

**GUÍA DIAGNÓSTICA TERAPÉUTICA  
2010**

**Sociedad Argentina  
de  
Hematología**



## Datos referenciales

## Patología hematológica

### Indicaciones de trasplante de células hematopoyéticas

## Integrantes del equipo

Dr. Eduardo Bullorsky.  
Dr. Rubén Burgos.  
Dra. María Cecilia Foncuberta.  
Dra. Juliana Martínez Rolón.  
Dra. Vera Milovic.  
Dra. Guillermina Remaggi.  
Dra. María Marta Rivas.  
Dr. Sebastián Yantorno.  
Dra. Marta Zerga.

## Introducción

El tratamiento con células progenitoras hematopoyéticas es un procedimiento potencialmente curativo para ciertas enfermedades oncológicas y del sistema hematopoyético. Esta efectividad es confirmada por el progresivo 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 alogénico; son parte del proceso de tratamiento y tienen lugar en el algoritmo de los procedimientos previstos para ciertos tipos de leucemias, linfomas, mielomas y otras enfermedades menos comunes.

En los últimos años, el avance en el conocimiento ha permitido ampliar las fuentes de precursores hematopoyéticos a la sangre periférica, el cordón umbilical y el uso de donantes no relacionados. Las mejoras en los regímenes de acondicionamiento han disminuido las recaídas y la introducción de regímenes no mieloablativos ha extendido la edad para acceder a un trasplante. Las nuevas técnicas diagnósticas y los tratamientos de soporte actuales han disminuido las complicaciones y su mortalidad. Los 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 de esta guía

| Objetivo Nº |   |
|-------------|---|
| 1           | Unificar recomendaciones terapéuticas.  |
| 2           | Contribuir a la toma de decisiones.     |
| 3           | Promover el trabajo interdisciplinario. |

## Definiciones – Tipos de trasplante

| Según el Tipo de Donante                             |  |
|--|--|
| <b>Autólogo</b>                                      | Los progenitores hematopoyéticos (PH) son del propio paciente, obtenidos antes de iniciar el tratamiento de acondicionamiento.   |
| <b>Singénico</b>                                     | Realizado con hermanos gemelos univitelinos.   |
| <b>Alogénico</b>                                     | Distinto a un gemelo univitelino .<br><b>A) Emparentado</b> , donante familiar del receptor.<br>Habitualmente un hermano HLA- idéntico es la mejor situación, pero sólo 25 a 30 % de los pacientes tienen un hermano totalmente idéntico.<br><b>B) No emparentado</b> , donante obtenido a partir de los distintos registros internacionales.  |
| Según la procedencia de los PH                       |  |
| <b>Medula ósea</b>                                   | Fuente original de las células progenitoras hematopoyéticas. La extracción se realiza en quirófano bajo anestesia general o epidural.  |
| <b>Sangre periférica</b>                             | 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). |
| <b>Cordón umbilical</b>                              | 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 madre sea pequeño y la recuperación inmunohematológica sea lenta.  |
| Según la intensidad del régimen de acondicionamiento |  |
| <b>Mieloablatoivo</b>                                | Dosis de quimioterapia y/o radioterapia que produce aplasia definitiva de no mediar infusión de progenitores hematopoyéticos.  |
| <b>No mieloablatoivo</b>                             | Dosis de quimioterapia y/o radioterapia que produce mielo-inmunosupresión temporaria permitiendo el injerto de la hematopoyesis del donante.   |

## Indicaciones de Trasplante de Médula Ósea en Leucemia Linfoblástica Aguda

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

Para alcanzar una sobrevida libre de leucemia 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 no mieloablativos (NMA).

### ❖ **Trasplante Alogénico en pacientes en primera RC**

#### ***Riesgo estándar***

Se han reportado resultados favorables en este grupo de pacientes con tasas de sobrevida libre prolongada cercanas al 60%<sup>(2)</sup>. Sin embargo, aún no está definido su beneficio por encima de la quimioterapia. Podría ser una opción en pacientes jóvenes seleccionados.

#### ***Riesgo alto***

Indicado en pacientes con donante familiar histoidéntico. 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>.

La mayoría de estos trabajos reporta diferencias significativas -tanto en sobrevida libre de enfermedad como en sobrevida global- en comparación con trasplante autólogo o quimioterapia<sup>(3)</sup>.

En pacientes de alto riesgo sin donante relacionado histoidéntico, el trasplante de donante no relacionado representa actualmente una opción con resultados similares a los obtenidos con fuente de donantes familiares (MRT y sobrevida global)<sup>(4)</sup>. Sin embargo, aún faltan estudios para establecer esta indicación como definitiva<sup>(5)</sup>.

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

De elección en este grupo de pacientes. Distintos trabajos reportan tasas de sobrevida prolongada (entre 30% y 60%) en pacientes con donante familiar histoidéntico<sup>(6)</sup>.

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

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>(5)</sup>.

### ❖ **Trasplante alogénico en recaídos o refractarios**

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

En pacientes con donante familiar histoiéntico en segunda remisión completa las tasas de supervivencia libre de enfermedad a largo plazo alcanzan el 35 a 40% en distintas series<sup>(1,7)</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.

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

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

### ❖ **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>.

### **Resumen de las indicaciones de Trasplante en LLA**

| <b>LLA</b>                                 | <b>Alo DR</b> | <b>Alo DNR</b> | <b>Auto</b>    |
|--|---------------|----------------|----------------|
| <b>RC1 riesgo estándar</b>                 | Opcional      | No recomendado | Opcional       |
| <b>RC1 riesgo alto</b>                     | De elección   | Opcional       | No recomendado |
| <b>RC1 Phi positivo</b>                    | De elección   | De elección    | No recomendado |
| <b>RC2</b>                                 | De elección   | De elección    | No recomendado |
| <b>Recaídos/<br/>Refractarios/ &gt;RC2</b> | De elección   | De elección    | No recomendado |

## 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. NMA: Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> por 1 día.

