

Rol y modalidades de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas en la leucemia mieloblástica aguda refractaria / recaída

Role and modalities of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in refractory / relapsed acute myeloblastic leukemia

Rivas MM

*Servicio de Hematología y Trasplante Hematopoyético.
Hospital Universitario Austral. Pilar. Buenos Aires*

rivasmariamarta@gmail.com



ENFOQUE DEL
PACIENTE CON LMA
RECAÍDA/REFRACTARIA

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 41-47
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: leucemia mieloblástica aguda recaída, trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas.

Keywords: relapsed acute myeloblastic leukemia, hematopoietic stem cell transplantation.

Introducción

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la patología que mayor indicación de trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (TACPH) presenta⁽¹⁻³⁾. Hoy en día, su indicación está establecida según riesgos pronósticos en base a factores citogenéticos y moleculares.

No todos los pacientes con LMA que tienen indicación de TACPH son sometidos al mismo, más aún en países fuera de Estados Unidos y Europa. Sin embargo, las tasas de trasplante han crecido a lo largo de los años^(1,2). Esto sería por varias razones, la primera la falta, hasta el momento, de alternativas terapéuticas que logren mejorar la supervivencia global y

libre de enfermedad. La segunda razón, y esto sería para todas las patologías, la tasa de crecimiento en ascenso estaría dada por los avances producidos en el campo del trasplante, desde la incorporación de regímenes reducidos en intensidad (RIC)⁽⁵⁾, la disponibilidad creciente de donantes alternativos⁽⁶⁾ y la disminución constante en la mortalidad asociada al trasplante, debido a mejor tratamiento de soporte y mejor manejo de la inmunosupresión⁽²⁾.

Más allá de los avances observados en este campo, las tasas de recaídas siguen siendo un problema⁽²⁾. Por otro lado, muchos pacientes no logran llegar al trasplante debido a comorbilidades, toxicidad de la

terapia previa, incapacidad para lograr una remisión, recaída temprana o la leucemia refractaria. En países de Latinoamérica se debe sumar el problema de los tiempos para poder llegar a un trasplante y la dificultad y tardanza para poder realizar una búsqueda de donante no emparentado^(7,8).

Sin embargo, el TACPH es por el momento la mejor opción terapéutica con objetivos curativos en pacientes con LMA recaídos⁽⁹⁾. Es el objetivo de esta revisión, realizar una evaluación de la situación actual del TACPH en pacientes con LMA recaída.

Paciente con riesgo favorable y recaída

Los pacientes con LMA con riesgos favorables no se benefician con la indicación de trasplante alogénico como consolidación en primera remisión completa. Existen varios estudios prospectivos donde comparan el TACPH con altas dosis de quimioterapia o con autotrasplante⁽⁹⁻¹³⁾ e inclusive un metanálisis⁽¹⁴⁾. En estas publicaciones, el grupo de riesgo favorable presenta mejor sobrevida global (SG) y libre de enfermedad (SLE) cuando la consolidación es con altas dosis de quimioterapia o autotrasplante. Sin embargo, no todos los pacientes con riesgo favorable se curan. Pacientes con LMA con alteración en el *core binding factor* (CBF-LMA) (t[8;21] o inv[16]/t[16;16]) presentan entre 30% a 40% de recaída luego de la quimioterapia intensiva estándar⁽¹⁵⁾. El grupo francés ha reportado un estudio retrospectivo donde se incluyeron pacientes con estas características. Este estudio muestra que la mitad de los pacientes con CBF-LMA todavía pueden ser curados en el momento de la primera recaída. La mejor estrategia post-recaída sería el TACPH. En este estudio también se evaluaron pacientes que recibieron gemtuzumab ozogamicin (GO), siendo los pacientes que recibieron dicho anticuerpo monoclonal combinado con quimioterapia intensiva y seguido de TACPH los que mejores SLE y SG presentaron⁽¹⁵⁾.

