



SOCIEDAD ARGENTINA DE HEMATOLOGÍA

---

# Indicaciones de trasplante de células hematopoyéticas

---

## ■ COORDINADOR

Dr. Burgos, Rubén

## ■ AUTORES

Dr. Bullorsky, Eduardo  
Dra. Foncuberta, María Cecilia  
Dra. Formisano, Sandra  
Dr. García, Juan José  
Dr. Jaimovich, Gregorio  
Dra. Martínez Rolón, Juliana  
Dra. Milovic, Vera  
Dra. Remaggi, Guillermina  
Dr. Riera, Leandro  
Dra. Rivas, María Marta  
Dr. Saslavsky, Martin  
Dra. Shanley, Claudia  
Dr. Yantorno, Sebastián

## ■ CONFLICTOS DE INTERÉS

**María Cecilia Foncuberta:** *forma parte del comité asesor de Raffo*

**Vera Milovic:** *recibe honorarios por conferencias Sanofi Aventis*

**Juliana Martínez Rolón:** *recibe honorarios por conferencias Roche y consultora Gador srl (revisión de bibliografía),*

**El resto de los autores no manifiestan poseer conflictos de interés.**



## INTRODUCCIÓN

El tratamiento con células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento conocido que cura ciertas enfermedades del sistema hematopoyético, esta efectividad es confirmada por el paulatino incremento en el número de procedimientos realizados en el mundo y reportados en los distintos registros (Americano, Europeo, internacional, etc.). Los trasplantes pueden ser autólogos o provenir de un donante alogénicos. Son parte del proceso de tratamiento y tienen lugar en el algoritmo de los procedimientos provistos para ciertos tipos de leucemias, linfomas, mielomas y otras enfermedades menos comunes. Cada vez hay más conocimiento sobre las células madres hematopoyéticas, la sangre periférica ha sustituido a la médula ósea como fuente de progenitores en la mayoría de las patologías, la sangre de cordón se ha establecido como fuente viable de progenitores, los trasplantes no relacionados son una realidad para muchos pacientes. Las mejoras en los regímenes de acondicionamiento y la introducción de regímenes no mieloablativos han disminuido las recaídas y prolongado la edad para acceder a un trasplante. Las nuevas técnicas diagnósticas y los nuevos tratamientos antimicrobianos han disminuido las complicaciones infecciosas y su mortalidad, así como los nuevos conocimientos en la inmunobiología del trasplante han mejorado las posibilidades de controlar una de las principales complicaciones como es la enfermedad de injerto contra huésped. Objetivos:

- Unificar recomendaciones terapéuticas
- Contribuir a la toma de decisiones.
- Promover el trabajo interdisciplinario.

### Tipos de Trasplante

#### SEGÚN EL TIPO DE DONANTE

AUTÓLOGO	Los progenitores hematopoyéticos (PH) son del propio paciente, obtenidos antes de usar el tratamiento en altas dosis.
SINGENICO	Realizado con hermanos gemelos univitelino.
ALOGENICO	Distinto a un gemelo univitelino. A) Emparentado, donante familiar del receptor (habitualmente un hermano/a HLA- idéntico), es la mejor situación, pero sólo 25 a 30 % de los pacientes tienen un hermano totalmente idéntico, o Padres (Haploidéntico) B) No emparentado obtenidos a partir de los distintos registros internacionales de donantes.

## SEGÚN LA PROCEDENCIA DE LOS PH

MÉDULA	Fuente original de las células progenitoras hematopoyéticas.
OSEA	La extracción se realiza en quirófano bajo anestesia general o epidural.
SANGRE PERIFÉRICA	En condiciones normales existe una mínima cantidad de células Progenitoras hematopoyéticas circulantes, que aumentan durante la fase de recuperación de una aplasia inducida por quimioterapia o tras la administración de factores de crecimiento hematopoyético, el más utilizado G-CSF (factor de crecimiento de colonias de granulocitos)
CORDÓN UMBILICAL	Se obtiene por punción de la vena umbilical una vez producido El parto, se extraen 70 a 120 ml. El volumen limitado hace que el número total de células madres sea pequeño y la recuperación inmunohematológica sea lenta.

---

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLÁSTICA

Los pacientes con LLA son altamente sensibles a la quimioterapia de inducción con elevadas tasas de remisiones completas (80-90%). Sin embargo, la sobrevida a largo plazo en adultos es inferior al 35% a 40%, como resultado principal de la alta incidencia de recaídas.

Para alcanzar una sobrevida libre de enfermedad (SLE) prolongada el tratamiento post-remisión debe ser capaz de prevenir las recaídas con una toxicidad relacionada al mismo aceptable.

El trasplante alogénico representa la terapia con mayor potencial antileucémico y con mayor probabilidad de sobrevida libre.<sup>(1)</sup>

El estudio de histocompatibilidad del paciente y sus hermanos es recomendado al diagnóstico en todos los casos.

En pacientes añosos o con comorbilidades que limitan el uso de dosis mieloablativas podría considerarse el uso de regímenes de intensidad reducida (RIC).

## TRASPLANTE ALOGÉNICO EN PACIENTES EN PRIMERA RC

### Riesgo estándar

La indicación de trasplante alogénico en pacientes con donante familiar histoiéntico por sobre la quimioterapia en esta instancia resulta controversial. El estudio MRC-ECOG UKALL XII/E2993 ha reportado diferencias significativas en la sobrevida global a 5 años en favor del trasplante alogénico versus la quimioterapia convencional/trasplante autólogo (62% vs 52%,  $p=0.02$ )<sup>(2)</sup>. Este beneficio ha sido demostrado en pacientes menores de 35 años.

Sin embargo, estos resultados no pudieron ser reproducidos en otros estudios, con similar evolución de estos pacientes con el uso de quimioterapia intensiva sin trasplante.<sup>(3)</sup>

En consecuencia, la indicación de trasplante alogénico en esta instancia permanece como opcional.

La respuesta al tratamiento objetivada mediante la medición de enfermedad mínima residual (EMR) podría ser de utilidad en la decisión terapéutica.

### **Riesgo alto**

Diferentes estudios indican que el trasplante alogénico ofrece en este grupo de pacientes tasas de sobrevida libre a largo plazo entre 40% y 60%.<sup>(1)</sup> Un meta-análisis de 7 estudios randomizados (n=1274) mostró diferencias significativas en SG a favor de aquellos pacientes que poseían donante versus aquellos que no lo tenían (p=0.037).<sup>(4)</sup>

Algunos estudios, sin embargo, muestran beneficio del trasplante alogénico sobre la quimioterapia sin significancia estadística en términos de sobrevida, debido a la mayor mortalidad relacionada al tratamiento en comparación con el riesgo estándar.<sup>(2,5)</sup>

Estudios recientes con RIC muestran resultados comparables a los regímenes mieloablativos, por lo que debería considerarse esta posibilidad en pacientes mayores de 40-45 años o con comorbilidades para disminuir la MRT.<sup>(6)</sup>

En pacientes de alto riesgo sin donante relacionado histoiéntico, el trasplante de donante no relacionado representa actualmente una opción con resultados similares a los obtenidos con fuente de donantes familiares (MRT, SLE y SG)<sup>(7, 8)</sup>.

En consecuencia, todos los pacientes de alto riesgo deberán ser considerados para trasplante alogénico (relacionado o no relacionado) en RC1.

### **Riesgo muy alto (Phi+)**

Los inhibidores de tirosín kinasa (ITK) han aumentado la tasa de remisiones completas y en consecuencia el número de pacientes que acceden al trasplante. Sin embargo, el tratamiento con ITK sin trasplante no parece modificar la sobrevida a largo plazo.