## Bibliografía

1. Stein, A., Forman, S.J., *Allogenic transplantation for ALL in adults*, Bone Marrow Transplantation, 2008, 41:439-446.
2. Goldstone, A.H., Richards, S.M., Lazarus, H.M. 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.
3. 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.
4. Kiehl, M.G., Kraut, L., Scwerdtfeger, 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.
5. Bachanova, V., Weisdorf, D., *Unrelated donor allogenic transplantation for adult acute lymphoblastic leukemia: a review*, Bone Marrow Transplantation, 2008, 41:455-464.
6. Fielding, A.K., Goldstone, A.H., *Allogenic haematopoietic stem cell transplant in Philadelphia-positive acute lymphoblastic leukemia*, Bone Marrow Transplantation, 2008, 41:447-453.
7. Jamieson, C.H., Amylon, M.D., Wong, R.M., Blume, K.G., *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.

## Indicaciones de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Leucemia Mieloblástica Aguda

El tratamiento de la leucemia mieloide aguda representa hoy en día un desafío. Si bien el 70% de los pacientes alcanza remisión completa con el tratamiento de inducción, un alto porcentaje de los mismos recaen.

Las indicaciones de trasplante estarían basadas en el grupo de riesgo según las alteraciones citogenéticas y moleculares<sup>(1,2,5)</sup>.

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>

|                   |  |
|-------------------|--|
| <b>Favorable</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• t(8;21)(q22;q22); RUNX1-RUNX1T1.</li><li>• inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22);CBFB-MYH11.</li><li>• NPM1 mutado sin FLT3-ITD (cariotipo normal).</li><li>• CEBPA mutado( cariotipo normal).</li></ul>   |
| <b>Intermedio</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• NPM1 mutado y FLT3-ITD ( cariotipo normal).</li><li>• NPM1 tipo salvaje y FLT3-ITD ( cariotipo normal).</li><li>• NPM1 tipo salvaje sin FLT3-ITD ( cariotipo normal).</li><li>• t(9;11)(p22;q23); MLLT3-MLL.</li><li>• citogenético anormal sin ser clasificado con favorable o adverso.</li></ul> |
| <b>Adverso</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• inv(3)(q21q26.2) or t(3;3)(q21;q26.2); RPN1-EV11.</li><li>• t(6;9)(p23;q34); DEK-NUP214.</li><li>• t(v;11)(v;q23); MLL rearrreglado.</li><li>• 5 or del(5q); 7; abnl(17p); cariotipo complejo.</li></ul>   |

### ❖ Trasplante Autólogo

El trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas es considerado una alternativa como terapia post remisión en pacientes con riesgo favorable e intermedio<sup>(3)</sup>. Los resultados del autotrasplante son equiparables a los de consolidación con altas dosis de citarabina + antraciclínicos. Podría tener resultados ventajosos en algún subgrupo determinado de pacientes<sup>(8)</sup>.

### ❖ Trasplante Alogénico

El trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas es la estrategia terapéutica post remisión con menor tasa de recaída. Este beneficio es atribuido a las altas dosis de quimioterapia de los regímenes acondicionantes estándar y al efecto injerto contra leucemia. Sin embargo, los beneficios del trasplante alogénico han sido limitados por la alta tasa de mortalidad relacionada al trasplante.



## ▪ Pacientes en 1º remisión

### Riesgo Bajo

No se ha demostrado que el trasplante autólogo o alogénico otorgue un beneficio comparado con la consolidación con altas dosis de quimioterapia. 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

Si bien para pacientes con cariotipos con riesgo intermedio varios grupos indican la consolidación con altas dosis de citarabina, los resultados han sido controvertidos.

Existe evidencia creciente de 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.

Si bien no hay pruebas basadas en estudios prospectivos, el trasplante alogénico debería ser considerado para pacientes FLT3-ITD positivos<sup>(9)</sup>. De no contar con un donante familiar, podría 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. Existen evidencias para esta recomendación tanto a partir de estudios individuales como de meta análisis<sup>(2, 5)</sup>.

## ▪ Pacientes refractarios

Los pacientes que no logran remisión luego del tratamiento de inducción/re-inducción tienen un muy pobre pronóstico.

De contar con un donante histoiidéntico (relacionado o no), adecuado estado clínico y baja carga tumoral, podría considerarse la opción del trasplante.

## ▪ **Pacientes recaídos**

Los pacientes recaídos en 2º remisión (completa o parcial con menos de 20-30% de blastos en MO) tienen indicación de trasplante alogéneo.

Aquellos 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.

## **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 alogénico con régimen no mieloablativo<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 un 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 alogénico 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

|                                  | TCH AUTO  | TCH ALO           | TCH ALO NR  |
|----------------------------------|---|-------------------|---|
| <b>LMA RC1 riesgo favorable</b>  | • Opcional.   | • No recomendado. | • No recomendado.                                       |
| <b>LMA RC1 riesgo intermedio</b> | • Opcional.   | • Opcional.       | • No recomendado.                                       |
| <b>LMA RC1 riesgo adverso</b>    | • No recomendado.   | • De elección.    | • De elección de no haber donante relacionado.          |
| <b>LMA RC2</b>                   | • Opcional (de no haber donante relacionado , > año de RC, EMR neg.). | • De elección.    | • De elección de no haber donante relacionado.          |
| <b>LMA Refractaria</b>           | • No recomendado.   | • Opcional.       | • Opcional (dificultad de obtener donante rápidamente). |
| <b>LPA RC1</b>                   | • No recomendado.   | • No recomendado. | • No recomendado.                                       |
| <b>LPA RC2 (molecular)</b>       | • De elección.  | • No recomendado. | • No recomendado.                                       |
| <b>LPA no RC molecular</b>       | • No recomendado.   | • De elección.    | • De elección de no haber donante relacionado.          |

## Bibliografía

1. Döhner, H. 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. Koreth, J., Schlenk, R., Kopecky, K.J. 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. Suciú, S. et al., for the EORTC and GIMEMA Leukemia Groups. *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, 102:1232-1240.
4. Cornelissen, J.J., van Putten, W.L.J., Verdonck, L.F. et al., *Results of a HOVON/SAKK donor versus nodonor analysis of myeloablative HLA-identical sibling stem cell transplantation in first remission acute myeloid leukemia in young and middleaged adults: benefits for whom?*, Blood, 2007, 109(9):3658-3666.
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, J.J., *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, M.L., Giralto, S., Sandmaier, B.M. 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, S.P., Ruppert, A.S., 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. Borthakur, G., de Lima, M., Kantarjian, H. et al., *Stem cell transplantation in remission improves survival in acute myelogenous leukemia associated with FLT3 mutations [abstract]*, Blood, 2008, 112(suppl):1134. Abstract 3302.
10. Schlenk, R.F., 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.
11. 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.

