

Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](http://SciVerse.Sciencedirect.com)

Acta Haematologica Polonica

journal homepage: www.elsevier.com/locate/achaem

Praca poglądowa/Review

Terapia celowana i transplantacja komórek krwiotwórczych szansą na wyleczenie chorych z ostrą białaczką szpikową



Targeted therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation may cure patients with acute myeloid leukemia

Sławomira Kyrzcz-Krzemień*, Grzegorz Helbig, Mirosław Markiewicz

Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku, Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, Kierownik: prof. dr hab. Sławomira Kyrzcz-Krzemień, Katowice, Polska

INFORMACJE O ARTYKULE

Historia artykułu:

Otrzymano: 31.05.2013

Zaakceptowano: 04.07.2013

Dostępne online: 19.07.2013

Słowa kluczowe:

- ostra białaczka szpikowa
- leczenie celowane
- allogeniczna transplantacja komórek krwiotwórczych

Keywords:

- Acute myeloid leukemia
- Targeted therapy
- Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

A B S T R A C T

Acute myeloid leukemia (AML) is a heterogeneous disorder with a diverse prognosis. About 70% of AML patients may achieve complete remission after conventional chemotherapy, but long-term outcome remains unsatisfactory. The development of molecular biology resulted in a better understanding of AML pathogenesis as well as it allowed us the introduction of targeted therapy. However, most AML patients still require the allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (alloHSCT) to be cured. The long-term results of alloHSCT for AML depend on a variety of factors including the age at transplant, the presence of well-defined risk factors and disease status at transplant. It seems that the combination of targeted therapy with conventional chemotherapy and subsequent alloHSCT may be a chance for curing a significant proportion of AML patients.

© 2013 Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów, Instytut Hematologii i Transfuzjologii. Published by Elsevier Urban & Partner Sp. z o.o. All rights reserved.

Wprowadzenie

Ostra białaczka szpikowa (OBS) jest najczęstszą ostrą białaczką spotykaną u osób dorosłych. Chociaż około 60–70% chorych uzyskuje całkowitą remisję po standardowym leczeniu indukującym, tj. kombinacji arabinozydu cytozynowego

z antracykliną (3 + 7), to u znacznego odsetka tych pacjentów następuje nawrót choroby z opornością na leczenia kolejnych linii. Wysokie dawki arabinozydu cytozynowego oraz allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych (alloHSCT) poprawiły rokowanie, jednak odległe wyniki leczenia nadal pozostają niezadawalające, szczególnie w starszej grupie chorych. Wydaje się zatem konieczne

* Adres do korespondencji: Katedra i Klinika Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Dąbrowskiego 25, 40-032 Katowice, Polska. Tel.: +48 32 259 12 82; fax: +48 32 255 49 85.

Adres email: klinhem@sum.edu.pl (S. Kyrzcz-Krzemień).

wdrożenie nowych opcji terapeutycznych celem wydłużenia przeżycia chorych i poprawy jakości ich życia [1]. Intensywny rozwój biologii molekularnej pozwolił na lepsze zrozumienie patogenezy OBS, ze względu jednak na znaczną heterogenność tej jednostki chorobowej, nie jest możliwe obecnie zastosowanie uniwersalnego leczenia celowanego. Badania genetyczne ostatnich kilku lat pozwoliły na identyfikację wielu nowych mutacji u chorych z OBS, część z nich ma znaczenie rokownicze, niektóre są już wykorzystywane w praktyce jako potencjalne cele terapii [2].