Distintos trabajos reportan tasas de sobrevida prolongada entre 30% y 60% en pacientes que reciben quimioterapia más ITK pre y post trasplante alogénico.<sup>(9,10)</sup>

El trasplante no relacionado representa actualmente la mejor opción en pacientes sin donante familiar compatible, con resultados similares en MRT y sobrevida a largo plazo.<sup>(8)</sup>

## TRASPLANTE ALOGÉNICO EN RECAÍDOS O REFRACTARIOS

El trasplante alogénico constituye la única opción terapéutica en este grupo de pacientes.

La recaída antes del año y la edad avanzada representan los factores pronósticos adversos más importantes. En pacientes con donante familiar histoidéntico en segunda remisión completa las tasas de sobrevida libre de enfermedad a largo plazo alcanzan el 25-35% en distintas series.<sup>(11,12)</sup>

Resultados similares han sido reportados con trasplantes de donante no relacionado, debiendo iniciarse la búsqueda del mismo en todo paciente recaído sin hermano histocompatible.<sup>(12)</sup>

En pacientes refractarios a la quimioterapia con baja carga tumoral, el trasplante alogénico ofrece tasas de sobrevida libre de enfermedad prolongada entre 10 y 20%.<sup>(1)</sup>

Este procedimiento debería realizarse inmediatamente después de obtenida la mejor respuesta.

Status de la Enfermedad	Alo DR	Alo DNR	Auto
RC1 riesgo estándar	OC	GNR	OC
RC1 riesgo alto	A	A (sin donante familiar)	GNR
RC1 Phi positivo	A	A (sin donante familiar)	GNR

## RESUMEN DE LAS INDICACIONES DE TRASPLANTE EN LLA

RC2	A	A (sin donante familiar)	GNR
Recaídos/ Refractarios/ >RC2	A	A (sin donante familiar)	GNR

*A: Indicación corriente de tratamiento*

*OC: Opción de tratamiento*

*EXP: Dentro de protocolos de estudio*

*GNR: Generalmente no recomendado*

## TRASPLANTE AUTÓLOGO

El trasplante autólogo podría conservar un lugar en pacientes con LLA de riesgo estándar con enfermedad mínima residual negativa. Sin embargo, estudios recientes sugieren que en pacientes sin donante familiar compatible la quimioterapia ofrece mejores resultados.<sup>(2)</sup>

## REGÍMENES DE ACONDICIONAMIENTO MÁS UTILIZADOS

1. Irradiación corporal total 12 Gy + Ciclofosfamida 60 mg/kg/d por 2 días
2. Irradiación corporal total 12 Gy + Etopósido 1200 mg/m<sup>2</sup> por 2 días
3. Busulfán EV 3.2 mg/kg/d por 4 días + Ciclofosfamida 60 mg/kg/d por 2 días
4. Busulfán VO 4 mg/kg/d por 4 días + Ciclofosfamida 60 mg/kg/d por 2 días
5. Busulfán 130 mg/m<sup>2</sup>/d por 4 días + Melfalán 70 mg/m<sup>2</sup>/d por 2 días
6. RIC: Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> por 1 día

## LEUCEMIA AGUDA LINFOBLASTICA EN PEDIATRIA

Trasplante Alogénico en pacientes en primera RC estaría indicado para un pequeño grupo de pacientes de Alto y muy Alto riesgo con un pronóstico de SLE  $\leq 50\%$  éstos incluyen:

- No remisión al día 33
- No respuesta a la prednisona el día 8 +: LLA T/ LLA pro B/  
GB  $\geq 100$ . mil/mm<sup>3</sup>/t (4;11).
- T (9;22)
- Riesgo alto + M3 día 15.

El TCPH estaría indicado en todo paciente en LLA 2RC Y  $\geq 2$ RC con donante histoidéntico intrafamiliar o donante No relacionado.

El acondicionamiento pre TCPH depende de la edad, en menores de 2 años se utiliza Busulfán+Etopósido+Ciclofosfamida para evitar la toxicidad de la irradiación corporal total (ICT) en este grupo de pacientes. Para mayores de 2 años: ICT + Etopósido. Para pacientes en 2RC dependerá del tipo y momento de la recaída. El TCPH estaría indicado para todos los pacientes de RA (Todas las recaídas con fenotipo T, recaídas tempranas y muy tempranas medulares aisladas y las combinadas tempranas y muy tempranas).

Para los pacientes de riesgo estándar el TCPH dependerá del estado de la ERM en el día 28, si la ERM es  $\geq 10^{-3}$  estos pacientes serían candidatos a TCPH.

## BIBLIOGRAFÍA

- Stein A, Forman SJ. Allogenic transplantation for ALL in adults. Bone Marrow Transplantation 2008; 41:439-446.
- Goldstone AH, Richards SM, Lazarus HM et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogenic transplant in first complete remission and an autologous transplant is less effective than

conventional consolidation/ maintenance chemotherapy in ALL patients: final results of the international ALL trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood* 2008;111:1827-1833.

- Larson R et al. Allogenic hematopoietic cell transplantation is not recommended for all adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Biol Blood Marrow Transplant* 2009;15:11-16.
- Yanada M, Matsuo K, Suzuki T, Naoe T. Allogenic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia. A meta-analysis. *Cancer* 2006; 2657-2663.
- Ram R et al. Management of adult patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission. *Cancer* 2010;116:3447-3457.
- Mohty M et al. Reduced intensity conditioning allogenic stem cell transplantation for adult patients with acute lymphoblastic leukemia: a retrospective study for the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Hematologica* 2008;93:303-306.
- Ringden O, Pavletic S et al. The graft-versus leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;113:3110-3118.
- Kiehl MG, Kraut L, Schwerdtfeger R et al. Outcome of allogenic hematopoietic stem-cell transplantation in adults patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22:2816-2825.
- Fielding AK, Goldstone AH. Allogenic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41:447-453.
- Mizuta S, Matsuo K et al. Pre-transplant imatinib based therapy improves the outcome of allogenic hematopoietic stem cell transplantation for the BCR-ABL-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2010;25:41-47.
- Jamieson CH, Amylon MD, WongRM, Blume KG. Allogenic hematopoietic cell transplantation for patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia in first or second complete remission using fractionated total-body irradiation and high-dose etoposide: a 15-year experience. *Experimental Hematology* 2003; 31:981-986.
- Fielding AK, Richards SM, Chopra R, et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood* 2007;109:944-950.

## LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA

La LMA es la principal indicación de trasplante alogénico (EBMTR).

Los avances en la comprensión de la biología de la LMA empleando marcadores moleculares y citogenéticos han permitido estratificar a los pacientes en grupos de riesgo y adecuar la terapia al mismo.

Por otra parte, los avances en el campo del trasplante de CPH como la mejoría en las medidas de sostén y tecnologías de apoyo, la disponibilidad de otros donantes(familiares y no familiares) y el uso de regímenes de



acondicionamiento adecuados a la condición del enfermo, han mejorado la seguridad del procedimiento y lo han puesto al alcance de un mayor número de pacientes.

Es importante que a todos los enfermos a los que se les diagnostique una LMA se les realice en forma precoz la determinación del HLA junto con los potenciales donantes para conocer la existencia o no de un donante familiar. La comunicación con un centro de trasplante para diseñar una estrategia en conjunto es beneficiosa para estos pacientes.

La edad del enfermo no es determinante del resultado del trasplante.

El empleo de regímenes de intensidad reducida posibilita el tratamiento de pacientes añosos con muy buenos resultados.

Si bien existen determinantes moleculares que contribuyen a predecir la naturaleza evolutiva de la enfermedad <sup>(1,2,5)</sup> el patrón citogenético es el aceptado con el fin de categorizar a la enfermedad como de riesgo favorable, intermedio o desfavorable e indicar el trasplante en relación al mismo (ver cuadro).