Paciente con riesgo intermedio/desfavorable y recaída

El grupo de pacientes de riesgo intermedio y desfavorable presentan indicación de trasplante en primera RC, siempre y cuando estén en condiciones de someterse al mismo⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. En pacientes recaídos, excluyendo los pacientes no aptos para el trasplante, tendríamos dos escenarios, el paciente que, si bien presentando indicación de trasplante, no llegó a re-

cibirlo, y otro escenario sería el paciente que recae post TACPH.

En la primera instancia, claramente se debe intentar controlar la enfermedad e intentar lo antes posible alcanzar el trasplante previamente postergado. Si bien los pacientes en segunda remisión completa presentan curvas de SG que son alrededor del 30% a 4 años luego del trasplante⁽²⁾, éste sería el mejor escenario en pacientes recaídos⁽⁴⁾.

En el segundo escenario se pone en discusión si es posible intentar un segundo trasplante y, de ser así, surgen preguntas: ¿debe ser con el mismo régimen acondicionante?, ¿debe ser con el mismo donante?, ¿debe ser con la misma profilaxis de enfermedad injerto contra huésped?

Con respecto a la concepción de un segundo trasplante, en algunos países como Inglaterra, las entidades regulatorias sanitarias no aprueban la realización del mismo⁽¹⁶⁾. Sin embargo, la bibliografía sugiere que un 20 % de los pacientes recaídos a un primer trasplante podrían ser rescatados y lograr SLE prolongadas con un segundo trasplante⁽¹⁷⁻²⁰⁾. Las series publicadas son de carácter retrospectivo, sugieren que el tiempo a la recaída y el lograr una nueva remisión completa son los principales factores pronósticos. Algunos autores sugieren que el segundo trasplante debería ser con regímenes reducidos en intensidad⁽²⁰⁾.

En la mayoría de las series el donante fue el mismo y no existió durante un largo tiempo clara evidencia que modificar el donante generara menor incidencia de recaída⁽²¹⁾. Sin embargo, recientemente el grupo del Hospital John Hopkins⁽²²⁾ publicó una serie de 40 pacientes que recibieron un segundo TACPH de otro donante, el cual era haploidéntico. La SG y SLE a 4 años fueron de 40% (95%CI 24-64%) y 36% (95% CI 24-55%) respectivamente. La incidencia acumulada (IA) de MNR a 2 años fue de 27% (95% CI 13-42%). La IA de enfermedad injerto contra huésped (EICH) aguda grado 3-4 a los 100 días fue de 15% (95% CI 4-26); y la IA de EICH crónica extensa a 2 años de 22% (95% CI 9-36%). Los autores concluyeron que el segundo TACPH puede ser beneficioso tanto utilizando un donante haploidéntico luego de la falla de un alo injerto histoidéntico, o donantes con un haplotipo diferente en el caso de recaída después de haplo TACPH. Cabe aclarar que el grupo del Hospital John Hopkins es uno de los grupos que más experiencia tiene en trasplantes con donantes haplo-

dénticos, siendo los que introdujeron el uso de la ciclofosfamida post trasplante como prevención de EICH.

Otra alternativa sin llegar al trasplante es el uso de infusión de linfocitos del donante (ILD). En los últimos años son numerosos los trabajos publicados con el uso de ILD como profilaxis de recaída frente a pacientes con alto riesgo, o como terapia “pre-emptive” en pacientes que muestran pérdida de quimera o enfermedad mínima residual (EMR) positiva. En pacientes recaídos los resultados no son tan alentadores. Hay reportes de cohortes de pacientes donde se utiliza ILD solo o post quimioterapia de rescate⁽²³⁻²⁵⁾. El procedimiento no se encuentra estandarizado, son varias las variables a tener en cuenta, como ser dosis de linfocitos, linfocitos estimulados o no, subtipos linfocitarios, fuente de los linfocitos (donante relacionado/haploidentico).

Son interesantes las estrategias que combinan 5 azacitidina (5-aza) con ILD. El grupo alemán reportó un estudio prospectivo (AZARELA) donde incluyeron 19 pacientes con neoplasias mieloides recaídas post TACPH, quienes recibieron 5-aza a dosis de 100 mg/m²/d x 5 días e ILD en dosis crecientes luego de cada ciclo par. Se observó una tasa de respuesta general del 47% con siete pacientes (23%) que lograron RC. De estos pacientes, 5 pacientes continuaron en RC por una mediana de 777 días (rango 461-890 días) sin ningún tratamiento adicional. Curiosamente, este enfoque fue especialmente eficaz en pacientes con citogenético de alto riesgo, 6 de los 7 pacientes que alcanzaron RC tenían un cariotipo complejo⁽²⁶⁾.

