωρημένη λευχαιμία (πρωτογενώς ανθεκτική λευχαιμία, η οποία εισήλθε σε ύφεση με θεραπεία διάσωσης/ασθενείς σε CR2 ή καθυστερημένη CR), με DFS 54% στα 5 χρόνια. Πριν από την auto-SCT, χορηγήθηκε θεραπεία ενίσχυσης με αρασιτίνη/ετοποσιδίνη.<sup>77</sup>

## 6. ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΣΤΗΝ ΟΞΕΙΑ ΜΥΕΛΟΓΕΝΗ ΛΕΥΧΑΙΜΙΑ

Οι πλέον σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες στην ΟΜΛ είναι οι ακόλουθοι:

- Η ηλικία του ασθενούς. Στην ηλικία των 50 ετών η συχνότητα εμφάνισης της νόσου είναι 3–5 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα, στην ηλικία των 70 ετών 15/100.000 και στην ηλικία των 90 ετών 35/100.000, δηλαδή μετά τα 50 η αύξηση της επίπτωσης είναι εκθετική
- Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων κατά τη διάγνωση

- Η ανάπτυξη της λευχαιμίας *de novo* ή εάν έχει προηγηθεί μυελοδυσπλασία (ΜΔΣ) ή λευχαιμογόνος θεραπεία (therapy related AML, t-AML)
- Η παρουσία ειδικών κυτταρογενετικών ανωμαλιών και η επακόλουθη ταξινόμηση σε ομάδες κινδύνου (πίν. 3)
- Η έκφραση του CD34
- Η έκφραση του MDR1
- FAB M0, M1, M5, M6, M7
- Δυσπλαστική μορφολογία κατά τη διάγνωση
- Εξωμυελική νόσος κατά τη διάγνωση
- Ανάλογη, πλέον του ενός κύκλου, χημειοθεραπεία για επίτευξη πλήρους ύφεσης. Οι δέκα αυτοί παράγοντες κινδύνου αφορούν κατεξοχήν ασθενείς με ΟΜΛ, οι οποίοι θεραπεύονται μόνο με χημειοθεραπεία<sup>76</sup>
- Αυξανόμενη πρακτική σημασία αποκτά η ταυτοποίηση ειδικών γονιδίων με εκλεκτική έκφραση σε αιμοποιητικά κύτταρα, κύριος εκπρόσωπος των οποίων είναι το FLT3, μια διαμεμβρανική κινάση της τυροσίνης (μέλος της οικογένειας των υποδοχέων PDGF, FMS και KIT), τα οποία εμπλέκονται στον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου. Παρόλο που η προγνωστική σημασία του FLT3 ITD εξασθενεί με τα εντατικά θεραπευτικά σχήματα, η πολυπαραγοντική ανάλυση έχει δείξει ότι το FLT3 ITD συνιστά ισχυρό προγνωστικό παράγοντα κινδύνου υποτροπής, επιβίωσης ελεύθερης νόσου και συνολικής επιβίωσης<sup>39</sup>
- Σε ασθενείς με t(8;21), ο αυξημένος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και όχι η ηλικία είναι ο μείζων προγνωστικός παράγοντας για τον κίνδυνο υποτροπής, την DFS και την OS<sup>78</sup>

- Σε ασθενείς με *inv(16)*, *t(16;16)*, ο μείζων προγνωστικός παράγοντας για την υποτροπή, την DFS και την OS είναι η ηλικία >35 ετών. Για την επίτευξη ύφεσης, κακοί προγνωστικοί παράγοντες είναι είτε ο αριθμός λευκών >120.000/μL, είτε ο αριθμός αιμοπεταλίων <30.000/μL. Η έκβαση όμως των ασθενών σε CR δεν επηρεάζεται από τον αριθμό των λευκών και είναι παρόμοια μεταξύ ασθενών οι οποίοι έλαβαν είτε αλλογενή μεταμόσχευση, είτε υψηλές, είτε ενδιάμεσες δόσεις αρασυνίνης<sup>79</sup>
- Από πρόσφατα δεδομένα της συνεργατικής ομάδας (German AML Cooperative Group, GAMLCCG) τεκμηριώνεται ότι η πρώιμη κάθαρση των βλαστών στο

Πίνακας 3. Κυτταρογενετική ταξινόμηση και ομάδες κινδύνου στην οξεία μυελογενή λευχαιμία ενηλίκων.\*