En ciertas circunstancias los factores asociados al paciente (edad y comorbilidades) jugarían también un rol importante en la elección del tratamiento post inducción <sup>(6,7)</sup>.

#### Grupos de riesgo en función de alteraciones citogenéticas y moleculares <sup>(1)</sup>

Favorable	t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11, NPM1 mutado sin FLT3-ITD ( cariotipo normal) CEBPA mutado( cariotipo normal)
Intermedio	NPM1 mutado y FLT3-ITD ( cariotipo normal) NPM1 tipo salvaje y FLT3-ITD ( cariotipo normal) NPM1 tipo salvaje sin FLT3-ITD ( cariotipo normal) t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL citogenético anormal sin ser clasificado con favorable o adverso
Adverso	inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11 t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23); MLL rearrreglado 5 or del(5q); 7; abnl(17p); cariotipo complejo

## **TRASPLANTE AUTÓLOGO**

Los resultados del trasplante autólogo han permanecido constantes en los últimos 10 años. En la mayoría de los estudios la SLE varía entre 40 a 50% a 3 años. Estos resultados son alentadores, teniendo en cuenta que este tratamiento puede ser ofrecido a pacientes mayores de 65 años. <sup>(3)</sup> Se asocia con alta tasa de recaída.

Los mejores resultados se obtienen en pacientes en los que la recolección de stem cells se realiza luego de 2 o 3 cursos de quimioterapia.

## **TRASPLANTE ALOGENICO**

El trasplante alogénico es la estrategia terapéutica post remisión con menor tasa de recaída. El efecto de injerto versus leucemia es lo que confiere alta eficacia al procedimiento.

## **PACIENTES EN 1° REMISION COMPLETA**

### **Riesgo Bajo**

No existe evidencia que el trasplante autólogo o alogénico otorgue un beneficio comparado con la consolidación con altas dosis de quimioterapia. Sin embargo, con tratamiento quimioterápico, sólo un 50% de estos pacientes permanecen vivos a 5 años <sup>(4)</sup>

Los pacientes con t (8;21) hiperleucocitarios, CBF (+) y mutación c-kit o persistencia de enfermedad mínima residual (citometría de flujo, citogenético, molecular), deberían ser considerados para trasplante alogénico <sup>(1)</sup>.

### **Riesgo intermedio**

Existe evidencia creciente que el trasplante alogénico constituye una opción terapéutica para la consolidación de este grupo de pacientes. <sup>(10)</sup> El beneficio sería mayor en aquellos con citogenético normal pero marcadores moleculares de mal pronóstico. De no contar con un donante familiar, debe considerarse el trasplante de donante no relacionado en este subgrupo.

### **Riesgo adverso**

Para los pacientes con citogenético desfavorable el trasplante alogénico (relacionado o no relacionado), es sin duda la terapia de elección en primera remisión completa. Existe evidencia para esta recomendación tanto a partir de estudios individuales como de metanálisis <sup>(2, 5)</sup>.

## **PACIENTES REFRACTARIOS**

Los pacientes que no logran la remisión luego del tratamiento de inducción tienen un muy pobre pronóstico. La recaída post trasplante es la causa principal de falla del procedimiento. No obstante se reportan tasas de supervivencia a 3 y 5 años de 19% y 17% respectivamente. <sup>(19)</sup> De contar con un donante (relacionado o no), adecuado estado clínico y baja carga tumoral, podría considerarse la opción del trasplante.

## **PACIENTES EN 2ª REMISION COMPLETA**

Los pacientes 2º remisión completa tienen indicación de trasplante alogéneo. Los pacientes con duración de la primera remisión mayor a un año, que obtengan remisión completa (sin enfermedad residual mínima) y que no cuenten con donante, pueden beneficiarse con un trasplante autólogo.

## **PACIENTES EN RECAÍDA POST TRASPLANTE**

La recaída es una de las causas de fracaso del trasplante, tanto autólogo como alogéneo y está asociada a un pésimo pronóstico.

El trasplante alogéneo puede ser considerado en casos en los que la recaída se produce luego de los 6 meses del procedimiento y el paciente logra una nueva remisión con tratamiento quimioterápico.

### **Consideración de la edad**

Si bien no existen estudios prospectivos, hay evidencia que los pacientes mayores de 65 años que alcancen remisión completa post inducción, tendrían una opción curativa con la realización de trasplante alogéneo con régimen no mieloablatoivo <sup>(13)</sup>.

### **Consideración de las comorbilidades**

El uso de scores de comorbilidad asociada a trasplante está indicado antes de decidir la intensidad del acondicionamiento.

#### **Leucemia promielocítica aguda**

La leucemia promielocítica aguda se considera una entidad distinta debido a que posee la ventaja de presentar tratamiento que actúa específicamente a nivel del trastorno molecular. Por esta razón el rol del trasplante se encuentra postergado a otras instancias.

El trasplante autólogo estaría indicado en segunda remisión molecular mientras que el trasplante alogéneo sería la opción en los pacientes que no alcanzan la remisión molecular. <sup>(16, 17, 18)</sup>

## Resumen de las indicaciones de trasplante en LMA

Status de la enfermedad	Dte. Familiar totalmente compatible	Dte. No relacionado totalmente compatible	Dte. Parcialmente compatible fam. o no rel.	Autólogo
1° RC (bajo riesgo)	OC	EXP	GNR	OC
1° RC (riesgo intermedio)	A	OC	GNR	A
1° RC (alto riesgo)	A	A	OC	OC
2° RC	A	A	A	A
3° RC, recaída incipiente	A	OC	EXP	GNR
Recaída o refractaria	OC	EXP	EXP	GNR
M3 pesistencia molecular	A	OC	GNR	GNR
M3 2° RC molecular	A	OC	GNR	A

*A: Indicación corriente de tratamiento*

*OC: Opción de tratamiento*

*EXP: Dentro de protocolos de estudio*

*GNR: Generalmente no recomendado*

## LEUCEMIA MIELOBLASTICA AGUDA EN PEDIATRIA

Son candidatos para TCPH en primera RC los pacientes que se encuentran en el grupo de Alto Riesgo (AR) desde el diagnóstico (M1-M5-M6-M7) y aquellos que al diagnóstico fueron riesgo estándar (M2 c / traslocación, M3 y M4 con inversión del 16) pero que pasaron a alto riesgo por no encontrarse en remisión el día 15 post inducción.

Para el grupo de AR con MO día 15 con  $\leq 5\%$  de blastos el TCPH se realizará 6 semanas después de la consolidación. Para aquellos con MO día 15 con  $\geq 5\%$  de blastos el TCPH se realizará post intensificación.

El acondicionamiento pre trasplante se basa en el uso de Busulfán + Ciclofosfamida, la profilaxis de la EICH dependerá de cada unidad.