Pacientes con enfermedad persistente / refractaria

En pacientes con enfermedad persistente y refractaria, la irradiación corporal total (ICT) y la quimioterapia pueden combinarse en un esquema de tratamiento secuencial de dosis altas. El grupo alemán propuso un esquema secuencial con quimioterapia de inducción con fludarabina /amsacrina /citarabina seguido de RIC iniciado en la aplasia con ICT 4 Gys/ciclofosfamida/ gamaglobulina antitumoral (FLAMSA). Un total de 23 pacientes con LMA de alto riesgo -refractarios primarios y citogenético de riesgo desfavorable- fueron tratados con este régimen, 22 de ellos presentaron recuperación hematológica y la SG a los 4 años fue del 72,7%⁽²⁷⁾. Cabe considerar que estos regímenes generan aplasias

muy prolongadas, con alto riesgo de complicaciones infecciosas.

Este año el grupo francés publicó los resultados de un estudio prospectivo fase 2 sobre tratamiento secuencial con quimioterapia intensiva (clofarabina + citarabina) x 5 días, y luego de tres días de descanso RIC con ciclofosfamida, busulfán y globulina antitumoral. Los pacientes en remisión completa al día +120 recibieron ILD preventiva. Se incluyeron veinticuatro pacientes con LMA refractaria cuya mediana de edad fue 47 años. Dieciocho pacientes (75%) lograron una remisión completa. Con una mediana de seguimiento de 24,6 meses, la SG fue de 54% (95% CI: 33-71) a 1 año y 38% (IC 95%: 18-46) a los 2 años⁽²⁸⁾.

Estrategias post trasplante

Siendo la recaída el gran problema post trasplante luego de la primera RC, sin duda lo sigue siendo luego de la segunda RC, por lo que varios grupos investigaron distintas estrategias de mantenimiento post trasplante. En general se basaron en el manejo de la inmunidad para potenciar el efecto injerto contra enfermedad otorgado por el trasplante.

Previamente nombrado, se encuentra el uso de ILD. Su aplicación se utilizó como estrategia preventiva -infusión en tiempos establecidos independientemente del estado de la quimera o EMR del paciente, estrategia utilizada especialmente con RIC^(5,27,30) o como terapia “pre-emptive”- intervención que se realizaría frente a pérdida de quimerismo o EMR positiva⁽²⁵⁾.

Otra intervención preventiva es el uso de 5-aza. Los agentes hipometilantes tienen la capacidad de aumentar tanto las células Tregs circulantes así como las respuestas específicas a antígenos tumorales de células T CD8 en el contexto del TACPH. El uso de agentes hipometilantes después de TACPH o ILD previene la enfermedad injerto contra huésped sin tener efecto deletéreo sobre el injerto contra leucemia⁽³¹⁾.

El grupo del MD Anderson publicó hace varios años su experiencia utilizando 5-aza post trasplante. Fue un estudio fase 1 buscando dosis efectiva y lo menos tóxica posible. Dicho estudio concluyó que la dosis óptima sería 32 mg/m² x 5 días cada 28 días por 4 ciclos⁽³²⁾. El grupo alemán también realizó un estudio prospectivo (RELAZA) que incluyó 20 pacientes con LMA/SMD post TACPH, que presentaron un quimerismo de células cd34 del donante menor al 80%. Los pa-

cientes recibieron 5-Aza 75 mg/m²/d x 7 días. Se observaron respuestas del 80%, si bien a largo plazo el 65% de los pacientes recayeron, el trabajo concluye que la 5-aza post TACPH es una buena estrategia para prevenir recaídas⁽³³⁾.