12. Tallman, M.S., Dewald, G.W., 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.
13. Forman, S.J., *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.
14. Morra, E., Barosi, G., Bosi, A., Ferrara, F., Locatelli, F., Marchetti, M., Martinelli, G., Mecucci, C., Vignetti, M., 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.
15. 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.
16. Sanz, M.A., Grimwade, D., Tallman, M.S., Lowenberg, B., Fenaux, P., Estey, E.H., Naoe, T., Lengfelder, E., Büchner, T., Döhner, H., Burnett, A.K., 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.
17. Martin, S., Tallman, M.S., Altman, J.K., *How I treat acute promyelocytic leukemia*, Blood, 2009 Dec 10, 114(25):5126-35.
18. NCCN Clinical Guidelines in oncology, *Acute myeloid leukemia*, V3.2010.

## Indicaciones de Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) en aplasia medular

Se define **aplasia medular** como pancitopenia en sangre periférica y disminución o ausencia de celularidad hematopoyética en la medula ósea (MO). Su incidencia en Occidente es de 2 casos nuevos por millón de habitantes por año.

Se diagnostica por grados variables de pancitopenia en sangre periférica, ausencia de enfermedad infiltrativa en la MO, disminución parcial o completa de la celularidad hematopoyética, test de fragilidad cromosómica normal, ausencia de malformaciones orgánicas, de criterios de hemoglobinuria paroxística nocturna y de marcadores citogenéticos de mielodisplasia.

**Aplasia medular severa** (AAS) se considera si cumple con al menos dos de los siguientes criterios: 1) reticulocitos  $< 50 \times 10^9/L$ , plaquetas  $< 20 \times 10^9/L$  y 2) recuento de neutrófilos  $< 0.5 \times 10^9/L$ .

**Aplasia medular muy severa** recuento de neutrófilos  $< 0.2 \times 10^9/L^{(1)}$ .

## Tratamiento

La decisión para la elección de la primera línea de tratamiento depende de la edad del paciente, disponibilidad de donante familiar histoiéntico y severidad del cuadro.

En pacientes menores de 40 años, el TCH es el tratamiento estándar de contar con un familiar histoiéntico; de no existir, el tratamiento de elección es la inmunosupresión.

### ❖ Tratamiento inmunosupresor

Usando combinaciones de ciclosporina más globulina antitimocítica (ATG) se obtienen respuestas del 60 a 80 % a 6 meses y sobrevida a 5 años de 75% <sup>(2,3)</sup>, con mejor sobrevida en jóvenes que en pacientes mayores.

Los pacientes que fallan al primer curso de inmunosupresión después de una respuesta inicial, pueden repetir un segundo curso. El mismo no debe iniciarse antes de los 4 a 6 meses del primero<sup>(4,5)</sup>.

✓ Altas dosis de ciclofosfamida sin TCH no son recomendadas por la alta incidencia de infecciones fúngicas<sup>(6)</sup>.

✓ Micofenolato Mofetil no demostró mejoras en la respuesta o reducción en las recaídas cuando se lo usó en forma concomitante con ATG y ciclosporina<sup>(7)</sup>.

✓ Alentuzumab, en investigación para aplasia medular refractaria.

## ❖ Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH)

### A) Alogénico con donante histoiéntico familiar

Indicado en caso de aplasia medular severa o muy severa en menores de 40 años o en caso de fallo a la inmunosupresión.

Los resultados actuales reportados por el EBMT indican una sobrevida a 10 años de 79%  $\pm$  2%. La edad es el factor pronóstico muy importante.

Probabilidad de sobrevida a 5 años reportada en:

- < 20 años 85% $\pm$ 2%,
- 21-30 77%  $\pm$ 4%,
- 31-40 71%  $\pm$ 7%,
- 41- 50 68%  $\pm$ 8%,
- >50 48%  $\pm$  10%.

### Régimen de Acondicionamiento:

Ciclofosfamida 50 mg/kg/día por 4 días+ ATG por 3 días.

✓ Fuentes de progenitores hematopoyéticos: Médula ósea, sangre periférica y cordón umbilical.

✓ Un estudio retrospectivo CIBMTR - EBMT demostró que, el uso de médula ósea como fuente de progenitores, se asocia a menor incidencia de enfermedad de injerto contra huésped crónica con mejor sobrevida, cuando se lo comparó con sangre periférica<sup>(8)</sup>. Actualmente la médula ósea constituye la fuente de elección.

✓ Cordón umbilical: Ha sido usado en pequeño número de pacientes con aplasia medular.

✓ Profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH): El régimen más utilizado es la combinación de ciclosporina más curso corto de metrotexate.

✓ La posibilidad de rechazo del injerto varía entre 3 y 29% en función del grado de compatibilidad HLA, régimen de acondicionamiento, empleo de ciclosporina, celularidad administrada y aloinmunización por transfusiones previas<sup>(9)</sup>.

### B) Alogénico sin donante histoiéntico familiar

Indicado en formas severas o muy severas, con fracaso a un segundo intento de inmunosupresión en ausencia de patologías asociadas y con donante fenotípicamente idéntico. El EBMT reporta una sobrevida a 5 años del 34% <sup>(10)</sup>.

Tiene mayor porcentaje de falla del injerto, toxicidad relacionada al régimen, y EICH que el HLA- idéntico relacionado.

### Régimen de Acondicionamiento:

1) Bajas dosis de TBI en combinación con ciclofosfamida + ATG.

2) Fludarabina + ATG + ciclofosfamida 120-150 mg/kg + TBI 200 cGy. (régimen utilizado en trasplante de cordón).