Κυτταρογενετική ανωμαλία	Συχνότητα	Γονίδια σύντηξης (fusion genes)	Γενετικοί και βιολογικοί τροποποιητές της έκβασης
<b>A. Ευνοϊκός κυτταρογενετικός τύπος (ομάδα χαμηλού κινδύνου) RR ≤25% και 4 έτη OS ≥70%</b>			
<i>t(8;21)(q22;q22)</i>	5-8% (<55 ετών) σπάνια (>55 ετών)	<i>AML-1/ETO</i>	FLT3 ITD (9%)+del (9q)+σύμπλοκο
<i>Inv(16)(p13q22)</i>	10%(<45 ετών) σπάνια (>45 ετών)	<i>CBFβ/MYH11</i>	FLT3 ITD (7%)
<i>t(1;16)(p13;q22)</i>			
<i>t(15;17)(p21;q11)</i>	15% (<45 ετών) σπάνια (>45 ετών)	<i>PML-RARα</i>	FLT3 ITD (37%)
Μεταβλητές:			
<i>t(11;17)(q23;q11)</i>		<i>PLZ-RARα</i>	
<i>t(5;17)(q23;q11)</i>		<i>NPM-RARα</i>	
<i>t(11;17)(q13;q11)</i>		<i>NuMA-RARα</i>	
<b>B. Ενδιάμεσος κυτταρογενετικός τύπος (ομάδα ενδιάμεσου κινδύνου) RR 50% και 4 έτη OS 40-50%</b>			
+8	10%		FLT3 ITD (28%)
Φυσιολογικός καρυότυπος	15-20%		FLT3 ITD (34%) MLL ITD (10%)
Άλλοι: -Y, +6			
Όλοι οι άλλοι τύποι μη ευνοϊκοί ή δυσμενείς			
FLT3 ITD (20-30%)			
<b>Γ. Δυσμενής κυτταρογενετικός τύπος (ομάδα υψηλού κινδύνου) RR 70% και 4 έτη OS ≤20%</b>			
<i>Abn11q23</i>		<i>MLL</i>	FLT3 ITD (0%)
Συχνές μεταβλητές:			
<i>t(;11)(q21;q23)</i>	5-7%	<i>MLL/AF4</i>	
<i>t(9;11)(q22;q23)</i>		<i>MLL/AF9</i>	
<i>t(11;19)(q23;q13.1)</i>		<i>MLL/AFLL</i>	
<i>t(11;19)(q23;q13.3)</i>		<i>MLL/ENL</i>	
<i>t(6;9)(q23;q34)</i>	<1%	<i>DEK/CAN</i>	<i>Inv(3)(q21q26)</i>
<i>t(3;3)(q21;q26)</i>	3-5%	<i>Ribophorin/EV11</i>	FLT3 ITD (17%)
<i>-5/del(5q)</i>	<10% (<45 ετών)		MDR ανθεκτικό στο φάρμακο
	>10% (>45 ετών)		FLT3 ITD (0%)
<i>-7/del(7q)</i>	<10% (<45 ετών)		MDR ανθεκτικό στο φάρμακο
	>10% (>45 ετών)		FLT3 ITD (7%)

Άλλα: 20q, 21q, del(9q), t(9;22), abn 17p, σύμπλοκα καρυότυπων (≥3)

\* Επισημαίνεται ότι η ταξινόμηση αυτή χρησιμοποιείται από τις συνεργατικές ομάδες των ΗΠΑ (Intergroup), ενώ η Βρετανική ομάδα (MRC) ταξινομεί τις κυτταρογενετικές ανωμαλίες *abn 11q23*, *del(9)*, *del(7q)* χωρίς άλλες ανωμαλίες, καθώς και το σύμπλοκο *abn* ≥3 αλλά ≤5, στην ομάδα ενδιάμεσου και όχι υψηλού κινδύνου, όπως η Intergroup

μυελό τη 16η ημέρα (D16) μετά τη θεραπεία εφόδου συνιστά μείζονα ανεξάρτητη προθεραπευτική προγνωστική παράμετρο. Πράγματι, ο αριθμός των βλαστών στο μυελό την D16 είναι σημαντικός για τις ομάδες υψηλού και ενδιάμεσου κινδύνου (όχι για τις ομάδες κυτταρογενετικώς χαμηλού κινδύνου) και προοιωνίζει την επίτευξη πλήρους ύφεσης και τη μακροπρόθεσμη τελική έκβαση ακόμη και σε ασθενείς όπου επιτεύχθηκε πλήρης ύφεση (CR)<sup>80</sup>

- Νεότερα δεδομένα από τις ομάδες HOVON (Dutch-Belgian Cooperative-Hemato-Oncology) και SAKK (Swiss Cancer) τεκμηριώνουν την ισχυρή προγνωστική αξία της μη ανεύρεσης βλαστών (0%) και εξωμυελικής νόσου, μετά τη θεραπεία εφόδου, στη RR και την DFS. Ταυτόχρονα, επιβεβαιώνεται η αξία του ορίου 5% των βλαστών, με προϊούσα αύξηση της πιθανότητας υποτροπής όταν οι βλάστες ανέλθουν σε 6–10% μετά τον πρώτο κύκλο εφόδου.<sup>81</sup>

Με δεδομένο ότι η allo-SCT θα προσθέσει λίγα ποσοστά στην πιθανότητα επιβίωσης, η απόφαση για την αξία της επιλογής της allo-SCT πρέπει να ληφθεί από τον ασθενή.<sup>39</sup>