Inhibitory FLT3

FLT3 (*Fms-like tyrosine kinase 3*) należy do receptorów kinaz tyrozynowych klasy III. Wysoka ekspresja tego receptora obserwowana jest w wielu nowotworach hematologicznych, zwłaszcza OBS [3]. Najczęściej występującą mutacją FLT3 w OBS jest wewnątrzrandemowa duplikacja (FLT3-ITD), którą wykrywa się u 15–35% chorych [4]. Wykazano, że obecność tej mutacji jest związana z wysoką liczbą leukocytów, prawidłowym wynikiem badania cytogenetycznego oraz zdecydowanie gorszym rokowaniem w porównaniu z pacjentami bez tej mutacji [5]. Obecnie w trakcie badań klinicznych jest kilka inhibitorów FLT3, a dotychczasowe wyniki są obiecujące. Część spośród tych leków podawana jest w połączeniu z konwencjonalną chemioterapią. Najwięcej danych zebrano w odniesieniu do sorafenibu. W I fazie badania uczestniczyło 50 chorych z oporną lub nawrotową OBS. Redukcję odsetka blastów we krwi obwodowej i/lub szpiku uzyskano u 17 pacjentów, a kryteria całkowitej remisji choroby spełniło 10% chorych [6]. Lek ten wykazuje także skuteczność w przypadku nawrotu OBS z obecną mutacją FLT3-ITD po alloHSCT [7]. Kilka badań fazy II dotyczyło oceny skuteczności inhibitora FLT3 – lestaurynibu zarówno u chorych z oporną postacią OBS jak i *de novo* w grupie chorych starszych. W obydwu tych badaniach z udziałem niewielkiej populacji pacjentów nie uzyskano zadowalających wyników w zakresie wskaźnika odpowiedzi całkowitej i częściowej, wykazano jednak istotną aktywność kliniczną pod postacią zmniejszenia odsetka blastów [8, 9]. Midostaurin (PKC412) to kolejny bloker wielokina-zowy, który podawano chorym z OBS i mutacją FLT3-ITD. Szczególnie obiecujące są wyniki leczenia midostaurinem w połączeniu z konwencjonalną chemioterapią u chorych w młodszej grupie wiekowej z noworozpoznaną OBS. Wskaźnik całkowitych remisji wynosił 80%, a prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia po roku i 2 latach było porównywalne z populacją pacjentów bez mutacji FLT3 [10]. Największe jednak nadzieje wiąże się z inhibitorami II generacji, których przedstawicielem jest quizartinib. Lek ten charakteryzuje się wysoką biodostępnością i znaczną selektywnością działania. Wyniki I fazy badania u chorych z oporną OBS wskazują na skuteczność leczenia bez względu na status mutacji FLT3. Ogółem, odpowiedź na terapię uzyskano u 30% chorych [11].

Inhibitory c-KIT

Obecność mutacji receptora c-KIT jest związana z niekorzystnym rokowaniem u chorych z OBS i obecnością translokacji

t(8;21). W tej populacji pacjentów zaobserwowano wysoki wskaźnik nawrotów choroby i krótszy czas do progresji w porównaniu z chorymi bez mutacji [12]. Wyniki leczenia imatynibem w dawce 600 mg dziennie u pacjentów z oporną OBS lub niekwalifikujących się do chemioterapii mogą wskazywać na skuteczność takiego postępowania, jednak dalsze badania są konieczne [13].

Inhibitory RAS

Mutacje genów RAS występują u 25% chorych z noworozpoznaną OBS, a ich znaczenie rokownicze pozostaje niejasne [14]. Zablockowanie transferazy farnesyly (FTI), enzymu koniecznego dla funkcji białka RAS, może mieć znaczenie praktyczne. Tipifarnib był stosowany w starszej grupie wiekowej jako monoterapia dotychczas nieleczonej OBS. Całkowitą remisję uzyskano u 14% chorych, a wskaźnik wszystkich odpowiedzi wynosił 23% [15]. Kolejne badania nie potwierdziły skuteczności tej grupy leków [16].

Inhibitory JAK2

Mutacja JAK2V617F występuje u niewielkiego odsetka chorych z OBS, jednak najczęściej u pacjentów z t(8;21) i jej obecność jest związana z niekorzystnym rokowaniem [17]. Wyniki fazy II leczenia z zastosowaniem ruxolitynibu w opornych postaciach białaczek zostały niedawno opublikowane przez autorów z MD Anderson. Wykazano jedynie niewielką skuteczność przeciwbiałaczkową i to zwłaszcza u chorych z OBS poprzedzoną nowotworem mieloproliferacyjnym [18].

Inne potencjalne cele molekularne

Aktualnie w fazie badań klinicznych pozostają cząsteczki skierowane przeciwko mutacjom MLL, PLK1, IDH i EZH2 [19].