## Recomendaciones de tratamiento estratificado por edad<sup>(11)</sup>

|                       | <40 años   | >40 años   |
|-----------------------|--|--|
| 1 <sup>ra</sup> línea | <ul style="list-style-type: none"><li>• TCH con donante familiar histoiéntico.</li></ul>                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Antitimoglobulina (ATG) + ciclosporina.</li></ul>  |
| 2 <sup>da</sup> línea | <ul style="list-style-type: none"><li>• TCH no familiar.</li><li>• ATG + ciclosporina si no tiene donante.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• TCH con donante familiar histoiéntico.</li><li>• ATG + ciclosporina si no tiene donante.</li></ul> |
| 3 <sup>ra</sup> línea | <ul style="list-style-type: none"><li>• Experimental.</li><li>• TCH alternativos.</li><li>• Mejor soporte.</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• TCH no familiar.</li><li>• Inmunosupresión experimental.</li><li>• Mejor soporte.</li></ul>        |



## Bibliografía

1. Camitta, B.M., Rappoport, J.M., Parkman, R. & Nathan, D.G., *Selection de patients for bone marrow transplantation in severe aplastic anemia*, Blood, 1975, 45: 355-363.
2. Frickhofen, N., Heimpel, H. et al., *German Aplastic Anemia Study Group. Antithymocyte globulin with or without cyclosporine A: 11 year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia*, Blood, 2003, 102: 1236-1242.
3. Marsh, J., Schrezenmeier, H., Marin, P. et al., *Prospective randomized multicenter study comparing cyclosporine alone versus the combination of antithymocyte globulin and cyclosporine for treatment of patients with non - severe aplastic anemia: a report from the European Blood and Marrow Transplant (EBMT) Severe Aplastic Anemia Working Party*, Blood, 1999, 93: 2191- 2195.
4. Tichelli, A., Passweg, J., Nissen, C. et al., *Repeated treatment with horse antilymphocyte globulin for severe aplastic anaemia*, Br J Haematol., 1996, 100; 393-400.
5. Scheimberg, P., Nuñez, O., Young, N., *Re- treatment with rabbit antithymocyte globulin and ciclosporin for patients with relapsed or refractory severe aplastic anaemia*, Br J. Haematol., 2006, 133: 622-627.
6. Brodsky, R.A., Chen, A.R., Dorr, D. et al., *High- dose cyclophosphamide for severe aplastic anemia: long term follow-up*, Blood, 2010, 115:2136-2141.
7. Scheimerg, P., Nuñez, O., Wu, C., Young, N., *Treatment of severe aplastic anaemia with combined immunosuppression: antithymocyte globulin, ciclosporin and mycophenolate mofetil*, Br J Haematol, 2006, 133: 606-611.
8. Schrezenmeiner, H., Passweg, J.R., Marsh, J.C. et al., *Worse outcome and more chronic GVHD with peripheral blood progenitor cells than bone marrow in HLA- matched sibling donor transplant for young patient with severe acquired plastic anemia*, Blood, 2007, 110:1397-1400.
9. Marsh, J.C.W., Ball, S.E., Cavenagh, J. et al., *Guidelines for the diagnosis and management of aplastic anaemia*, British Journal Haematol., 2009, 147: 43–70.
10. Voiller, R., Socie, G., Tichelli, A. et al., *Recent improvement in outcome of unrelated donor transplantation for aplastic anemia*, Bone Marrow Transplant., 2007, 41: 45-50.
11. Passweg, J., Marsh, J., *Aplastic anemia: first – line treatment by immunosuppression and sibling marrow transplantation*, Hematology, 2010, 36 – 42.

## Indicaciones de Trasplante en Mieloma Múltiple

Las opciones terapéuticas para el mieloma múltiple se han diversificado en los últimos 6 a 8 años, lo que ha llevado a que una proporción significativa de pacientes obtenga una supervivencia de 10 años o más. No obstante, aún falta contar con los resultados de estudios randomizados que permitan aclarar cuál es la mejor forma de lograr este objetivo.

Maximizar la respuesta inicial parece traducirse en un mejor control de la enfermedad a largo plazo y en una mejor supervivencia. La inducción para reducir la masa tumoral seguida de altas dosis de melfalán y trasplante autólogo en los pacientes “elegibles para trasplante” es la estrategia usada por la mayoría como primera línea de tratamiento.

Si bien lograr la remisión completa post trasplante mejora la supervivencia global, alcanzar la misma antes de las altas dosis quizás no sea indispensable. Estratificar a los pacientes según el riesgo (ISS, Smart) parece ser una estrategia útil para decidir en algunos casos la mejor terapia de inducción.

### 1) Recomendaciones

#### ❖ Trasplante autólogo

En 1ª remisión (completa o parcial) luego de tratamiento de inducción para pacientes clínicamente aptos menores de 65 – 70 años<sup>(1,7)</sup>.

Los tratamientos de inducción deben evitar los alquilantes para permitir una buena movilización de células CD34+.

#### ❖ Trasplante alogénico

La reducción de la mortalidad asociada al trasplante es el motivo por el cual el trasplante alogénico con dosis reducidas de acondicionamiento (NMA) ha reemplazado al convencional<sup>(8,9)</sup>.

El trasplante alogénico NMA puede ser una opción para aquellos pacientes que no logran muy buena remisión parcial o se encuentran en recaída<sup>(10,11)</sup>.

## Segundos trasplantes

En pacientes recaídos post trasplante autólogo existe la posibilidad de un segundo trasplante. La elección del tipo de trasplante depende del tiempo a la recaída, edad y condición clínica, grupo de riesgo de la enfermedad y disponibilidad de donante<sup>(12,13)</sup>.

### Indicaciones de trasplante para mieloma en Europa<sup>(14)</sup>

|   |   |
|---|---|
| <b>AUTÓLOGO TEMPRANO</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Estándar.</li></ul>       |
| <b>ALOGÉNICO NMA (relacionado o no relacionado histocompatible)</b>                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Opción.</li></ul>         |
| <b>ALOGÉNICO NMA (relacionado con más de un mismatch o no relacionado no match)</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• No recomendado.</li></ul> |

## 2) Acondicionamiento

### ➤ Autólogo

- MELFALÁN 200 mg/m<sup>2</sup> en día -2<sup>(15, 16, 17)</sup>.

La presencia de insuficiencia renal no contraindica el uso de Melfalán<sup>(18)</sup>.

### ➤ Alogénico NMA

- FLUDARABINA 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + MELFALAN 100 mg/m<sup>2</sup> por 1 día.