Επισημαίνεται ότι η ανωτέρω ταξινόμηση χρησιμοποιείται από τις συνεργαζόμενες ομάδες κλινικών μελετών των ΗΠΑ. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε πρόσφατη μελέτη επί 1213 *de novo* ΟΜΛ ενηλίκων, οι σύνθετες καρυοτυπικές ανωμαλίες δεν επηρέαζαν την ευνοϊκή έκβαση των ασθενών με t(8;21), inv(16)/t(16;16) ή t(9;11). Στη μελέτη αυτή αναφέρεται ότι η ομάδα με ευνοϊκό καρυότυπο είχε CR 88% και OS 24%, με ενδιάμεσο καρυότυπο CR 67% και OS 55% και με δυσμενή καρυότυπο CR 32% και OS 5%.<sup>82</sup>

## 7. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά την ύπαρξη μεγάλων προοπτικών μελετών σύγκρισης των allo-SCT, εντατικοποιημένης χημειοθεραπείας (IC) και ASCT, παραμένει ακόμη ασαφής η βέλτιστη θεραπευτική επιλογή στην ΟΜΛ μετά την ύφεση.

Ωστόσο, φαίνεται ότι ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν χρειάζονται auto-SCT, αφού η έκβασή τους με IC είναι άριστη. Δεν υπάρχει αδιαμφισβήτητη απόδειξη ότι οι ασθενείς με συμβατικό (ενδιάμεσο) κίνδυνο έχουν με-

γαλύτερη ωφέλεια με allo-SCT απ' ό,τι με IC, δεδομένης και της συχνά κακής ποιότητας ζωής μετά από allo-SCT. Η τελική επιλογή καλό είναι να επαφίεται στους ασθενείς. Ο ρόλος της allo-SCT σε ασθενείς υψηλού κινδύνου παραμένει επίσης ασαφής, αν και ορισμένες μελέτες έχουν δείξει κάποια συγκριτική υπεροχή της allo-SCT έναντι της IC. Θα πρέπει όμως να επισημανθεί ότι όλες αυτές οι προοπτικές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει μυελικά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (bone marrow stem cells, BMSCT), ενώ από πρόσφατα δεδομένα προκύπτει ότι με τη χρήση περιφερικών κυττάρων (peripheral blood stem cells, PBSCT) επιτυγχάνεται ελάττωση του ποσοστού υποτροπών (relapse rate, RR) συγκριτικά με τα BMSCT.<sup>62</sup> Τα ευρήματα αυτά χρήζουν επιβεβαίωσης με προοπτικές μελέτες. Ο αριθμός των χημειοθεραπευτικών κύκλων που απαιτείται προμεταμοσχευτικά παραμένει επίσης ασαφής και ενδεχομένως να επηρεάζεται από την ύπαρξη FLT3 και την παρουσία υπολειπόμενης νόσου (minimal residual disease, MRD). Συνεχίζεται η προσπάθεια ελάττωσης της περιμεταμοσχευτικής θνητότητας (transplant residual mortality, TRM) με τη χρήση NST και την εφαρμογή μοσχεύματος με αφαίρεση T-λεμφοκυττάρων και τη χορήγηση του νεότερου ανοσοκατασταλτικού rapamycin.<sup>52</sup> Με τα δεδομένα αυτά, η έρευνα της ECOG βελτίωσε τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας, με αύξηση των δόσεων της νταουνορουμπισίνης στα 90 mg/m<sup>2</sup> για 3 ημέρες και προσθήκη του anti-CD33.

Αξιοσημείωτο είναι ότι η μελέτη MRC AML-15 αποφάσισε την εγκατάλειψη της auto-SCT, αφού δεν τεκμηρίωσε υπεροχή της ASCT στην OS. Στους ασθενείς ηλικίας <35 ετών, οι οποίοι έχουν συμβατό συγγενικό δότη, εφαρμόζεται allo-PBSCT/BMSCT. Αντίθετα, στους ασθενείς ηλικίας 35–45 ετών, οι οποίοι επίσης έχουν συμβατό συγγενικό δότη, επιχειρείται είτε κλασική allo-PBSCT είτε NST.<sup>39</sup>

Τέλος, με δεδομένο ότι μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί περισσότερες από 200 διαφορετικές χρωμοσωμιακές διαμεταθέσεις και μεταλλάξεις, ο μακροπρόθεσμος μελλοντικός στόχος των ερευνητών είναι η ανάπτυξη θεραπειών με στόχο αυτά τα ογκογονίδια. Πράγματι, η τρέχουσα θεραπευτική υπόσχεση σε επίπεδο μοριακού στόχου βρίσκει κλινική εφαρμογή στους ανασταλτές της τυροσίνης κινάσης FLT3 και c-KIT.<sup>81</sup>

## ABSTRACT

## Curative strategies in acute myeloid leukemia in younger adults

N.I. ANAGNOSTOPOULOS

*Department of Clinical Hematology, "G. Gennimatas" Athens General Hospital, Athens, Greece**Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(3):221–238*