*En segunda RC todos los pacientes tendrían indicación de TCPH.*

Con respecto a la LPM no habría indicación en 1RC, en 2RC la indicación del tipo de TCPH dependería del estado de remisión molecular al momento del mismo, quedando el autotrasplante para aquellos pacientes que lograron remisión molecular y el alotrasplante para aquellos con rearreglo PML/RAR $\alpha$  positivo o recaídos post autotrasplante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hartmut Dohner et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in adults: recommendations from an international expert panel, on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*.2010; 115:453-474
2. John Koreth; Richard Schlenk; Kenneth J. Kopeccky; 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(22):2349-2361
3. The EBMT handbook 6<sup>o</sup> edición, 2012, pag. 325
4. Marcucci G, Mrozek K, Ruppert AS, et al. Prognostic factors and outcome of core binding factor acute myeloid leukemia with t(8:21) differ from those patients with inv(16): a Cancer and Leukemia Group B study. *J. Clin Oncol*. 2005;23 (24): 5705-5717.
5. Yanada M, Matsuo K, Emi N, Naoe T. Efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depends on cytogenetic risk for acute myeloid leukemia in first disease remission: a metaanalysis. *Cancer*. 2005;103(8):1652-1658
6. Meijer E, Cornelissen JJ. Allogeneic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first for subsequent remission: weighing prognostic markers predicting relapse and risk factors for non-relapse mortality. *Semin Oncol*. 2008;35(4): 449-457.
7. Sorror ML, Giralt S, Sandmaier BM, et al. Hematopoietic cell transplantation-specific comorbidity index as an outcome predictor for patients with acute myeloid leukemia in first remission: combined FHCRC and MDACC experiences. *Blood*.2007;110(13):4606-4613
8. Whitman SP, Ruppert AS, Marcucci G, et al. Long-term disease-free survivors with cytogenetically normal acute myeloid leukemia and MLL partial tandem duplication: a Cancer and Leukemia Group B study. *Blood*. 2007;109(12):5164- 5167
9. Schlenk RF, Döhner K, Krauter J, et al. Mutations and treatment outcome in cytogenetically normal acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2008; 358(18):1909-1918.
10. Suciú 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*. 2003;102(4):1232-1240.
11. Tallman MS, Dewald GW, Gandham S, et al. Impact of cytogenetics on outcome of matched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first or second complete remission. *Blood*. 2007;110(1):409-417.
12. Forman SJ. What is the role of reduced-intensity transplantation in the treatment of older patients with AML? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009:406-13.
13. Morra E, Barosi G, Bosi A, Ferrara F, Locatelli F, Marchetti M, Martinelli G, Mecucci C, Vignetti M, and Tura S. Clinical management of primary non-acute promyelocytic leukemia acute myeloid leukemia: practice Guidelines by the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology and the Italian Group for Bone Marrow Transplantation. *Haematologica* 2009; 94:102-112. doi: 10.3324/haematol.13166
14. Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, 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(3):1092-1099.
15. Sanz MA, Grimwade D, Tallman MS, Lowenberg B, Fenaux P, Estey EH, Naoe T, Lengfelder E, Büchner T, Döhner H, Burnett AK,Lo-Coco F. Management of acute promyelocytic

- leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. Blood. 2009 Feb 26; 113(9):1875-91.
16. Martin S. Tallman and Jessica K. Altman. How I treat acute promyelocytic leukemia. Blood. 2009 Dec 10;114(25):5126-35.
  17. NCCN CLinical Guidelines in oncology . Acute myeloid leukemia. V3.2012.
  18. Duval M, Klein J, He W, et al. Hematopoietic ítem-cell transplantation for acute leucemia in relapse or primary induction failrure. J Clin Oncol. 2010;28 (23): 3730-3738

## **ANEMIA APLASTICA ADQUIRIDA**

En la actualidad la sobrevida global a 5 años del TCPH en AA , se encuentra en valores de 80 a 90% en pacientes menores de 40 años, y 70 a 75% en pacientes mayores, en relación a resultados históricos.

### **TRASPLANTE CON DONANTE NO RELACIONADO:**

En los últimos años, ha mejorado significativamente la SG en pacientes sometidos a trasplante con donante no relacionado: 78 % en menores de 20 años y 50 % en pacientes de mayor edad.

La mayoría de los centros especializados consideran realizar este trasplante en pacientes que NO responden al primer ciclo de tratamiento inmunosupresor. Los estudios de Kosaka y col. y Samarasinghe y col. han reportado sobrevida libre de recaída de enfermedad significativamente superior en niños que fueron sometidos a TCPH de donante no relacionado luego de refractariedad a un primer ciclo de tratamiento con GAT/ciclofosfamida, versus aquellos pacientes que recibieron un segundo ciclo de GAT/ ciclofosfamida para obtener respuesta al tratamiento. Sin embargo la indicación de un segundo ciclo de tratamiento IS dependerá entre otras cosas, del status clínico del paciente y el tiempo de espera al trasplante .

### **TRASPLANTE CON CPH DE UNIDADES DE CORDÓN**

El uso en pacientes con aplasia medular, ha sido hasta la fecha limitado.

*Rechazo del injerto:* incidencia reportada de 2-20 %.

Como medidas para prevenir el rechazo se aconseja:

- estrategia transfusional a lo largo del tratamiento del paciente, en el cual se evitará el uso de potenciales donantes de CPH como donantes de hemoderivados

- inmunosupresión postrasplante prolongada con CSA: se recomienda mantener la IS durante por lo menos 9 meses y luego, en ausencia de GVH, suspender lentamente. Los niveles bajos de CSA o suspensiones temporarias o tempranas se asocian a desarrollo tardío del injerto.
- estudio de la quimera postrasplante:
 

El estudio de la quimera puede realizarse por diferentes metodologías; disparidad de sexo y/o disparidad de grupo ABO/Rh, sin embargo la técnica de mayor sensibilidad es el estudio de los marcadores de STR (short tandem repeats), productos de amplificación del ADN extraídos por técnica de PCR. Nos brinda información para manejar la IS postrasplante y tratar de evitar rechazos tardíos. Se aconseja su realización en forma repetida, hasta varios meses luego de suspendida la CSA.

En aplasia medular se observa hasta un 30% de quimeras mixtas, definidas por la presencia de 10% de células del receptor. Si ésta se mantiene estable, no afecta a la hematopoyesis del paciente. Si ésta es progresiva (aumento de un 15% de células del receptor en 3 meses) es conveniente ajustar los niveles de CSA. No es aconsejable suspender la CSA en este contexto.

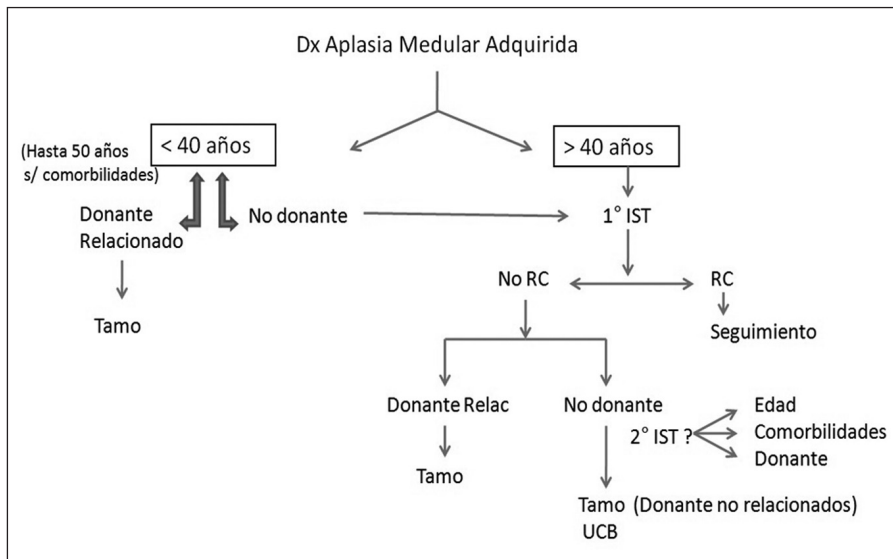


Figura 1: Resumen de las indicaciones de trasplante en AAA

## ANEMIA APLÁSTICA EN PEDIATRÍA

*Aplasia Medular Severa:* El TCPH con un hermano histoiéntico continúa siendo el tratamiento de elección en pacientes pediátricos con AAS con una sobrevida entre el 85-97%. El régimen de acondicionamiento más usado es la combinación de Ciclofosfamida+ ATG y la profilaxis de la EICH con Ciclosporina + Metotrexato. La EICH crónica (10-30%) continúa siendo el factor adverso más importante en la sobrevida a largo plazo, la pérdida del graft con una frecuencia del 5% debe ser estrictamente monitoreada post trasplante a través de estudios de quimerismo.