Leki epigenetyczne

Zmiany epigenetyczne obejmujące hipermetylację DNA i acetylację histonów występują często u chorych z ostrymi białaczkami i mogą być odwracalne po zastosowaniu leków hipometylujących oraz inhibitorów deacetylazy histonowej. Aktualnie dostępne są wyniki badań fazy III 2 leków hipometylujących u chorych z ostrą białaczką szpikową i pułą komórek blastycznych w szpiku nieprzekraczającą 30%. Pacjenci w starszej grupie wiekowej otrzymywali azacytydynę lub konwencjonalne leczenie (CT), które obejmowało małe dawki arabinozydu cytozyny, standardową chemioterapię lub leczenie wspomagające. Po okresie obserwacji wynoszącej 20 miesięcy mediana przeżycia w grupie leczonej azacytydyną wynosiła 24,5 miesiąca i była znacząco statystycznie dłuższa niż w grupie CT (16 miesięcy; $p = 0,005$) [20]. Ostatnio opublikowano wyniki badania oceniające skuteczność decytabiny vs CT w populacji chorych starszych z OBS pośredniego i wysokiego ryzyka cytogenetycznego. Autorzy wykazali

nieznaczące statystycznie dłuższe przeżycie oraz istotnie większy wskaźnik całkowitych remisji w grupie chorych leczonych decytabiną (17,8% vs 7,8%). Zaprezentowano także wyniki fazy II terapii inhibitorem deacetylazy histonowej – vorinostatem w monoterapii u pacjentów z nawrotową OBS. Nie wykazano istotnej aktywności przeciwbiałaczkowej w tej grupie chorych, a dalsze badania powinny być ukierunkowane na leczenie skojarzone vorinostatu z konwencjonalną chemioterapią [21].

Leki immunomodulujące

Dane przedstawiające wyniki leczenia z zastosowaniem leków immunomodulujących w OBS są skąpe. Niedawno przedstawiono wyniki fazy II monoterapii lenalidomidem u chorych z oporną i nawrotową OBS. 18 chorych otrzymało lek w dawce 5–25 mg dziennie w cyklach 28-dniowych. Całkowitą remisję uzyskano u 2 chorych, a czas odpowiedzi nie przekraczał 6 miesięcy. Kontynuacja badań jest konieczna w celu oceny terapii skojarzonej i profilu bezpieczeństwa [22].

Pomimo obserwowanego rozwoju terapii celowanej w OBS i prowadzonych aktualnie badań, jedynym sposobem wyleczenia tej choroby pozostaje allogeniczna transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych. Odzwierciedla to z jednej strony nieskuteczność konwencjonalnej chemioterapii, a z drugiej rosnące przekonanie, że skuteczną formą leczenia OBS u pacjentów po allo-przeszczepieniu jest reakcja przeszczep-przeciw-białaczce (*graft-versus-leukemia*; GVL) [23].

Wskazania do alloHSCT w pierwszej remisji (CR1) są jednomyślnie akceptowane w przypadku OBS wysokiego ryzyka. U chorych z OBS pośredniego ryzyka w CR1 stosowane były w przeszłości różne opcje terapeutyczne – oprócz alloHSCT również przeszczepienie autologiczne komórek krwiotwórczych lub konwencjonalne leczenie konsolidujące i podtrzymujące. Jednak wyniki metaanalizy wielu badań prospektywnych wykazały, że alloHSCT umożliwia uzyskanie zdecydowanie dłuższego OS i LFS również w grupie chorych z OBS pośredniego, a nie tylko wysokiego ryzyka [24].

OBS u osób starszych

Większość chorych na OBS to ludzie starsi. Podczas gdy u młodszych chorych na OBS korzystne jest zastosowanie przed przeszczepieniem silnego leczenia w dawkach mieloablacyjnych, u chorych starszych wiązałoby się ono ze zbyt dużym działaniem toksycznym. Aby uniknąć nasilonych powikłań wynikających z dużej siły leczenia, u chorych w starszym wieku stosuje się leczenie kondycjonujące o zredukowanej intensywności (*reduced-intensity conditioning*; RIC), dzięki czemu również oni mogą korzystać z leczenia przeszczepieniem komórek krwiotwórczych i z dobrodziejstw potencjalnie leczniczego efektu GVL. Leczenie OBS u osób starszych stanowi trudne wyzwanie, gdyż występują u nich często cytogenetyczne i molekularne wskaźniki wysokiego ryzyka, choroby towarzyszące oraz zły stan ogólny. Chociaż badania populacyjne wskazują na to, że przeżycie starszych chorych leczonych jest lepsze niż nieleczonych, jest zrozumiałe, że agresywna chemioterapia nie jest leczeniem