The treatment of acute myeloid leukemia (AML) generally involves the administration of cytotoxic chemotherapy to eradicate the malignant cells, which permits restoration of normal hematopoiesis by normal residual stem cells. The outcome for adults with AML depends not only on the age of the patient but also on the intensity of post-remission therapy and on the biologic characteristics of the disease, including the karyotype and the expression of the multidrug resistant (mdr) phenotype. The French-American-British (FAB) classification allows the uniformity of diagnosis at morphologic subtypes of AML. The new WHO classification correlates morphology, cytochemistry, immunophenotype, karyotype, and molecular genetics with clinical features. Improvements in outcome have been achieved primarily because of better supportive care, post-remission intensive chemotherapy (IC), autologous stem cell transplantation (auto-SCT) or allogeneic stem cell transplantation (allo-SCT). Patients with standard-risk disease have traditionally been referred for a matched sibling allograft if a donor is available and the patient's performance status is adequate. In recent years, chemotherapy post-remission has improved outcome, with 50% 5-year overall survival (OS) and 40% disease-free survival (DFS) similar to that achieved with allo-SCT, narrowing the differences between chemotherapy and such transplants.

**Key words:** Acute myeloid leukemia, Allo-SCT, Auto-SCT, Complete remission, Post-remission therapy, Remission induction

## Βιβλιογραφία

- BENNETT JM, CATOVSKY D, DANIEL MT, FLANDRIN G, GALTON DA, GRALNICK HR, SULTAN C. Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. A report from the French-American-British group. *Ann Intern Med* 1985, 103:620–625
- HARRIS NL, JAFFE ES, DIEBOLD J, FLANDRIN G, MULLER-HERMELINK HK, VARDIMAN J ET AL. World Health Organization classification of neoplastic diseases of hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting. *J Clin Oncol* 1999, 17:3835–3849
- ARMSTRONG SA, STAUNTON JE, SILVERMAN LB, PIETERS R, DEN BOER ML, MINDEN MD ET AL. MLL translocations specify a distinct gene expression profile that distinguishes a unique leukemia. *Nat Genet* 2002, 30:41–47
- MAYER RJ, DAVIS RB, SCHIFFER CA, BERG DT, POWELL BL, SCHULMAN P ET AL. For the cancer and leukemia group B: intensive post-remission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1994, 331:896–903
- BENNETT JM, YOUNG ML, ANDERSEN JW, CASSILETH PA, TALLMAN MS, PAIETTA E ET AL. Long-term survival in acute myeloid leukaemia: the Eastern Cooperative Oncology Group experience. *Cancer* 1997, 80:2205–2209
- FOPP M, FEY MF, BACCHI M, CAVALLI F, GMEUER J, JACKY E ET AL. Post-remission therapy of adult acute myeloid leukemia: One cycle of high-dose versus standard dose cytarabine. Leukemia Project Group of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Ann Oncol* 1997, 8:251–256
- EDELSTEIN M, VIETTI T, VALORIOTE F. Schedule dependent synergism for the combination of 1-β-D-arabinofuranosyl cytosine and daunorubicin. *Cancer Res* 1973, 33:293–299
- PREISLER H, DAVIS RB, KIRSHNER J, DUPRE E, RICHARDS F 3RD, HOAGLAND HC ET AL. Comparison of three remission induction regimens and two post-remission strategies for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia: a cancer and leukemia group B study. *Blood* 1987, 69:1441–1449
- DILLMAN RO, DAVIS RB, GREEN MR, WEISS RB, GOTTLIEB AJ, CAPLAN S ET AL. A comparative study of two different doses of cytarabine for acute myeloid leukemia: a phase III study of cancer and leukemia group B. *Blood* 1991, 78:2520–2526
- ROWE JM, TALLMAN MS. Intensifying induction therapy in acute myeloid leukemia: has a new standard of care emerged? *Blood* 1997, 90:2121–2126
- WEICK JK, KOPECKY KJ, APPELBAUM FR, HEAD DR, KINGSBURY LL, BALCERZAK SP ET AL. A randomized investigation of high-dose versus standard dose cytosine arabinoside with daunorubicin in patients with previously untreated acute myeloid leukemia: A Southwest Oncology Group study. *Blood* 1996, 88:2841–2849
- WIERNIK PH, BANKS PL, CASE DC JR, ARLIN ZA, PERIMAN PO, TODD MB ET AL. Cytarabine plus idarubicin or daunorubicin as induction and consolidation therapy for previously untreated adult patients with acute myeloid leukemia. *Blood* 1992, 79:313–319