En el 2016 el grupo inglés publicó otro estudio prospectivo (RICAZA), donde incluyeron 37 pacientes que recibieron 5-aza post trasplante a dosis de 36 mg/m²/d x 5 días x mínimo 3 ciclos. La SG reportada al año fue del 81% y a los 2 años del 49%. Como dato interesante, evaluaron la respuesta de linfocitos T CD8 a determinados antígenos tumorales y los pacientes que tuvieron respuesta positiva presentaron menor incidencia de recaída⁽³⁴⁾.

Si bien la primera publicación fue en pacientes recaídos, actualmente el grupo francés presentó en la última reunión anual de ASH un estudio prospectivo donde combinan de 5-aza con IDL profiláctica en pacientes con LMA/SMD de alto riesgo⁽³⁵⁾. Se incluyeron previo al TACPH 64 pacientes, pero sólo 30 pacientes fueron incluidos post TACPH, 20 pacientes tenían diagnóstico de LMA con AML y 10 de SMD, la mediana de edad fue de 58 años (22-70). El estado de la enfermedad al momento del trasplante fue: RC1 = 16 pacientes (53%), RC2 = 6 pacientes (20%), refractarios = 5 pacientes (16%), trasplante inicial para SMD = 3 pacientes. Con una mediana de seguimiento desde el TACPH para los pacientes vivos de 36 meses (rango 12-46 meses), la SG a los tres años fue de 66%. Las causas de muerte fueron infección (n = 1), recaída (n = 8), muerte súbita por insuficiencia cardíaca (n = 1). La IA de recaída a los 3 años fue de 28,1 ± 8,5%. La IA de EICH agudo grado 2-3 fue de 29% y ningún paciente presentó EICH agudo grado 4.

El grupo de la Universidad de Pekín investigó otra combinación en mantenimiento: 5-aza + GO⁽³⁶⁾. Reportó un estudio con el uso de dicha combinación en 10 pacientes con LMA de alto riesgo que habían recibido TACPH. De los 10 pacientes, cuatro recayeron y en general los pacientes no cumplieron con los intervalos de 4 semanas inter ciclo debido a la mielosupresión severa generada. Sin embargo, al compararlo con una cohorte control obtenida de su base de datos, las curvas de SG y SLE fueron mejores aunque no estadísticamente significativas.

Las terapias blanco también tendrían un papel como mantenimiento post trasplante. Un ejemplo es en pacientes con mutaciones en FLT3. Hay reportes con el

uso de sorafenib como mantenimiento post trasplantes con franca mejoría de SLE y SG⁽³⁷⁾. En el estudio fase 3 que llevó a la aprobación del midostaurín por la FDA, para su uso en inducción y consolidación en pacientes con mutaciones del FLT3, no fue obligatoria la indicación de trasplante, quedaba a criterio del investigador y no se planificó mantenimiento post trasplante⁽³⁸⁾. Sin embargo, el grupo alemán AMLSG inició un estudio prospectivo (AMLSG16-10) que compara dos ramas, una de ellas es el TACPH seguido de mantenimiento con midostaurín y la segunda es consolidación con altas dosis de citarabina + midostaurín. Un análisis preliminar fue presentado en ASH 2016. En él demostraron que en los pacientes que recibieron trasplante, la IA de recaída fue entre el 5 y el 18% según la carga mutacional⁽³⁹⁾. Existen otros estudios clínicos, aun en desarrollo, que incluyen inhibidores de FLT3 en mantenimiento post TACPH. (sorafenib: NCT02474290, NCT01398501; crenolanib: NCT02400255, NCT02298166; quizartinib: NCT02668653; gilteritinib: NCT02997202)

Conclusión

El TACPH sigue siendo la mejor estrategia con fines curativos en pacientes con LMA recaída. En el escenario de recaída post trasplante, es factible la realización de un segundo TACPH. La ILD -sola o combinada- podría ser una alternativa que en algunos casos logra SLE prolongadas.

Sin embargo, la recaída sigue siendo la principal causa de falla terapéutica, de ahí la importancia de intervenciones post trasplantes que, por el momento, no son una recomendación estandarizada, pero cada vez mayor evidencia avala su uso.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara haber recibido honorarios de parte del Laboratorio Varifarma y Novartis por concepto de conferencias y actividades educativas en las que ha participado.