możliwym do zastosowania u wszystkich chorych. W populacji starszych chorych uzyskuje się wskaźniki CR rzędu 40–60%. Szereg indeksów prognostycznych i dostępnych w internecie programów obliczania wskaźników ryzyka pomaga w przewidywaniu śmiertelności związanej z przeszczepieniem (*transplant-related mortality*; TRM) i szans uzyskania CR. Źródła te mogą być przydatne lekarzowi w podjęciu trudnej decyzji dotyczącej zastosowania agresywnej chemioterapii u indywidualnego chorego. U chorych, którzy nie kwalifikują się do standardowego leczenia indukującego z zastosowaniem antracyklin i arabinozydu cytozyny, uzasadnioną opcję leczniczą stanowią klofarabina i leki hipometylujące, które mogą doprowadzić do uzyskania CR. Jednak niezależnie od zadowalających wskaźników CR mediana przeżycia starszych chorych z OBS pozostaje krótka (<12 miesięcy). Nawet u chorych uzyskujących CR odległe przeżycie bez zastosowania alloHSCT jest krótkie (~20% po 3 latach). Należy więc dążyć do wykonania alloHSCT, które umożliwia uzyskanie przeżycia 2 lat przez około 40% transplantowanych chorych. Chociaż starszy wiek wiąże się z krótszym przeżyciem, to jeszcze silniejszy negatywny wpływ wywierają choroby towarzyszące i zły stan ogólny. Krótkie utrzymywanie się stanu CR uzasadnia podejmowanie działań zmierzających do alloHSCT już wkrótce po ustaleniu rozpoznania. Ważny jest wybór odpowiednich kandydatów do alloHSCT oraz odpowiednio prowadzone leczenie poremisyjne (średnie dawki arabinozydu cytozyny, leki hipometylujące, inhibitory FLT3) [25].

Pierwotnie oporna OBS

Pierwotna oporność OBS na leczenie definiowana jest jako niemożność uzyskania CR po dwóch leczeniach indukujących lub jako wczesna wznowa w ciągu 6 miesięcy od uzyskania CR [26]. Pomimo stałego postępu w leczeniu OBS, można przyjąć, że około 20–30% chorych na OBS nigdy nie uzyska remisji. U chorych z pierwotnie oporną OBS alloHSCT stanowi jedyną szansę na wyleczenie. AlloHSCT umożliwia zastosowanie chemioterapii lub chemio-radioterapii w dawkach mieloablacyjnych, jak również pozwala na skorzystanie z efektu GVL. Jest to jednak procedura obciążona wysoką TRM oraz ryzykiem nawrotu choroby zasadniczej. Raportowane w większości badań przeżycie wolne od zdarzeń (*event-free survival*; EFS) wynosi 10–20% po 5 latach. Do czynników rokowniczych zalicza się odsetek komórek blastycznych w szpiku kostnym, kariotyp, liczbę dotychczasowych leżeń, wiek, stan ogólny i dostępność dawcy spokrewnionego. Wymienione czynniki prognostyczne należy wziąć pod uwagę przed zakwalifikowaniem chorego do alloHSCT z pierwotnie oporną OBS. Najlepszymi kandydatami do alloHSCT są chorzy z wieloma czynnikami korzystnymi prognostycznie i mający zgodnego w HLA dawcę spokrewnionego. Chorzy z wieloma niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi i mający wyłącznie dawcę niespokrewnionego mogą odnieść korzyści wynikające z włączenia do programów badawczych bądź z zastosowania leczenia paliatywnego [27]. W dużym retrospektywnym badaniu nie wykazano natomiast wpływu zastosowanego źródła komórek macierzystych (szpik kostny, krew obwodowa, krew pępowinowa) na przeżycie wolne od białaczki [28].