13. VOGLER WR, VELEZ-GARCIA E, WEINER RS, FLAUM MA, BARTOLUCCI AA, OMURA GA ET AL. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group study. *J Clin Oncol* 1992, 10:1103–1111
14. BERMAN E, HELLER G, SANTORSA J, MCKENZIE S, GEE T, KEMPIN S ET AL. Results of a randomized trial comparing idarubicin and cytosine arabinoside in adult patients with newly diagnosed acute myelogenous leukemia. *Blood* 1991, 77:1666–1674
15. MANDELLI F, PETTI MC, ARDIA A, DI PIETRO N, DI RAIMONDO F, GANZINA F ET AL. A randomized clinical trial comparing idarubicin and cytarabine to daunorubicin and cytarabine in the treatment of acute non-lymphoid leukemia. A multicentric study from the Italian Co-operative Group GIMEMA. *Eur J Cancer* 1991, 27:750–755
16. USUI N, DOBASHI N, KOBAYASHI T, YANO S, MAKI N, ASAI O ET AL. Role of daunorubicin in the induction therapy for adult acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1998, 16:2086–2092
17. PAVLOVSKY S, GONZALEZ LLAVEN J, GARCIA MARTINEZ MA, SOBREVILLA P, EPPINGER-HELFT M, MARIN A ET AL. A randomized study of mitoxantrone plus cytarabine versus daunorubicin plus cytarabine in the treatment of previously untreated adult patients with acute non-lymphocytic leukemia. *Ann Hematol* 1994, 60:11–15
18. ROWE JM, NEUBERG D, FRIEDENBERG W, BENNETT JM, PAIETTA E, MAKARY AZ ET AL. A phase III study of daunorubicin vs idarubicin vs mitoxantrone for older adult patients (>55 years) with acute myelogenous leukemia (AML): A study of the Eastern European Cooperative Oncology Group. *Blood* 1998, 92:1284a
19. ZITTOUN R, SUCIU S, WATSON M, SOLBU G, MUUS P, MANDELLI F ET AL. Comparison of three intercalating agents in induction and consolidation in acute myelogenous leukemia (AML) followed by autologous or allogeneic transplantation. Preliminary results of the EORTC-GIMEMA AML-10 randomized trial (abstract). *Blood* 1999, 94:2923a
20. SCHILLER G, GAJEWSKI J, NIMER S, TERRITO M, HO W, LEE M, CHAMPLIN R. A randomized study of intermediate-dose cytarabine as intensive induction for acute myelogenous leukemia. *Br J Haematol* 1992, 81:170–177
21. BISHOP JF, MATTHEWS JP, YOUNG GA, SZER J, GILLET A, JOSHUA D ET AL. A randomized trial of high-dose cytarabine in induction in acute myeloid leukemia. *Blood* 1996, 87:1710–1717
22. PETERSDORF S, RANKIN C, TEREBOLO H ET AL. A phase II study of standard dose daunomycin and cytosine arabinoside (Ara-C) with high-dose Ara-C induction therapy followed by sequential high-dose Ara-C consolidation for adults with previously untreated acute myelogenous leukemia: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9500). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998, 17:55a
23. BUCHNER T, HIDDEMANN W, WORMANN B, LOFFLER H, GASSMANN W, HAFERLACH T ET AL. Double induction strategy for acute myeloid leukemia: the effect of high-dose cytarabine with mitoxantrone instead of standard dose cytarabine with daunorubicin and 6-thioguanine: a randomized trial by the German AML Cooperative Group. *Blood* 1999, 93:4116–4124
24. MATTHEWS JP, BISHOP JF, YOUNG GA, JUNEJA SK, LOWENTHAL RM, GARSON OM ET AL. Patterns of failure with increasing intensification of induction chemotherapy for AML. The Australian Leukemia Study Group ALSG. *Br J Haematol* 2001, 113:727–736
25. BISHOP JF, LOWENTHAL RM, JOSHUA D, MATTHEWS JP, TODD D, COBCROFT R ET AL. Etoposide in acute non-lymphocytic leukemia: Australian Leukemia Study Group. *Blood* 1990, 75:27–32
26. BISHOP JF, MATTHEWS JP, YOUNG GA, BRADSTOCK K, LOWENTHAL RM. Intensified induction chemotherapy with high-dose cytarabine and etoposide for acute myeloid leukemia: a review and updated results from the Australian Leuk Lymphoma Study Group. *Leukemia* 1998, 28:315–327
27. HANN IM, STEVENS RF, GOLDSTONE AH, REES JK, WHEATLEY K, GRAY RG, BURNETT AK. Randomized comparison of DAT versus ADE as induction chemotherapy in children and younger adults with acute myeloid leukemia. Results of the Medical Research Council's 10th AML trial (MRC AML-10). *Blood* 1997, 89:2311–2318
28. AMADORI S, PAPA G, MELONI G, PACILLI L, MANDELLI F. Daunorubicin, cytosine arabinoside and 6-thioguanine (DAT) combination therapy for the treatment of acute non-lymphocytic leukemia. *Leuk Res* 1979, 3:147–156
29. GANDHI V, ESTEY E, KEATING MJ, PLUNKETT W. Fludarabine potentiates metabolism of cytarabine in patients with acute myelogenous leukemia during therapy. *J Clin Oncol* 1993, 11:116–122
30. ESTEY E, THALL P, ANDREEFF M, BERAN M, KANTARJIAN H, O'BRIEN S ET AL. Use of granulocyte colony stimulating factor before, during and after fludarabine plus cytarabine induction therapy of newly diagnosed acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndromes: Comparison with fludarabine plus cytarabine without granulocyte colony stimulating factor. *J Clin Oncol* 1994, 12:671–679
31. VISANI G, LEMOLI RM, TOSI P, MARTINELLI G, TESTONI N, RICCI P ET AL. Fludarabine-containing regimens severely impair peripheral blood stem cells mobilization and collection in acute myeloid leukemia patients. *Br J Haematol* 1999, 105:775–782
32. ZITTOUN R, SUCIU S, MANDELLI F, DE WITTE T, THALER J, STRYCKMANS P ET AL. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor associated with induction treatment of acute myelogenous leukemia. A randomized trial by the European Organization for Research and Treatment of Cancer and Leukemia Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1996, 14:2150–2159
33. GODWIN JE, KOPECKY KJ, HEAD DR, WILLMAN CL, LEITH CP, HYNES HE ET AL. A double-blind placebo-controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor in elderly patients with previously untreated acute myeloid leukemia: a Southwest Oncology Group study (903). *Blood* 1998, 91:3607–3615
34. LOWENBERG B, VAN PUTTEN W, THEOBALD M, GMUR J, VERDONCK L, SONNEVELD P ET AL. Effect of priming with granulocyte-colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003, 349:743–752