## Bibliografía

1. Attal, M., Harousseau, J.L., Stoppa, A.M. et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma: Intergroupe Francais du Myelome*, N Engl J Med, 1996, 335:91-97.
2. Attal, M., Harousseau, J.L., Facon, T. et al., *Single versus double autologous stem-cell transplantation for multiple myeloma*, N Engl J Med, 2003, 349:2495-2502.
3. Child, J.A., Morgan, G.J., Davies, F.E. et al., *High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma*, N Engl J Med, 2003, 348:1875-1883.
4. Barlogie, B., Kyle, R.A., Anderson, K.C. et al., *Standard chemotherapy compared with high-dose chemotherapy for multiple myeloma: final results of phase III US Intergroup trial S9321*, J Clin Oncol, 2006, 24:929-936.
5. Stewart, A.K., Richardson, P.G. and San Miguel, J.F., *How I treat multiple myeloma in younger patients*, Blood, 2009, 114:5436-5443.
6. Kyle, R.A., Rajkumar, S.V., *Treatment of Multiple Myeloma: a comprehensive review*, Clinical Cancer Reviews, December 2009.
7. Bladé, J., Rosiñol, L., Carreras, E., *Hematopoietic stem cell transplantation beyond 2010*, Blood, 115:3655-3662.
8. Efebera, Y.A., Qureshi, S.R., Cole, S.M. et al., *Reduced intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for relapsed multiple myeloma*, Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16:1122-1129.
9. Crawley, C., Iacobelli, S., Bjorkstrand, B. et al., *Reduced-intensity conditioning for myeloma: lower nonrelapse mortality but higher relapse rates compared with myeloablative conditioning*, Blood, 2007, 109:3588-3594.
10. Rotta, M., Storer, B.E., Sahebi, F. et al., *Long-term outcome of patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic cell transplantation and nonmyeloablative allografting*, Blood, 2009, 113:3383-3391.
11. Bruno, B., Rotta, M., Patriarca, F. et al., *Nonmyeloablative allografting for newly diagnosed multiple myeloma: the experience of the Gruppo Italiano Trapianti di Midollo*, Blood, 2009, 113:3375-3382.
12. San Miguel, J.F., *J Clin Oncol*. 2009 Sep 28. [Epub ahead of print].
13. Quazilbash, M.H., Saliba, R., De Lima, M. et al., *Second autologous or allogeneic transplantation alter the failure of first autograft in patients with multiple myeloma*, Cancer, 2006, 106(5):1084-9.

14. Ljungman, P., Bregni, M., Brune, M. et al., *Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumors and immune: current practice in Europe*, 2009.
15. Kyle, R., Rajkumar, V., *Treatment of multiple myeloma: a comprehensive review*, Clinical Lymphoma and Myeloma, 2009, 9:278-288.
16. Palumbo et al., *Melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> versus Melphalan 100 mg/m<sup>2</sup> in newly diagnosed myeloma patients*, Blood, 2009, 115 N° 10:1873-1879.
17. Lahuerta, J.J., Mateos, M.V., Bladé, J., San Miguel, J., *Busulfan 12 mg/kg plus melphalan 140 mg/m<sup>2</sup> versus melphalan 200 mg/m<sup>2</sup> as conditioning regimens for autologous transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients included in the PETHEMA/GEM2000 study*, Haematologica, 2010, epub ahead of print.
18. Boesler, B., Czock, D., Keller, F. et al., *Clinical course of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy*, Nephrol Dial Transplant, 2005, 20:1187-1191.

## Indicaciones de Trasplante en Síndrome Mielodisplásicos

El síndrome mielodisplásico (SMD) primario es una enfermedad adquirida de la célula progenitora hematopoyética, que se caracteriza clínicamente por citopenias periféricas y progresión leucémica. El tiempo de progresión leucémica es el que determina el pronóstico de la enfermedad.

Un alto porcentaje de pacientes fallece también por complicaciones debidas a las citopenias.

Morfológicamente se caracteriza por la presencia de displasia en 1-3 líneas celulares y la presencia de blastos en MO.

Se caracteriza por formas de presentación heterogéneas.

Varios scores pronósticos nos permiten determinar la expectativa de vida de un paciente determinado:

El IPSS<sup>(1)</sup> considera las características del paciente al diagnóstico (número de citopenias, porcentaje de blastos en médula ósea y alteraciones citogenéticas).

El WPSS<sup>(2,15)</sup> agrega como factor pronóstico adicional el requerimiento transfusional. Los pacientes que presentan al diagnóstico una Hb < a 10 g/l tienen una menor supervivencia global que aquellos con Hb > de 10 gr/l.

El score desarrollado por Kantarjian y col<sup>(3)</sup> permite determinar el pronóstico para un determinado paciente a lo largo de la evolución de la enfermedad, incluyendo también duración de la enfermedad, tratamiento previo, edad, performance status, requerimiento transfusional de glóbulos rojos y/o plaquetas.

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 deben ser evaluadas la indicación y la posibilidad de realizar un trasplante de CPH. El esquema terapéutico deberá ser planeado de acuerdo con esta indicación<sup>(4)</sup>.

Es necesario evaluar los siguientes aspectos:

1. Grupo de riesgo del paciente.
2. Disponibilidad de donante histoiéntico, familiar o no.
3. Edad.
4. Necesidad o no de citorreducción.
5. Comorbilidades.

## **1. Grupo de riesgo**

El IPSS define para los grupos IPSS int-2 y alto una expectativa media de vida no mayor a 12 meses.

En estos grupos pronósticos se ha demostrado el beneficio del trasplante temprano.

En pacientes con enfermedad de bajo riesgo y expectativa de vida de varios años, se ha comprobado 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>(5)</sup>.

Sin embargo, en pacientes aislados -que debutan sin alteraciones citogenéticas ni blastos en sangre periférica-, pero con citopenia/s severa/s de la serie plaquetaria y/o mieloide, se considerará la posibilidad de realizar un trasplante temprano para evitar la mortalidad por sangrado o infección<sup>(6)</sup>.

## **2. Disponibilidad de donante histoiéntico**

Numerosos trabajos han demostrado el beneficio del trasplante alogénico histoiéntico, con una sobrevida libre de enfermedad (SLE) de 5 a 10 años, cercana al 45% para donantes relacionados. Algunos grupos han reportado menor SLE en pacientes de más de 55 años por la mayor mortalidad relacionada al procedimiento y recaída<sup>(6,7,8)</sup>.

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 con la 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. Esto último se debe a la mayor resolución de los estudios de histocompatibilidad y las mejores medidas de sostén<sup>(9,10)</sup>.