Niekorzystne zmiany rokownicze

Jednym z najważniejszych niekorzystnych czynników prognostycznych w OBS jest złożony nieprawidłowy kariotyp, którego obecność wiąże się ze złą odpowiedzią na chemioterapię i ze złym rokowaniem. W prospektywnym badaniu grupy monachijskiej, w którym alloHSCT wykonano wcześniej i niezależnie od skuteczności zastosowanego leczenia indukującego, ocenie poddano chorych na OBS mających złożony kariotyp [29]. Zastosowano leczenie chemioterapeutyczne składające się z fludarabiny, Ara-C i amsakryny (FLAMSA), a w 3 dni później stosowano RIC. Ochronę przed wczesnymi objawami GVHD uzyskiwano dzięki T-deplecji *in vivo* za pomocą globuliny antytymocytarnej. W dobie +120., po ustanowieniu tolerancji immunologicznej, w celu zwiększenia efektu GVL stosowana była profilaktyczna infuzja limfocytów dawcy (*donor lymphocyte infusion*; DLI). 18 kolejnych chorych (mediana wieku: 53 lata) otrzymało alloHSCT od dawców spokrewnionych ($n = 7$) lub niespokrewnionych ($n = 11$). Przed FLAMSA-RIC po 9 chorych otrzymało jedno bądź dwa leczenia indukujące. Stadium choroby przed FLAMSA-RIC oceniono jako CR/CRi ($n = 8$) lub obecność choroby ($n = 10$). Po alloHSCT 16 chorych uzyskało CR. Po okresie 51 miesięcy *follow-up*, 11 chorych żyło w CR, podczas gdy 7 zmarło w remisji ($n = 3$) lub z powodu białaczki ($n = 4$). Czteroletnie przeżycie po alloHSCT wyniosło 61%. Autorzy wyciągnęli wniosek, że wczesne wykonanie alloHSCT po FLAMSA-RIC może poprawić wyniki niekorzystnej rokowniczo podgrupy chorych z OBS.

Własne doświadczenia z alloHSCT w OBS

U 210 chorych na OBS wykonano alloHSCT od dawcy niespokrewnionego w Klinice Hematologii i Transplantacji Szpiku Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach w latach 1997–2012. Mediana wieku wynosiła 32 lata (zakres 11–68 lat). 132 chorych żyje, 82 zmarło. Prawdopodobieństwo przeżycia 10 lat dla całej grupy wynosi 56%. Prawdopodobieństwo całkowitego przeżycia 4 lat w grupie 85 chorych (w tym 14% bez CR przed alloHSCT), u których wykonano przeszczepienie w latach 1997–2007, wyniosło 59%, natomiast w grupie 125 chorych (w tym 17% bez CR przed alloHSCT) po przeszczepieniu wykonanym w latach 2008–2012 wyniosło 62%. Pomimo kwalifikowania większego odsetka chorych z OBS bez całkowitej remisji do przeszczepień ratunkowych uzyskano w ostatnich pięciu latach lepsze wyniki alloHSCT od dawców niespokrewnionych, co wskazuje na poprawę standardów i w konsekwencji poprawę skuteczności leczenia.

Wkład autorów/Authors' contributions

Według kolejności.

Konflikt interesu/Conflict of interest

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support

Nie występuje.

Etyka/Ethics

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

P I Ś M I E N N I C T W O / R E F E R E N C E S

- [1] Burnett AK. Treatment of acute myeloid leukemia: are we making progress? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:1–6.
- [2] Patel JP, Levine RL. How do novel molecular genetic markers influence treatment decisions in acute myeloid leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2012;2012:28–34.
- [3] Turner AM, Lin NL, Issarachai S, Lyman SD, Broudy VC. FLT3 receptor expression on the surface of normal and malignant human hematopoietic cells. *Blood* 1996;88:3383–3390.
- [4] Nakao M, Yakota S, Iwai T, et al. Internal tandem duplication of the *flt3* gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 1996;10:1911–1918.
- [5] Kottaridis PD, Gale RE, Frew ME, et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle chemotherapy: analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood* 2001;98:1752–1759.
- [6] Borthakur G, Kantarjian H, Ravandi F, et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica* 2011;96:62–68.
- [7] Sharma M, Ravandi F, Bayraktar UD, et al. Treatment of FLT3-ITD-positive acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic stem cell transplantation with sorafenib. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011;17:1874–1877.
- [8] Smith BD, Levis M, Beran M, et al. Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:36669–43676.
- [9] Knapper S, Burnett AK, Littlewood T, et al. A phase 2 trial of the FLT3 inhibitor lestaurtinib (CEP701) as first-line treatment for older patients with acute myeloid leukemia not considered fit for intensive chemotherapy. *Blood* 2006;108:3262–3270.
- [10] Stone RM, Fischer T, Paquette R, et al. Phase IB study of the FLT3 kinase inhibitor midostaurin with chemotherapy in younger newly diagnosed adult patients with acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012;26:2061–2068.
- [11] Cortes J, Foran J, Ghirdaladze D, et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine inhibitor in a first-in-human (FIH) phase I AML study. *Blood* 2009;114:636.
- [12] Nanri T, Matsuno N, Kawakita T, et al. Mutations in the receptor tyrosine kinase pathway are associated with clinical outcome in patients with acute myeloblastic leukemia harboring t(8;21)(q22;q22). *Leukemia* 2005;19:1361–1366.