35. SKIPPER HE, SCHABEL FM Jr, WILCOX WS. Experimental evaluation of potential anti-tumour agents on the criteria and kinetics associated with the curability of experimental leukemia. *J Clin Chemother Rep* 1964, 35:1–9
36. WIERNICK PH. Acute myeloid leukemia. In: Wiernick PH (ed) *Adult leukemias*. American Cancer Society, 2002:204–219
37. PLUNKETT W, LILJEMARK JO, ESTEY E, KEATING MJ. Saturation of ara-CTP accumulation during high dose ara-C therapy: Pharmacological rationale for intermediate dose ara-C. *Semin Oncol* 1987, 14:159–205
38. ELONEN E, ALMQVIST A, HANNINEN A, JANSSON SE, JARVENTIE G, KOISTINEN P ET AL. Comparison between four and eight cycles of intensive chemotherapy in adult acute myeloid leukemia: a randomized trial of the Finnish Leukemia Group. *Leukemia* 1998, 12:1041–1048
39. GOLDSTONE AH, ARIVI I. Stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in the younger adult. In: ASH (ed) *Hematology*. 2002:79–110
40. FEINSTEIN LC, SANDMAIER BM, HEGENBART U, MCSWEENEY PA, MALONEY DG, GOOLEY TA ET AL. Non-myeloablative allografting from human leucocyte antigen-identical sibling donors for treatment of acute myeloid leukemia in first remission. *Br J Haematol* 2003, 120:281–288
41. AVERSA F, TERENCE A, CAROTTI A, FELICINI R, JACUCCI R, ZEI T ET AL. Improved outcome with T-cell-depleted bone marrow transplantation for acute leukemia. *J Clin Oncol* 1999, 17:1545–1550
42. FERRANT A, DOYEN C, DELANNOY A, STRAETMANS N, MARTIAT P, MINEUR P ET AL. Karyotype in acute myeloblastic leukemia: prognostic significance in a prospective study assessing bone marrow transplantation in first remission. *Bone Marrow Transplant* 1995, 15:685–690
43. FUNG H, JAMIESON C, SNYDER D ET AL. Allogeneic bone marrow transplantation (BMT) for AML in first remission (ICR) utilizing fractionated total body irradiation (FTBI) and allogeneic bone marrow transplantation for bcr-abl positive acute lymphoblastic leukemia VP-16: analysis of risk factors for relapse and disease free survival. *Blood* 1999, 94:167a
44. ANDERSON JE, GOOLEY TA, SCHOCH G, ANASETTI C, BENSINGER WI, CLIFT RA ET AL. Stem cell transplantation for secondary acute myeloid leukemia: evaluation of transplantation as initial therapy or following induction chemotherapy. *Blood* 1997, 89:2578–2585
45. TALLMAN MS, ROWLINGS PA, MILONE G, ZHANG MJ, PEREZ WS, WEISDORF D 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
46. CAHN Y, LABOPIN M, GORIN NC ET AL. Impact of cytosine arabinoside (Ara-C) dose given at induction or consolidation before allogeneic or autologous stem cell transplantation (SCT) for acute myeloblastic leukemia in first remission (abstract). *Blood* 1997, 90:1002a
47. GALE RP, HOROWITZ MM, REES JK, GRAY RG, OKEN MM, ESTEY EH ET AL. Chemotherapy versus transplants for acute myeloid leukemia in second remission. *Leukemia* 1996, 10:13–19
48. TOMAS F, GOMEZ-GARCIA DE SORIA V, LOPEZ-LORENZO JL, ARRANZ R, FIGUERA A, CAMARA R ET AL. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in second complete remission. Importance of duration of first complete remission in final outcome. *Bone Marrow Transplant* 1996, 17:979–984
49. PAPAPOPOULOS EB, CARABASI MH, CASTRO-MALASPINA H, CHILDS BH, MACKINNON S, BOULAD F ET AL. T-cell depleted allogeneic bone marrow transplantation as post-remission therapy for acute myelogenous leukemia: Freedom from relapse in the absence of graft-versus-host disease. *Blood* 1998, 91:1083–1089
50. SOIFFER RJ, FAIRCLOUGH D, ROBERTSON M, ALYEA E, ANDERSON K, FREEDMAN A ET AL. CD6-depleted allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia in first complete remission. *Blood* 1997, 89:3039–3046
51. ZITTOUN R, SUCIU S, WATSON M, SOLBU G, MUUS P, MANDELLI F ET AL. Quality of life in patients with acute myelogenous leukemia in prolonged first complete remission after bone marrow transplantation (allogeneic or autologous) or chemotherapy: a cross-sectional study of the EORTC-GIMEMA AML 8A trial. *Bone Marrow Transplant* 1997, 20:307–315
52. BACHAR-LUSTIG E, REICH-ZELIGER S, REISNER Y. Anti-third-party veto CTLs overcome rejection of hematopoietic allografts: synergism with rapamycin and BM cell dose. *Blood* 2003, 102:1943–1950
53. BROWN RA, ADKINS D, KHOURY H, VIJ R, GOODNOUGH LT, SHENOY S, DIPERSIO JF. Long-term follow-up of high risk allogeneic peripheral-blood stem-cell transplant recipients: Graft-versus-host disease and transplant-related mortality. *J Clin Oncol* 1999, 17:806–812
54. BURNETT AK, WHEATLEY K, GOLDSTONE AH, STEVENS RF, HANNIM, REES JH ET AL. The value of allogeneic bone marrow transplant in patients with acute myeloid leukaemia at differing risk of relapse: results of the UK MRC AML 10 trial. *Br J Haematol* 2002, 118:385–400
55. ZITTOUN RA, MANDELLI F, WILLEMZE R, DE WITTE T, LABAR B, RESEGOTTI L ET AL. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukaemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto (GIMEMA) leukemia cooperative groups. *N Engl J Med* 1995, 332:217–223
56. SUSIU S, ZITTOUN R, MANDELLI F ET AL. Allogeneic vs autologous stem cell transplantation according to cytogenetic features in AML patients (pts) 45 years old in first CR: results of the EORTC-GIMEMA AML-10 trial (abstract). *Blood* 2001, 98:481a
57. WHEATLEY K. Current controversies: which patients with acute myeloid leukaemia should receive bone marrow transplantation? A statistician's view. *Br J Haematol* 2002, 118:351–356
58. RIZZOLI V, MANGONI L, CARLO-STELLA C. Autologous bone marrow transplantation in acute myelogenous leukemia (review). *Leukemia* 1992, 6:1101–1106