## **3. Edad**

En la última década, el desarrollo de regímenes no mieloablativos ha permitido la posibilidad de utilizar el trasplante de CPH como instrumento terapéutico en pacientes de mayor edad. De acuerdo con el grupo de Seattle y con el EBMT, hasta 65 años en casos de donantes relacionados y hasta 60 años en pacientes sometidos a trasplante con donante no relacionado<sup>(4,10)</sup>.

## **4. Necesidad o no de citorreducción**

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

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

En el contexto de un trasplante con régimen condicionante 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>(4,10,11,12)</sup>.

## **Régimen de acondicionamiento**

### **Mieloablatoivo:**

Los esquemas más frecuentemente utilizados son:

1. Busulfán EV 3.2 mg/kg/d por 4 días + Ciclofosfamida 60 mg/kg/d por 2 días<sup>(13)</sup>.
2. Busulfán VO 4 mg/kg/d por 4 días + Ciclofosfamida 60 mg/kg/d por 2 días.
3. Busulfán 130 mg/m<sup>2</sup>/día x 4 + Fludarabina 40 mg/m<sup>2</sup>/día x 4 días.
4. TBI + Ciclofosfamida.

### **No mieloablatoivo:**

1. Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Busulfán 4 mg/kg/día x 2.
2. Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> por 1 día.

No han sido reportados trabajos prospectivos que comparen resultados en pacientes sometidos a trasplante con régimen mieloablatoivo vs. no mieloablatoivo. Martino y col. han publicado -en una serie de pacientes con edad 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>(14,16)</sup>.

## **Rol del trasplante autólogo de CPH**

No se ha determinado un beneficio categórico de esta modalidad de trasplante en los SMD<sup>(7)</sup>.



## Bibliografía

1. Greenberg, P. et al., *International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes*, Blood, 1997, vol 89:2079-2088.
2. Malcovati, L. et al., *Prognostic factors and life expectancy in myelodysplastic syndromes classified according to WHO criteria, a basis for clinical decision making*, JCO, 2005, 23:7594-7603).
3. Kantarjian, H. et al., *Proposal for a New Risk model in Myelodysplastic Syndrome That Accounts for Events Not Considered in the Original International Prognostic Scoring System*, JCO, 2008, epub july 10.
4. Greenberg, P., *Current therapeutic approaches for patients with myelodysplastic syndromes*, Br J of Hematol, 2010, vol:1-12.
5. 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, 104: 579-585.
6. Kindwall-Keller, T., Isola, L.M., *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, epub may 21.
8. Atallah, E. et al., *Long term follow-up of allogeneic stem cell transplantation in patients with myelodysplastic syndromes using busulphan, cytosine arabinoside, and cyclophosphamide*, Am.J. Hematol., 2010, vol 85:579-583.
9. Al-Ali, H.K. 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.
10. Macondes, M., Deeg, J., *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.
11. Sierra, J. et al. *Bone marrow transplantation from HLA identical sibling as treatment for myelodysplasia*, Blood, 2002, 100: 1997-2004.
12. 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.

13. Andersson, B. et al., *Once daily i.v. Busulfan and Fludarabine, Compares Favorable with i.v. Busulfan and Cyclophosphamide as Pretransplant Conditioning Therapy in AML/MDS*, Biol Blood and Marrow Transpl, 2008, 14:672-648.
14. 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.
15. Alessandrino, E.P., *WHO classification and WPSS predict post transplant outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the GITMO*, Blood 2008;12:895-902.
16. 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.
17. Oran, B. et al., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high risk myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced intensity-conditioning with fludarabine and melphalan*, Biol Blood Marrow Transplant, 2007,13:454-462.

## Indicaciones de Trasplante de Células Hematopoyéticas (TCH) en Linfoma de Hodgkin

### ❖ TCH Autólogo

En las últimas décadas la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de Enfermedad de Hodgkin a mejorado sustancialmente, siendo la tasa de curación de 80-85%.

Desafortunadamente un 10-15% de los enfermos con enfermedad localizada y un 25-30% con enfermedad diseminada fallan a la inducción o presentan recaída luego del tratamiento convencional, con un pobre pronóstico en la mayoría de los casos.

Las dosis convencionales de quimioterapia ofrecen escasas posibilidades curativas en pacientes resistentes o recaídos tempranos, con una SLE a largo plazo reportada entre 5-20%, tratados con quimioterapia estándar o radioterapia.

Dos estudios randomizados evidenciaron beneficio del trasplante autólogo en términos de SLE y SLP en pacientes recaídos o con refractariedad primaria<sup>(1,2)</sup>.

Esta ventaja se mantuvo tanto en recaídas tempranas (41 vs. 12%, p: 0.007), como tardías (75 vs. 44%, p: 0,02).

No se observaron ventajas en el pequeño grupo de pacientes tratados luego de múltiples recaídas<sup>(1)</sup>.

La ausencia de diferencia en la sobrevida global podría atribuirse a que un tercio de los pacientes que ingresaron en la rama de quimioterapia, recibieron Tx autólogo en recaídas subsecuentes<sup>(2)</sup>.

Estos resultados fueron reproducidos en distintos estudios no randomizados, estableciendo al TCH Autólogo como gold estándar en pacientes con enfermedad de Hodgkin recaída<sup>(3,4 5,6,7, 9,10,11,12,18,33)</sup>.

Los pacientes que presentan fallo primario a la inducción (progresión dentro de la primera línea o progresión dentro de los tres meses de finalizada ésta), presentan pronóstico extremadamente pobre.

Numerosos estudios en series individuales y dos grandes estudios retrospectivos de registros internacionales sugieren un beneficio del TCH autólogo vs. quimioterapia en estos pacientes, siendo la quimio sensibilidad al esquema de rescate un factor pronóstico de gran importancia<sup>(1,4,5,7,8, 16,18,33,34)</sup>.

## **Factores pronósticos que influyen en la evolución post TCH**

- Quimio sensibilidad al esquema de rescate (el más importante),
- duración de la primera remisión (< ó > a 12 meses),
- refractariedad primaria,
- estadio III o IV,
- anemia,
- tratamiento previo,
- edad,
- albúmina,
- enfermedad extranodal,
- linfopenia,
- Nº de líneas de quimioterapia previas al trasplante y
- enfermedad activa previo al trasplante<sup>(12,13)</sup>.