Para el grupo de pacientes sin un hermano histoiéntico la opción terapéutica es el uso de un tratamiento inmunosupresor basado en ATG + Ciclosporina. Dado los mejores resultados en los últimos años con TCPH con donante No relacionado esta sería una opción ante el fracaso a un primer ciclo de inmunosupresión aunque es controvertida en caso de un donante 10/10 la opción de realizarlo como segunda elección ante la ausencia de un hermano histoiéntico, ya que la IS presenta un 10% de recaída y entre 10-15% de desarrollar un desorden clonal a 10 años. El acondicionamiento más usado se basa en la combinación de Ciclofosfamida+Fludarabina+ATG. Dado el mayor porcentaje de pérdida de graft en pacientes  $\geq 15$  años (5% para  $\leq 14$  años vs. 32% para  $\geq 15$  años) el grupo del EBMT ha propuesto un nuevo protocolo para estos pacientes con Fludarabina+Ciclofosfamida+ATG, a lo cual se agrega 2 cGy de ICT.

Para los síndromes de fallo medular congénito los pacientes tendrían indicación de TCPH ante el desarrollo de una Aplasia medular o evolución a SMD/LMA.

Para los niños con síndrome de Blackfan Diamond la indicación además se extendería para aquellos pacientes corticorresistentes con alto requerimiento transfusional o el grupo de pacientes con efectos colaterales por corticoides inaceptables con hermano sano histoiéntico.

## SÍNDROMES MIELODISPLÁSICOS

El trasplante de células progenitoras hematopoyéticas, es actualmente la única opción curativa para los pacientes con SMD.

Sin embargo, sigue siendo tema de controversia, definir cuáles son los pacientes que se beneficiarían con un trasplante, y el momento óptimo para la realización del mismo.



Al diagnóstico, en todo paciente portador de un SMD debe ser evaluada la indicación y la posibilidad de realizar un trasplante de CPH. El esquema terapéutico deberá ser planeado de acuerdo a esta indicación. (1)

Es necesario evaluar los siguientes aspectos:

- Grupo de riesgo del paciente
- Disponibilidad de donante histoiéntico familiar o no
- Edad
- Necesidad o no de citorreducción
- Comorbilidades

## **GRUPO DE RIESGO**

En pacientes que pertenecen al grupo del IPSS int-2 y alto el trasplante debe implementarse en forma precoz. <sup>(2)</sup> *Nivel de evidencia 2*

En pacientes con enfermedad de bajo riesgo y expectativa de vida de varios años, se ha demostrado el beneficio de postergar el trasplante hasta el momento en que se profundizan las citopenias, aumenta el número de blastos o presentan progresión citogenética. <sup>(3)</sup> *Nivel de evidencia 2A*

Sin embargo, en pacientes, que debutan sin alteraciones citogenéticas, ni blastos en sangre periférica, pero con citopenia/s severa, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado o infección <sup>(4)</sup>. *Nivel de evidencia 2A*

En pacientes con anomalías del cromosoma 7 y cariotipo complejo la indicación de TCPH sería al momento del diagnóstico independientemente del grupo del IPSS <sup>(5)</sup> *Nivel de evidencia 2 A*

## **DISPONIBILIDAD DE DONANTE**

Numerosos trabajos han demostrado el beneficio del trasplante alogénico, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 5 a 10 años cercana al 45 % para donantes relacionados. <sup>(6)(7)</sup> *Nivel de evidencia 1*

Si el paciente no cuenta con donante histoiéntico familiar se deberá definir si es un potencial candidato a trasplante con donante no relacionado, de acuerdo a edad y comorbilidades. Si así fuera, se iniciará la búsqueda, considerando que en la actualidad los resultados reportados en este tipo de trasplante son similares a los obtenidos en el trasplante con donante relacionado, debido a la mayor resolución de los estudios de histocompatibilidad y las mejores medidas de sostén. <sup>(8)(9)</sup> *Nivel de evidencia 2A.*

## EDAD

En la última década, el desarrollo de regímenes no mieloablativos ha permitido la posibilidad de utilizar el TCPH como instrumento terapéutico en pacientes de mayor edad. De acuerdo al grupo de Seattle y al EBMT, serían candidatos hasta los 65 años.<sup>(4)(10)</sup> *Nivel de evidencia 2A*

## NECESIDAD O NO DE CITORREDUCCIÓN

La necesidad de citorreducción previa al trasplante, con 5-azacitidina, decitabina o quimioterapia convencional, se decidirá de acuerdo a las siguientes circunstancias:

- a. Porcentaje de blastos en MO superior al 20%
- b. Patrón de evolutividad de la enfermedad
- c. Tiempo de demora para realizar el trasplante

En el contexto de un trasplante con régimen acondicionante mieloablativo, el tratamiento previo puede agregar toxicidad y limitar el beneficio del mismo. Esta situación sería diferente en caso de trasplante con régimen no mieloablativo.

<sup>(4)(9)(10)</sup> *Nivel de evidencia 2A*

## Régimen de acondicionamiento

No han sido reportados trabajos prospectivos que comparen resultados en pacientes sometidos a trasplante con régimen mieloablativo vs. no mieloablativo. Martino y col. han publicado en una serie de pacientes que han sido sometidos a trasplante con régimen no mieloablativo con una media de 56 años, una SLE de 33% a 3 años, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) de 22% en un grupo etario que de otra manera no hubiese sido sometido a trasplante. <sup>(11)(12)</sup> *Nivel de evidencia 2A*

## ROL DEL TRASPLANTE AUTÓLOGO DE CPH

No se ha determinado un beneficio categórico de esta modalidad de trasplante en los SMD. <sup>(8)</sup> *Nivel de evidencia 1*

## SINDROMES MIELODISPLÁSICOS EN PEDIATRÍA

Todo niño con diagnóstico de SMD y donante histoidéntico tiene indicación de TCPH. Para pacientes con citopenia refractaria, hipocelulares, sin alteraciones citogenéticas y sin requerimiento transfusional podría intentarse un tratamiento inmunosupresor, si no hay respuesta tendría indicación de TCPH.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 Greenberg,P. Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes. Br J of Hematol ,2010 vol : 1-12.
- 2 Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. Bone Marrow Transplant. 2010 Mar;45(3):450-7
- 3 Cutler ,C.S. et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the myelodysplastic syndromes ,delayed transplantation for low risk myelodysplasia is associated with improved outcome . Blood 2004; 104: 579-585.
- 4 Cutler C. Patient Selection for Transplantation in the Myelodysplastic Syndromes. Hematol Oncol Clin N Am 2010; 24 :469-476
- 5 Philippe Armand, H. Joachim Deeg, Haesook T. Kim, Hun Lee, Paul Armistead, Marcos de Lima, Vikas Gupta, Robert J. Soiffer. Multicenter Validation Study of a Transplantation-Specific Cytogenetics Grouping Scheme for Patients with Myelodysplastic Syndromes . Bone Marrow Transplant. 2010 May; 45(5): 877-885.
- 6 T Kindwall-Keller, Isola LM. The evolution of hematopoietic SCT in myelodysplastic syndrome. BMT,2009 , 43: 597-609.
- 7 Th de Witte et al, Value of allogeneic stem cell transplantation (SCT) versus autologous SCT and chemotherapy in patients with myelodysplastic syndromes and secondary acute myeloid leukaemia. Final results of a prospective randomized European Intergroup Trial. Haematologica. 2010 Oct;95(10):1754-61
- 8 HK Al-Ali et al A retrospective comparison of autologous and unrelated donor hematopoietic cell transplantation in myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukaemia:A report on behalf of the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) . Leukemia(2007),vol 21: 1945-1951.
- 9 M.Macondes , J Deeg Hematopoietic cell transplantation for patients with myelodysplastic syndromes(MDS):When,how and for whom ?, Best Practice & Research Clinical Hematology, Vol 21 , N 1, pp 67-77, 2008
- 10 Nakei,K .et al .Value of chemotherapy before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from an HLA identical sibling for myelodysplastic syndrome. Leukemia 2005;19: 396-401.
- 11 Martino R. et al, retrospective comparison of reduced intensity conditioning and conventional high -dose conditioning for allogeneic stem cell transplantation using HLA identical sibling donors in myelodysplastic syndromes .Blood 2006;108: 836-846.
- 12 Gupta,V. et al. Nonmyeloablative stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome or acute myeloid leukemia in patients 60 years or older. Biol Marrow Transplant 2005;11: 764-772.

## LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)

### TRASPLANTE AUTÓLOGO

Ningún estudio randomizado ha demostrado que el uso del autoTCPH ofrece ventaja en la supervivencia global respecto de la quimioterapia convencional en LLC.

Si bien existe una ventaja en la sobrevida libre de enfermedad, raramente se utiliza el autoTCPH en LLC. Esto se debe a que el esquema FCR se usa como primera línea en la mayoría de los pacientes jóvenes con LLC y todos los estudios publicados para autoTCPH son en la era pre FCR. Por otro lado el uso de Fludarabina por 6 ciclos altera la habilidad de movilizar y recolectar células hematopoyéticas autólogas.

Si la decisión para un paciente determinado es auto TCH en primera remisión completa, debería recibir FCR limitado a 4 ciclos ó un régimen de inducción alternativo.

## **TRASPLANTE ALOGÉNICO**

Un 20% de los ptes con LLC muestra una evolución con un curso agresivo y fallece en pocos años a pesar de tratamientos tempranos intensivos.

El aloTCPH es la única alternativa potencialmente curativa para ptes con LLC y a diferencia del tratamiento convencional puede proveer control a largo plazo de la enfermedad, aún en ptes con riesgo desfavorable.

Su eficacia se debe no sólo a la citotoxicidad del régimen condicionante, sino a la actividad antileucémica del graft, mediada inmunológicamente.

A pesar de los avances en la selección de los pacientes, de la definición del momento oportuno para el TCPH, de la mejoría de las medidas de soporte, la mortalidad asociada al aloTCPH es muy alta (38 – 50%) y está dada fundamentalmente por enfermedad de injerto vs huésped, infecciones y rechazo del graft. El reconocimiento que el efecto graft vs. leucemia es probablemente necesario para intentar curar la LLC, llevó a que muchos grupos cambien el régimen condicionante mieloablatoivo por un régimen de intensidad reducida, con disminución de la morbimortalidad.

Los pacientes jóvenes con factores pronósticos adversos como del 17p, o sin respuesta a primera línea de tratamiento, deberían ser considerados para eventual aloTCPH. Los pacientes quimiosensibles tienen mejor evolución con aloTCPH que los pacientes con enfermedad resistente y bulky, lo que sugiere que una decisión temprana de aloTMO podría mejorar la evolución posterior. De acuerdo a cada situación en particular, la óptima elección del régimen condicionante puede depender según las siguientes variantes:

- pacientes con comorbilidades y enfermedad sensible: Régimen de intensidad reducida
- pacientes jóvenes con buen performance status y enfermedad poco controlada: Régimen mieloablatoivo.

## CONCLUSIONES

- El autoTCPH no es superior al tratamiento convencional en LLC.
- El efecto graft vs leucemia existe en LLC.
- AloTCPH es un tratamiento potencialmente curativo aún en pacientes con LLC de alto riesgo.
- Los factores de alto riesgo son del 17p, o falta de respuesta a primera línea de tratamiento.
- El aloTCH es más efectivo cuando se lo realiza precozmente antes de la quimioresistencia y previo a otras toxicidades.
- Además del riesgo dado por la enfermedad, los riesgos asociados al paciente como edad y comorbilidades deben ser considerados al momento de la decisión del TCPH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dreger P, Corradini P, Kimby E, Michallet M, Milligan D, Schetelig J, Wiktor-Jedrzejczak W, Niederwieser D, Hallek M, Montserrat E. Indications for allogeneic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia. The EMBT transplant consensus. *Leukemia* 2007; 21: 12- 17
2. Peres E, Braun T, Krijanovski O ,et al, Reduced intensity versus full myeloablative stem cell transplant for advanced CLL. *B one Marrow Transplantation* 2009, 44:579-583
3. Dreger P. Allotransplantation for chronic lymphocytic leukemia: the education programme for the annual congress of the ASH, 2009
4. Laurenti L,Tarnani M, Chiusolo P, Sorá F, Sica S. Allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Medit J Hemat Infec Dis* 2010;2(2): Open Journal System
5. Michallet M, Dreger, Sutton L,Brand R, et al. EBMT Chronic Leukemia Working Party. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in chronic lymphocytic leukemia: results of European intergroup randomized trial comparing autografting versus observation. *Blood* 2011 Feb;117(5):1516-21
6. Sutton L, Chevret S, Toumilhac O, Diviné M, et al. Autologous stem cell transplantation as a first-line treatment strategy for chronic lymphocytic leukemia: a multicenter, randomized, controlled trial from the SFGM-TC and GFLLC. *Blood* 2011, Jun;117(23):6109-19
7. Kharfan-Dabaja M, Bazarbachi A. Hematopoietic stem cell allografting for chronic lymphocytic leukemia: A focus on reduced-intensity conditioning regimens. *Cancer Control* January 2012, vol 19,Nº1:68-75
8. Gladstone DE, Fuchs E. Hematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia. *Curr Opin Oncol* 2012 Mar;24(2):176-81
9. Toze CL, Dalal CB, Nevill TJ, Gillan TL, Abou Mourad YR, et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for chronic lymphocytic leukemia: outcome in a 20 year cohort. *Br J Haematol.* 2012 Jul; 158 (2): 174-85

## LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (aloTCPH) es la única terapéutica curativa en la LMC.

La indicación clásica como 1ª línea de tratamiento se ha modificado sustancialmente desde el advenimiento y la introducción de los inhibidores de tirosina-kinasa o I.T.K. (imatinib de 1ª generación y dasatinib y nilotinib como inhibidores de 2ª generación).

Estas drogas han modificado la perspectiva de la remisión de la enfermedad, superando en la proyección de la supervivencia global al aloTCPH.

Por otro lado, desde la óptica del aloTCPH, éste se acompaña de una elevada mortalidad asociada al trasplante (MRT) y de complicaciones alejadas, como la enfermedad de injerto versus huésped, inmunodeficiencias e infecciones, entre otras.

La lógica para favorecer el aloTCPH como 1ª línea de tratamiento en pacientes en 1ª fase crónica reside en su capacidad curativa y en la posibilidad cierta de evitar la progresión a fases avanzadas de LMC. (fase acelerada y crisis blástica). También actuaría como argumento adicional el hecho de que los I.T.K. no serían curativos, y a pesar de remisiones moleculares completas, la enfermedad en general recae al suspenderlos.

La discusión respecto a la indicación del aloTCPH se acentuó al conocerse el desarrollo de resistencia al imatinib en algunos pacientes, así como se amplió el conocimiento del desarrollo de mutaciones en el dominio bcr/abl.