59. MARTIN C, TORRES A, LEON A, RUBIO V, ALVAREZ MA, HERRERA C ET AL. Autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) mobilized with G-CSF in AML in first complete remission. Role of intensification therapy in outcome. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21:375–382
60. GORIN NC. Autologous stem cell transplantation in acute myelocytic leukemia. *Blood* 1998, 92:1073–1090
61. REIFFERS J, LABOPIN M, SANZ M, KORBLING M, BLAISE D, DE LA RUBIA J, GORIN NC. Autologous blood cell vs marrow transplantation for acute myeloid leukemia in complete remission: An EBMT retrospective analysis. *Bone Marrow Transplant* 2000, 25:1115–1123
62. BENSINGER WI, MARTIN PJ, STORER B, CLIFT R, FORMAN SJ, NEGRIN R ET AL. Transplantation of bone marrow as compared with peripheral-blood cells from HLA-identical relatives in patients with hematologic cancers. *N Engl J Med* 2001, 344:175–181
63. FRUEHANF S. It's moving day: factors affecting peripheral blood stem mobilization and strategies for improvement. *Br J Haematol* 2003, 122:360–375
64. CASSILETH PA, HARRINGTON DP, APPELBAUM FR, LAZARUS HM, ROWE JM, PAIETTA E ET AL. Chemotherapy compared with autologous or allogeneic bone marrow transplantation in the management of acute myeloid leukemia in first remission in the management of acute myeloid leukemia in first remission. *N Engl J Med* 1998, 339:1649–1656
65. HAROUSSEAU JL, CAHN JY, PIGNON B, WITZ F, MILPIED N, DELAIN M ET AL. Comparison of autologous bone marrow transplantation and intensive chemotherapy as post-remission therapy in adult acute myeloid leukaemia. The Groupe Quest Est Leukemias Aignes Myeloblastiques (GOELAM). *Blood* 1997, 90:2978–2986
66. BURNETT AK, GOLDSTONE AH, STEVENS RM, HANN IM, REES JK, GRAY RG, WHEATLEY K. Randomized comparison of addition of autologous bone marrow transplantation to intensive chemotherapy for acute myeloid leukemia in first remission: results of MRC AML-10 trial. *Lancet* 1998, 351:700–708
67. WHEATLEY K, BURNETT AK, GOLDSTONE AH, GRAY RG, HANN IM, HARRISON CJ ET AL. A simple robust, validated and highly predictive index for the determination of risk-directed therapy in acute myeloid leukemia derived from the MRC AML-10 trial. *Br J Haematol* 1999, 107:69–79
68. BROWN RA, ADKINS D, KHOURY H, VIJ R, GOODNOUGH LT, SHENOY S, DIPERSIO JF. Long-term follow-up of high risk allogeneic peripheral-blood stem-cell transplant recipients: graft-versus-host disease and transplant-related mortality. *J Clin Oncol* 1999, 17:806–812
69. PARKER PM, CHAO N, NADEMANEE A, O'DONNELL MR, SCHMIDT GM, SNYDER DS ET AL. Thalidomide as salvage therapy for chronic graft-versus-host disease. *Blood* 1995, 89:3604–3609
70. BYRD JC, DODGE RK, CARROLL A, BAER MR, EDWARDS C, STAMBERG J ET AL. Patients with t(8;21) (q22;q22) and acute myeloid leukemia have superior failure-free and overall survival when repetitive cycles of high-dose cytarabine are administered. *J Clin Oncol* 1999, 17:3767–3775