Los estudios funcionales realizados (FDG) PET, y Scan con Galio sugieren mayor sensibilidad y especificidad comparado con técnicas radiológicas convencionales.

Un estudio funcional negativo pre trasplante se asocia a mejor pronóstico; en cambio, en diferentes estudios, es de muy mal pronóstico la evolución de aquellos con estudios pre trasplante positivos. En estos últimos se puede evaluar la posibilidad de realizar otras estrategias terapéuticas mediante estudios prospectivos randomizados (serán necesarios para establecerlas)<sup>(14,15,16,17,33,34)</sup>.

### **❖ TCH Alogénico**

El uso de trasplante alogénico en pacientes con enfermedad de Hodgkin refractaria y recaídos continúa controvertido; esta controversia se evidencia en varios trabajos y en resultados similares en término de SLE y SG, comparado con TCH autólogo, con mayor mortalidad relacionada al procedimiento.

Este procedimiento podría considerarse en pacientes jóvenes con enfermedad refractaria primaria<sup>(19,20,21,22,23,33)</sup>.

### **Dosis reducida de acondicionamiento**

De acuerdo con estudios recientes, tanto los pacientes recaídos post trasplante autólogo como los pacientes refractarios a 1 ó 2 líneas o aquellos pacientes en recaída temprana que fallaron a la recolección de células autólogas de MO o sangre periférica, podrían beneficiarse con esta modalidad terapéutica<sup>(22,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33)</sup>.

## Recomendaciones

|  |   |
|--|---|
| <b>TCH Autólogo</b>                      | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes menores de 65 años, recaídos o refractarios primarios, que muestran quimio sensibilidad al esquema de rescate.</li><li>• En recaídas tardías &gt; de tres años con estadios avanzados ó síntomas sistémicos.</li><li>• Segundo Trasplante Autólogo: hay poca experiencia, podría considerarse en aquellos pacientes que presentan una remisión post 1ª TCH prolongada.</li></ul>  |
| <b>TCH Alogénico dosis mieloablativa</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• No se considera como terapia estándar inicial. Podría considerarse en pacientes jóvenes con enfermedad refractaria primaria.</li></ul>  |
| <b>TCH Alogénico NMA</b>                 | <ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes recaídos a TCH Autólogo.</li><li>• Pacientes refractarios a 1 ó 2 líneas de tratamiento o recaídas tempranas quimio sensibles que fallan a la recolección de células progenitoras autólogas, sea de MO o sangre periférica.</li><li>• Podría considerarse en pacientes con alto riesgo de fracasar a TCH Autólogo (persistencia de enfermedad post esquema de rescate).</li></ul> |

### Regímenes de acondicionamiento

Ningún estudio randomizado ha demostrado la superioridad de un régimen acondicionante sobre otro, siendo el régimen con quimioterapia el más utilizado ya que el uso de radioterapia ofrece mayor riesgo de MDS y de tumores secundarios.

Los regímenes de acondicionamiento más frecuentemente utilizados son:

- ✓ BEAM (BCNU/ETOPOSIDO/ARA – C/ MELFALAN), y
- ✓ CVB (BCNU/CICLOFOSFAMIDA/ETOPOSIDO).

#### No mieloablativo:

1. Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Busulfán 4 mg/kg/día x 2.
2. Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> por 5 días + Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> por 1 día.

## Bibliografia

1. Linch, D.C., *Dose intensification with Autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease results of a BNU randomized trial*, Lancet, vol 341, apr 24 1993, 1051-4.
2. Schmitz, N., *Aggressive conventional chemotherapy compared with high dose chemotherapy requiring autologous haemopoietic stem cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease a randomized trial*, Lancet, vol 359, jun 15, 2002, 359: 2065-67.
3. Sureda, A., *Autologous and Allogeneic Stem Cell Transplantation in Hodgkin's Lymphoma*, Hematol Oncol Clin, N Am 21, 2007, 943-960.
4. David, K.A., *Relapsed and Refractory Hodgkin Lymphoma: Transplantation Strategies and novel therapeutic options*, Current Treatment Options in Oncology, 2007, 8: 352-374.
5. Murphy, F., *Stem cell transplantation in Hodgkin Lymphoma*, Expert Rev Anticancer, Ther 7 (3), 2007.
6. Cashen, A.F., *Therapy of Relapsed Hodgkin Lymphoma*, Blood Reviews, 2007, 21, 233-24.3
7. Pauline Brice, P., *Managing relapsed and refractory Hodgkin Lymphoma*, Bjh (British journal of Hematology), 2008, 141, 3-13.
8. Moskowitz, *Effectiveness of high dose chemoradiotherapy and autologous stem cell transplantation for patients with biopsy proven primary refractory disease*, Bjh 24, 2004,124:645.
9. Younes, A., Hematology Am Soc, Hematol educ program, 2009, 507-519.
10. Akhtar, S., Bone Marrow Transplantation, 2010, 45,476-482.
11. Puig, N., Haematologica, 2009, may 11, 1-16.
12. Longo, D.L., *Conventional –dose salvage combination chemotherapy in patients relapsing with Hodgkin's disease after chemotherapy; the low probability for cure*, JCO, 1992, 10:210.
13. Jostin, *A new prognostic score based on treatment outcome of patients with relapsed Hodgkin Lymphoma registered in data base of the German Hodgkin Lymphoma Study Group*, JCO, 20 jan 2002, 20:221-30.
14. Sureda, A., *Prognostic factors affecting long term outcome after stem cell transplantation on Hodgkin's Lymphoma autografted after first relapsed*, Annals of Oncology 2005, 16:625-33.
15. Jabbour, E., *Pretransplant Positive Positron Emission Tomography/Gallium Scan Predict Poor Outcome in Patients with Recirrent /Refractory Hodgkin Lymphoma*, Cancer, jun 15 2007, vol 109 N°12, 2481-2489.
16. Castagna, L., *Predicted value of early 18F – fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) during salvage chemotherapy in relapsing/refractory Hodgkin Lymphoma (HL) treated with high-dose chemotherapy*, P bjh , 2009, 145, 369-372.