Clásicamente se consideraba como pacientes con LMC de “alto riesgo” a aquellos que progresaban a fase acelerada y/o crisis blástica.

Actualmente el concepto de riesgo se amplió, abarcando también a pacientes que desarrollan mutaciones; a aquellos que con o sin mutaciones presenten en los controles moleculares cuantitativos un incremento en el número de transcritos; a los pacientes que presenten resistencia primaria o secundaria al imatinib y a los inhibidores de 2ª generación.

Se incluyen también como pacientes de “riesgo alto” a los que presentan nuevas alteraciones citogenéticas aparte del cromosoma Ph1 (en especial trisomía 8), fenómeno conocido como “evolución clonal”, y desde la óptica del manejo clínico a los que no cumplen con las metas propuestas del tratamiento y de manera particular a los pacientes que no adhieren al tratamiento de manera adecuada, reconociéndose la mala adherencia como un factor que favorece el desarrollo de resistencia.

Podría entonces resumirse las indicaciones actuales del aloTCPH en la LMC de la siguiente manera:

1. No más como 1ª línea de tratamiento en pacientes en fase crónica y de riesgo estándar.
2. Indicaciones aceptadas:
  - pacientes progresados a fases avanzadas bajo tratamiento con I.T.K., en especial crisis blástica.
  - pacientes con desarrollo de mutaciones complejas y resistentes a I.T.K. de 2ª generación.
  - todos los que presenten la mutación T315I, frente a la cual los I.T.K. actualmente disponibles son ineficaces.
  - pacientes resistentes a los I.T.K. de 2ª generación, sea cual sea la manifestación de resistencia.
  - pacientes con severa intolerancia a todos los I.T.K. disponibles.

## **MIELOFIBROSIS**

Es el único tratamiento disponible potencialmente curativo para los pacientes con mielofibrosis (MF), capaz de lograr un implante duradero del injerto, revertir la fibrosis y proporcionar respuestas hematológicas y moleculares completas. No hay estudios randomizados comparando el TCPH con otros tratamientos, ni con otras modalidades de trasplante.

La toxicidad del procedimiento es elevada, con una mortalidad relacionada al trasplante (MRT) del 30 %.

Los mejores resultados se han logrado con regímenes de intensidad reducida, con una MRT de 16 y 25% a un año y sobrevida global de 67 y 58% a 5 años.

A pesar de estas limitaciones, se consideran candidatos a TCPH:

- DIPSS Plus Intermedio 2 o Alto Riesgo
- Comorbilidades manejables (Índice de comorbilidad <3) <sup>(9)</sup>
- Dador HLA compatible relacionado o no relacionado
- Régimen de Acondicionamiento Convencional para menores de 50 años, sin comorbilidades
- Régimen de Intensidad Reducida para mayores de 50 años o con comorbilidades

No se recomienda la esplenectomía pretrasplante

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas no está recomendado en ninguna circunstancia fuera de ensayos clínicos.

## LINFOMA NO HODGKIN

### LINFOMA DIFUSO DE CELULAS GRANDES B (LDCGB)

El pronóstico de los pacientes con LDCGB recaído o refractario es malo con el uso de los esquemas de quimioterapia de rescate. El AutoTCPH constituye el tratamiento de elección en esta situación, siendo considerado como el estándar de tratamiento.

#### Trasplante células progenitoras hematopoyéticas autólogo (AutoTCPH)

##### 1. LDCGB recaído y/o refractario 1<sup>ro</sup>

En la actualidad constituye el ESTÁNDAR de tratamiento. Los mejores resultados se obtienen en caso de enfermedad quimiosensible, CR1 > 12 meses, aalPI a la recaída bajo, menor volumen de enfermedad al trasplante y tomografía por emisión de positrones (PET) negativa. El estudio CORAL (Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma) demostró que los resultados del AutoTCPH resultan inferiores en aquellos pacientes que recibieron rituximab en la 1<sup>era</sup>. línea y que recayeron antes de los 12 meses, para las recaídas tardías los resultados no resultan influenciados por el uso previo de rituximab <sup>(3)</sup>.

##### 2. LDCGB en CR1

El rol del trasplante hematopoyético en el LNH DLC – B en CR1 es controvertido <sup>(2,4,8)</sup>. Podría considerarse como opción en pacientes con IPI intermedio - alto y alto y/o inmunofenotipo post centro germinal, situaciones de mal pronóstico con los esquemas de quimioterapia estándar, aunque los resultados que se disponen son de la era pre rituximab.

##### 3. LDCGB refractario 1<sup>ro</sup> y/o recaído quimioresistente

Cuando no existe respuesta al esquema de rescate los resultados son muy malos con las modalidades actuales de trasplante. Se requieren nuevas aproximaciones terapéuticas.

##### 4. LNH indolente transformado

No existen estudios randomizados. Los resultados reportados comparan favorablemente con los resultados obtenidos con quimioterapia estándar.

#### Categoría de evidencia y consenso

---

Recaída quimiosensible	1
Recaída refractaria	2A
Enfermedad resistente primaria quimiosensible a 2da línea	2A

---



## **Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas alogénico (AloTCPH)**

Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una sobrevida libre de enfermedad prolongada luego del AloTCPH en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDCGB sigue siendo limitado <sup>(10)</sup>.

La indicación debe restringirse a pacientes jóvenes con:

- recaída post trasplante autólogo
- enfermedad refractaria
- persistencia de compromiso de MO

Con la modalidad de intensidad reducida los resultados son muy preliminares. En refractarios resulta una estrategia promisorio hacer la citoreducción con el trasplante autólogo seguido de un alogénico de intensidad reducida.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Appelbaum F. Hematopoietic cell transplantation for non -Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol 2008; 26: 2927 - 2929
2. Brusamolino E, Maffioli M, Bonfichi M, Vitolo U. Front - line therapy for non localized diffuse large B - cell lymphoma: what has been demonstrated and what is yet to be established. Future Oncol 2008; 4:199 - 210
3. Gisselbrecht C, Glass B, et al. Salvage regimens with autologous transplantation for relapsed large B cell lymphoma in the rituximab era. J Clin Oncol 2010; 28:4184-4190.
4. Greb A, Bohlius J, Trelle S, Schiefer D, et al. High - dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation in first line treatment of aggressive non - Hodgkin lymphoma (NHL) in adults. Cochrane Database System Rev 2008; 23, 1: CD004024
5. Hernandez - Ilizaliturri F, Czucman M. Therapeutic options in relapsed or refractory diffuse large B - cell lymphoma. Oncology 2009; 23 (6): 546 - 553
6. Kenkre V, Smith S. Management of relapsed diffuse large B - cell lymphoma. Current Oncol Reports 2008; 10: 393 - 403
7. Nademanee A, Forman S. Role of hematopoietic stem - cell transplantation for advanced stage diffuse large cell B - cell lymphoma - B. Sem Hematol 2006; 43: 240 - 250
8. Oliansky D, Czuczman M, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of diffuse large B cell lymphoma: update of the 2001 evidence - based review. Biol Blood Marrow Transpl 2011; 17: 20 - 47
9. Seshari T, Kuruvilla J, Crump M, Keating A. Salvage therapy for relapsed/ refractory diffuse large B cell lymphoma. Biol Blood Marrow Transpl 2008; 14: 259 - 267
10. Wannesson L, Zucca E. Who should receive myeloablative therapy for diffuse large B - cell lymphoma? Nature Clin Pract Oncology 2008; 5: 442 - 443

## LNH FOLICULAR

El LNH folicular es una enfermedad indolente que resulta incurable con los regímenes estándar de quimioterapia, continúa recayendo luego del tratamiento, con una sobrevida media de 7 – 10 años.