71. DASTUGUE N, PAYEN C, LAFAGE-POCHITALOFF M, BERNARD P, LEROUX D, HUGUET-RIGAL F ET AL. Prognostic significance of karyotype in *de novo* adult acute myeloid leukemia. The BGMT group. *Leukemia* 1995, 9:1491–1498
72. STEIN AS, O'DONNELL MR, SLOVAK ML, NADEMANEE A, DAGIS A, SCHMIDT GM ET AL. High-dose cytosine arabinoside and daunorubicin induction therapy for adult patients with *de novo* non M3 acute myelogenous leukemia: impact of cytogenetics on achieving a complete remission. *Leukemia* 2000, 14:1191–1196
73. ROBATINER A, HENDERSON ES. Acute myelogenous leukemia. In: Lister TA, Greave MF (eds) *Leukemia*. 7th ed. 2002:485–520
74. ANDERLINI P, GHADDAR HM, SMITH TL, PIERCE S, KANTARJIAN HM, O'BRIEN S ET AL. Factors predicting complete remission and subsequent disease free survival after a second course of induction therapy in patients with acute myeloid leukemia resistant to the first. *Leukemia* 1996, 10:964–969
75. LISO V, IACOPINO P, AVVISATI G, PETTI MC, BROCCIA G, CAROTENUTO M ET AL. Outcome of patients with acute myeloid leukemia who failed to respond to a single course of first-line induction therapy: a GIMEMA study of 218 unselected consecutive patients. *Leukemia* 1996, 10:1443–1452
76. SPIELBERGER RT, FORMAN SJ. Treatment of adult acute myelogenous leukemia. In: Ching-Hoi Pui (ed) *Treatment of acute leukemias. New directions for clinical research*. Human Press, 2003:279–287
77. LINKER CA, DAMON LE. Riesca autologous stem cell transplantation for advanced acute myeloid leukaemia. *Bone Marrow Transplant* 2002, 29:297–301
78. NGUYEN S, LEBLANC T, FENAUX P, WITZ F, BLAISE D, PIGNEUX A ET AL. A white blood cell index as the main prognostic factor in t(8;21) acute myeloid leukaemia (AML): a survey of 161 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2002, 99:3517–3523
79. DELAUNAY J, VEY N, LEBLANC T, FENAUX P, RIGAL-HUGUET F, WITZ F ET AL. Prognosis of inv 16/t(16;16) acute myeloid leukemia (AML): a survey of 110 cases from the French AML Intergroup. *Blood* 2003, 102:462–469
80. KERN W, HAERLACH T, SCHOCH C, LOFFLER H, GASSMANN W, HEINECKE A ET AL. Early blast clearance by remission induction therapy is a major independent prognostic factor for both achievement of complete remission and long-term outcome in acute myeloid leukemia: data from the German AML Cooperative Group (AMLCCG) 1992 trial. *Blood* 2003, 101:64–70
81. LOWENBERG B. Current issues in treating AML. In: ASH (ed) *Hematology*. 2003:82–101
82. BYRD JC, MROZEK K, DODGE RK, CARROLL AJ, EDWARDS CG, ARTHUR DC ET AL. Pre-treatment cytogenetic abnormalities are predictive of induction success, cumulative incidence of relapse, and overall survival in adult patients with *de novo* acute myeloid leukaemia: results from cancer and leukemia group B (CALGB 8461). *Blood* 2002, 100:4325–4336

*Corresponding author:*

N.I. Anagnostopoulos, 154 Messoghion Ave., GR-115 27 Hologos, Greece  
e-mail: anagnos@otenet.gr