- [13] Kindler T, Breitenbuecher F, Marx A, et al. Efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit positive acute myeloid leukemia. *Blood* 2004;103:3644–3655.
- [14] Ritter M, Kim TD, Lisske P, et al. Prognostic significance of N-RAS and K-RAS mutations in 232 patients with acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2004;89:1397–1399.
- [15] Lancet JE, Gojo I, Gotlib J, et al. A phase 2 study of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in poor-risk and elderly patients with previously untreated acute myelogenous leukemia. *Blood* 2007;109:1387–1394.
- [16] Ravoet C, Mineur P, Robin V, et al. Farnesyl transferase inhibitor (lonafarnib) in patients with myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia: a phase II study. *Ann Hematol* 2008;87:881–885.
- [17] Illmer T, Schaich M, Ehninger G, Thiede C. Tyrosine kinase mutations of JAK2 are rare events in AML but influence prognosis of patients with CBF-leukemias. *Haematologica* 2007;92:137–138.
- [18] Eghtedar A, Verstovsek S, Estrov Z, et al. Phase 2 study of the JAK kinase inhibitor ruxolitinib in patients with refractory leukemias, including postmyeloproliferative neoplasms acute myeloid leukemia. *Blood* 2012;119:4614–4618.
- [19] Hatzimichael E, Georgiou G, Benetatos L, Briasoulis E. Gene mutations and molecularly therapies in acute myeloid leukemia. *Am J Blood Res* 2013;3:29–51.
- [20] Fenaux P, Mufti GJ, Hellstrom-Lindberg E, et al. Azacitidine prolongs overall survival compared with conventional care regimens in elderly patients with low bone marrow blast count acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 2010;28:562–569.
- [21] Schaefer EW, Loaiza-Bonilla A, Juckett M, et al. A phase 2 study of vorinostat in acute myeloid leukemia. *Haematologica* 2009;94:1375–1382.
- [22] Chen Y, Kantarjian H, Estrov Z, et al. A phase II study of lenalidomide alone in relapsed/refractory acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndromes with chromosome 5 abnormalities. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2012;12:341–344.
- [23] Craddock CF. Full-intensity and reduced-intensity allogeneic stem cell transplantation in AML. *Bone Marrow Transplant* 2008;41:415–423.
- [24] Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, et al. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA* 2009;301:2349–2361.
- [25] Ustun C, Lazarus HM, Weisdorf D. To transplant or not: a dilemma for treatment of elderly AML patients in the twenty-first century. *Bone Marrow Transplant* 2013. <http://dx.doi.org/10.1038/bmt.2013.67>.
- [26] Mohty M. Indications for HSCT in adults. *Acute myeloid leukaemia*. W: Apperley J, Carreras E, Gluckman E, Masszi T, eds. *Haematopoietic Stem Cell Transplantation The EBMT handbook*, 19. Paris: ESH; 2012. p. 316–328.
- [27] Song KW, Lipton J. Is it appropriate to offer allogeneic hematopoietic stem cell transplantation to patients with primary refractory acute myeloid leukemia? *Bone Marrow Transplant* 2005;36:183–191.
- [28] Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of Graft Source on Unrelated Donor Haemopoietic Stem-Cell Transplantation in Adults with Acute Leukemia: A Retrospective Analysis. *Lancet Oncol* 2010;11:653–660.
- [29] Schmid C, Schleuning M, Tischer J, et al. Early allo-SCT for AML with a complex aberrant karyotype—results from a prospective pilot study. *Bone Marrow Transplant* 2012;47:46–53.