Bibliografía

1. Jaimovich G, Martinez Rolon J, Seber A et al. Latin America: the next region for haematopoietic transplant progress. *Bone Marrow Transplant*. 2017;52(5):671-677.

2. D'Souza A, Zhu X. Current Uses and Outcomes of Hematopoietic Cell Transplantation (HCT): CIBMTR Summary Slides, 2016. Available at: <http://www.cibmtr.org>.
3. Gratwohl A, Pasquini MC, Aljurf M et al. Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation (WBMT). One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015;2(3):e91-e100.
4. Gale RP, Wiernik PH & Lazarus HM. Should persons with acute myeloid leukemia have a transplant in first remission? *Leukemia*. 2014;28, 1949-1952.
5. Maris M, Sandmaier BM, Storb R et al. Non-meloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Transfus Clin Biol*. 2001 Jun; 8(3):231-4.
6. Versluis J, Labopin M, Nagler A et al. Alternative donors for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in poor-risk AML in CR1. *Blood Advances*. 2017; 1(7): 477-485.
7. Basquiera A L, Abichain P L, García JJ et al. Resultados de pacientes que inician una búsqueda de donante no emparentado en Argentina. Experiencia del Hospital Privado de Córdoba. *Hematología*. 2014; 18 (3): 217-225.
8. Kusminsky G, Trucco J. La búsqueda de un donante hematopoyético alternativo en la Argentina. ¿Cuál es el camino que debemos seguir? ¿En cuánto tiempo? *Hematología*. 2014; 18 (3): 226-228.
9. Döhner H, Estey E, Bloomfield CD et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2017; 129 (4): 424-447.
10. Suciu S, Mandelli F, de Witte T et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/ GIMEMAAML-10 trial. *Blood*. Aug 15; 2003; 102(4):1232-1240.
11. Brunet S, Esteve J, Berlanga J et al. Treatment of primary acute myeloid leukemia: results of a prospective multicenter trial including high-dose cytarabine or stem cell transplantation as postremission strategy. *Haematologica*. Aug; 2004 89(8):940-949.
12. Jourdan E, Boiron JM, Dastugue N et al. Early allogeneic stem-cell transplantation for young adults with acute myeloblastic leukemia in first complete remission: an intent-to-treat long-term analysis of the BGMT experience. *J Clin Oncol*. 2005; 23(30):7676-7684.
13. Burnett AK, Wheatley K, Goldstone AH, Stevens R, Hann I, Hills RK. Long-term results of the MRC AML10 trial. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2006; 4(6):445-451.
14. Cornelissen JJ, van Putten WL, Verdonck LF et al. Results of a HOVON/ SAKK donor versus no donor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middle-aged adults: benefits for whom? *Blood*. 2007; 109(9):3658-3666.
15. Koreth J, Schlenk R, Kopecky KJ, Honda S, Sierra J, Djulbegovic BJ, Wadleigh M, DeAngelo DJ, Stone RM, Sakamaki H, Appelbaum FR, Dohner H, Antin JH, Soiffer RJ, Cutler C. Allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission: systematic review and meta-analysis of prospective clinical trials. *JAMA*. 2009; 301(22):2349-61.
16. Hospital MA, Prebet T, Boissel N et al. Core-binding factor acute myeloid leukemia in first relapse: a retrospective study from the French AML Intergroup. *Blood*. 2014 Aug 21;124(8):1312-9.
17. <https://www.england.nhs.uk/2016/07/spec-services-investment/>
18. Ruutu T, de Wreede LC, van Biezen A et al. Second allogeneic transplantation for relapse of malignant disease: retrospective analysis of outcome and predictive factors by the EBMT. *Bone Marrow Transplant*. 2015;50(12):1542-50.
19. Vrhovac R, Labopin M, Ciceri F et al. Second reduced intensity conditioning allogeneic transplant as a rescue strategy for acute leukaemia patients who relapse after an initial RIC allogeneic transplantation: analysis of risk factors and treatment outcomes. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51(2):186-93.
20. Bejanyan N, Weisdorf DJ, Logan BR et al. Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell

- transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(3):454-9.
21. Weisdorf D. The role of second transplants for leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2016;29(4):359-64.
 22. Christopheit M, Kuss O, Finke J et al. Second allograft for hematologic relapse of acute leukemia after first allogeneic stem-cell transplantation from related and unrelated donors: the role of donor change. *J Clin Oncol*. 2013; 31(26): 3259 -71.
 23. Schmid C, Labopin M, Nagler A et al. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4938- 4945.
 24. Caldemeyer L, Akard LP, Dugan MJ et al. Donor Lymphocyte Infusions Used to Treat Mixed Chimeric and HighRisk Patient Populations in the Relapsed and Non-Relapsed Settings after Allogeneic Transplant for Hematologic Malignancies are Associated with High 5-Year Survival if Persistent Full Donor Chimerism is Obtained or Maintained. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Jul 13. pii: S1083-8791(17)30576-1. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.07.007. [Epub ahead of print]
 25. Mo XD, Zhang XH, Huang XJ et al. Comparison of outcomes after donor lymphocyte infusion with or without prior chemotherapy for minimal residual disease in acute leukemia/myelodysplastic syndrome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol*. 2017 May; 96(5):829-838.
 26. Schroeder T, Czibere A, Platzbecker U, Bug G, Uharek L, Luft T et al. Azacitidine and donor lymphocyte infusions as first salvage therapy for relapse of AML or MDS after allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2013; 27: 1229-35.
 27. Schmid C, Schleuning M, Bunjes D et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2006; 108: 1092-1099.
 28. Mohty M, Malard F, Blaise D et al. Sequential Regimen of Clofarabine, Cytosine arabinoside and Reduced Intensity Transplantation for Primary Refractory Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica*. 2016; 102: 184-191.
 29. Gyurkocza B, Lazarus HM, Giralt S. Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Patients with AML Not Achieving Remission: potentially curative therapy. *Bone Marrow Transplantation*. 2017:1-8.
 30. Bethge W, Hegenbart U, Sandmaier B et al. Adoptive immunotherapy with donor lymphocyte infusions after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2004;103:790-795.
 31. Mohty M, Chevallier P. Azacitidine after allo-SCT: the good without the bad? *Blood*. 2012; 119 (14): 3199-3200.
 32. De Lima M, Giralt S, Thall P y col. Maintenance Therapy with Low-dose Azacitidine after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Recurrent Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome: a Dose and Schedule finding Study. *Cancer*. 2010; 116: 5420-5431.
 33. Platzbecker U, Wermke M, Thiede C et al. Azacitidine for treatment of imminent relapse in MDS or AML patients after allogeneic HSCT: results of the RELAZA trial. *Leukemia*. 2012; 26: 381-389.
 34. Craddock C, Jilani N, Siddique S y col. Tolerability and Clinical Activity of Post-transplantation Azacitidine in Patients Allografted for Acute Myeloid Leukemia treated on the RICAZA Trial. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22: 385-390.
 35. Guillaume T, Yakoub-Agha I, Mohty M et al. Prospective phase II study of prophylactic low dose azacitidine and donor lymphocyte infusions following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for high risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood*. 2016; 128:1162.
 36. Oshikawa G, Kakihana K, Ohashi K. Post-transplant maintenance therapy with azacitidine and gemtuzumab ozogamicin for high-risk acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology*. 2015; Jun;169(5):756-9.

37. Brunner AM, Li S, Chen YB et al. Haematopoietic cell transplantation with and without sorafenib maintenance for patients with FLT3-ITD acute myeloid leukaemia in first complete remission. *Br J Haematol.* 2016 Nov; 175(3):496-504.
38. Stone R.M, Mandrekar SJ , Döhner H et al . Midostaurin plus Chemotherapy for Acute Myeloid Leukemia with a FLT3 Mutation. *NEJM.* 2017 Aug 3;377(5):454-464.
39. Schlenk R, Döhner K , Döhner H et al. Midostaurin in Combination with Intensive Induction and As Single Agent Maintenance Therapy after Consolidation Therapy with Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation or High-Dose Cytarabine (NCT01477606). *Blood.* (2015); 126:322.