El rol del trasplante hematopoyético en el LNH folicular no está claramente definido.

El trasplante autólogo no debe ser considerado como una opción curativa, aunque podría en algunos pacientes permitir alcanzar un plateau tardío en la curva de sobrevida. Los datos disponibles son previos al uso de rituximab, por lo que deben ser convalidados comparando el trasplante con esquemas de inmunquimioterapia.

### TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO AUTÓLOGO

#### 1. LNH folicular recaído

Existen 2 estudios randomizados que demuestran resultados superiores en SLE y SG a 5 años comparado el trasplante hematopoyético autólogo con QT en pacientes con LNH folicular recaído. Están bien establecidos como factores pronósticos: quimiosensibilidad, número de terapias previas, masa tumoral, contaminación del inóculo, positividad del bcl-2 post-autoTCPH.

No existen estudios randomizados evaluando el rol del autoTCPH en la era rituximab. Los datos no son aún suficientes para hacer una recomendación acerca de la indicación de autoTCPH después del uso de esquema de rescate que contengan rituximab<sup>3</sup>. En la elección de la modalidad de tratamiento deberá considerarse la edad, la duración de la respuesta previa, los factores pronósticos al momento de la recaída y el riesgo de toxicidad tardía, como el mayor riesgo de desarrollo de SMD/LMA.

#### 2. LNH folicular en CR1

El trasplante hematopoyético autólogo en el LNH folicular en RC1 no está recomendado, aunque algunos estudios prospectivos randomizados han demostrado mejoría en la sobrevida libre de progresión, sin impacto en la SG.

#### 3. LNH folicular transformado

No existen estudios randomizados. En caso de transformación está recomendado el trasplante autólogo, aunque los resultados son inferiores a los no transformados, comparan favorablemente con la quimioterapia estándar.

## TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO

El trasplante hematopoyético alogénico resulta una modalidad terapéutica potencialmente curativa con una baja tasa de recaída pero con alta tasa de mortalidad relacionada al procedimiento y alta morbilidad. No debe ser considerado como un tratamiento estándar.

La modalidad de intensidad reducida permite plantearlo como posibilidad terapéutica en caso de pacientes jóvenes en 1 era. o 2 da. recaída a  $\leq 2$  años de esquema con antraciclinas , recaída post autólogo, refractarios y transformación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Casaday R and Gopal A. What is the rol of transplantation for indolent lymphoma? JCO 2012; 494-500
2. Foster M, Gabriel D, Shea T. Role of hematopoietic stem cell transplant in the management of follicular lymphoma. The Oncologist 2009; 14: 726-738
3. Oliansky D, Gordon L, et al. The role of cytotoxic therapy with hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of follicular lymphoma: an evidence – based review. Biol Blood Marrow Transpl 2010; 16: 443-468
4. Reddy N, Savani B. Treatment options for transformed lymphoma: incorporating allogenic stem cell transplantation in a multimodality approach. Biol Blood Marrow Transpl 2012; 17: 1265-1272
5. Sehn L, Fenske T, et al. Follicular lymphoma: prognostic factors, conventional therapies, and hematopoietic transplantation. Biol Blood Marrow Transpl 2012; 18 (suppl): S82 – S91

## LNH DEL MANTO

El linfoma del manto representa alrededor del 6% de los casos de LNH. Lo habitual es que inicialmente responda a los esquemas de quimioterapia estándar pero la duración de la remisión es corta, con media de sobrevida de 3 – 4 años.

## TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO AUTÓLOGO

Constituye el estándar clínico en CR1. Los mejores resultados se reportan en aquellos casos que llegaron al autoTCPH en CR1. En recaídos los resultados son claramente inferiores.

El trasplante autólogo no debiera ser considerado como una modalidad potencialmente curativa.

## TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO

Las series publicadas son muy chicas. Todas reportan una menor tasa de recaída comparado con el autoTCPH, sin embargo la sobrevida global y la sobrevida libre de eventos resulta similar. Con esquemas de intensidad reducida se reportan resultados promisorios. Debiera ser considerada como una alternativa válida en recaídos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dreyling M, Weigert O, Hiddeman W. Current treatment standards and future strategies in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2008; 19 (suppl 4): iv41 –iv44
2. Ganti AK, Bierman PJ, Lynch JC, Bocieck RG, Vose JM, Armitage JO. Hematopoietic stem cell transplantation in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 2005; 16: 618 – 624
3. Moskowitz A, Moskowitz C. Controversies in the treatment of lymphoma with autologous transplantation. *The Oncologist* 2009; 14: 921 - 929
4. Laudi N, Arora M, Burns L, McGlave P, Weisdorf D et al. Efficacy of high – dose therapy and hematopoietic transplantation for mantle cell lymphoma. *Am J Hematol* 2006; 81: 519 – 524
5. Le Gouill S, Kroger N, et al. Reduced – intensity conditioning allogenic stem cell transplantation for relapsed/refractory mantle cell lymphoma: a multicenter experience. *Ann. Oncol* 2012; March 22 (pub ahead)
5. Ruan J, Coleman M, Leonard J. Management of relapsed mantle cell lymphoma: still a treatment challenge. *Oncology* 2009; 23 (8): 683 – 690
6. Vose J. Mantle cell lymphoma: 2012 update on diagnosis, risk – stratification, and clinical management. *Am. J. Hematol* 2012; 87: 605 - 609

## LNH - T PERIFERICO

El LNH – T constituye un grupo heterogéneo y poco frecuente. Aunque demuestran quimiosensibilidad inicial las recaídas son la regla, el pronóstico con quimioterapia estándar es muy malo excepto los anaplásicos a grandes células ALK +. El rol del TCHAuto está siendo investigado en pacientes de alto riesgo, recaídos o refractarios con algunos resultados promisorios. Las series son de bajo número de pacientes, muy heterogéneas; no existe ningún estudio prospectivo randomizado.

## TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO AUTÓLOGO

El trasplante hematopoyético debiera considerarse como alternativa terapéutica en pacientes recaídos y/o refractarios considerando que no existe ningún tratamiento efectivo en esta circunstancia y como tratamiento de 1<sup>era</sup> línea en: linfoma T periférico no especificado con IPI intermedio alto – alto, LDC anaplásico ALK

negativo, linfoma T angioinmunoblástico y linfoma T asociado a enteropatía, dados los malos resultados que ofrece la quimioterapia convencional. Los mejores resultados están reportados en aquellos pacientes que se trasplantan en RC1.

## **TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO ALOGÉNICO**

La experiencia es muy limitada, son muy pocos los casos reportados. Con la modalidad mieloablativa se reporta una mortalidad relacionada al procedimiento alta de alrededor del 40%. Con la modalidad de intensidad reducida se reportan resultados promisorios, constituye una modalidad a considerar en caso de recaída/refractoriedad y como consolidación de CR1 en subtipos de muy mal pronóstico: hepatoesplénico, asociado a enteropatía.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Corradini P, Farina L, Doderio A. Hematopoietic stem cell transplantation in peripheral T – cell lymphomas. *Leuk & Lymphoma* 2007; 48: 1496 – 1501
2. Moskowitz A, Moskowitz C. Controversies in the treatment of lymphoma with autologous transplantation. *The Oncologist* 2009; 14: 921 – 929
3. Reznia D, Cuaing HD, Ayala E. The diagnosis, management, and role of hematopoietic stem cell transplantation in aggressive peripheral T – cell neoplasms. *Cancer Control* 2007; 14: 151 – 159
4. Reimer P. Impact of autologous and allogenic stem cell transplantation in peripheral T - cell lymphoma. *Advances in Hematology* 2010