17. Moskowitz, C.H., *High dose chemo-radiotherapy for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma and the significance of pre-transplant functional imaging*, *Bjh*, 2010, 148, 890-897.
18. Gallamini, A., *Positron emission tomography scanning: a new paradigm for the management of Hodgkin Lymphoma*, *Haematologica*, 2010, 95 (7) 1046-1048.
19. Alpek, G., *Long term results of bone marrow transplantation for Hodgkin Lymphoma*, *JCO* 19 2001, 19:4314-21.
20. Milpied, N., *Allogeneic bone marrow transplantation is not better than autologous transplant for patients with relapsed Hodgkin disease*, *European Group for blood and bone marrow transplantation*, *JCO*, 14 april 1996, 14:1291-6.
21. Peniket, A.J., *An EBMT registry matched study of Allogeneic stem cell transplants for Lymphoma*, *Bone marrow transplantation*, 2003, 31:667-78.
22. Claviez, A., *Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with recurrent and refractory Hodgkin lymphoma: an analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation*, *Blood*, 3 september 2009, vol 114, N° 10 2060- 2066.
23. Tomblyn, M., *Similar and promising Outcomes in Lymphoma Patients Treated with Myeloablative or Nonmyeloablative Conditioning and Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation*, *Biol of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, 14: 538-545.
24. Castagna, L., *Allogeneic Stem Cell Transplantation compared with chemotherapy for poor- Risk Hodgkin Lymphoma*, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15: 432-438.
25. Anderlini, P., *Reduce intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin's disease: low transplant –related mortality and impact of intensity of conditioning regimen*, *Bone Marrow transplantation*, 2005, 35:943-51.
26. Robinson, S.P., *Reduce Intensity Allogeneic Stem cell Transplantation for Hodgkin disease*, *ASH manual meeting abstracts*, 2004, 104:2322.
27. Robinson, S.P., *Reduce Intensity conditioning stem cell transplantation for Hodgkin Lymphoma: Identification of prognostic factors predicting outcome*, *Haematologica*, 2008, 94 (2).
28. Sureda, A., *Reduce Intensity conditioning compared with conventional Allogeneic stem cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin Lymphoma*, *JCO*, 2008, vol 26, N° 3, jan 20 ; 455-461.
29. Alvarez, I., *Non myeloablative Stem cell Transplantation is an effective therapy for refractory or relapsed Hodgkin Lymphoma*, *Biol and blood and marrow transplantation*, 2006, 12: 172-83.
30. Thomson, K.J. *Improved outcome following reduce Intensity Allogeneic Transplantation relapsing post Autologous transplantation*, *ASH Annual Meetings Abstracts*, 2005, 106:657.
31. Crump, M., *Management of Hodgkin Lymphoma in Relapse after Autologous stem cell transplant*, *Hematology*, 2008, 326-333.

32. Thomson, K.J., *Superiority of reduce intensity allogeneic transplantation over conventional treatment for relapse Hodgkin Lymphoma following Autologous stem cell Transplantation*, Bone Marrow Transplantation, 2008, 41:765-770.
33. Sarina, B., *Allogeneic transplantation improves the overall and progression free survival of Hodgkin Lymphoma relapsing after Auyologous transplantation*, Blood, 2010, 6 may ,vol 115, N°18,3671-3677.
34. Brusamolino, E., *Guidelines of the Italian Society of Hematology, the Italian Society of Experimental Hematology, and the Italian group for Bone Marrow Transplantation on initial work-up, management , and follow up in Hodgkin Lymphoma*, Haematologica, 2009, 94(4) 550-562.
35. Ajay, K., *High-dose Therapy and Autologous Stem Cell Transplantation for Chemoresistant Hodgkin Lymphoma: The Seattle Experience*, Cancer, 2008, september 15, 13 (6):1344-1350.



## Indicaciones de Trasplante Hematopoyético en Linfoma No-Hodgkin

### Linfoma Difuso de Células 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 trasplante hematopoyético autólogo (THAU) constituye el tratamiento de elección en esta situación, siendo considerado como el STANDARD de tratamiento.

#### ❖ Trasplante hematopoyético autólogo

##### 1 - DLC – B 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, IPI ajustado a edad a la recaída bajo (X), menor volumen de enfermedad al trasplante y tomografía por emisión de positrones (PET) negativa (X,X).

##### 2 - DLC – B en RC1

El rol del trasplante hematopoyético en el LNH DLC – B en CR1 es controvertido<sup>(12,13)</sup>. Podría considerarse como opción en pacientes con IPI intermedio - alto y alto y/o inmunofenotipo post centro germinal; todas ellas situaciones de mal pronóstico con los esquemas de quimioterapia estándar, aunque los resultados disponibles son de la era pre rituximab.

##### 3 - LDCG-B 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.

No está bien determinado cuál es el valor de intentar una 2da. línea cuando falla la 1era. línea de rescate<sup>(16,17)</sup>. Se ha reportado en caso de respuesta a segunda línea seguido de TCH SLE a 5 años de 23%<sup>(18)</sup>.

|  | Consenso | Nivel de evidencia |
|--|----------|--------------------|
| Recaída quimiosensible                                     | SI       | 1                  |
| Recaída no tratada   | NO       | 1                  |
| Recaída refractaria  | NO       | 3                  |
| Enfermedad resistente primaria quimiosensible a 2da. línea | SI       | 2                  |

## ❖ Trasplante hematopoyético alogénico

Aunque varios estudios han demostrado la posibilidad de alcanzar una sobrevida libre de enfermedad prolongada luego del TH alogénico en LNH, el rol del mismo en pacientes con LDGC – B sigue siendo limitado<sup>(19)</sup>.

La indicación debe restringirse a pacientes jóvenes con:

- ✓ Recaída post trasplante autólogo.
- ✓ Enfermedad refractaria.
- ✓ Persistencia de compromiso de MO.

Podría considerarse el uso de dosis NMA luego de demostrar un buen control de la enfermedad.

## 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 be established*, Future Oncol, 2008, 4:199 – 210.
3. Hernandez – Ilizaliturri, F., Czucman, M., *Therapeutic options in relapsed or refractory diffuse large B – cell lymphoma*, Oncology, 2009, 23 (6): 546 – 553.
4. Kenkre, V., Smith, S., *Management of relapsed diffuse large B – cell lymphoma*, Current Oncol Reports, 2008, 10: 393 – 403.
5. Nademane, A., Forman, S., *Role of hematopoietic stem – cell transplantation for advance – stage diffuse large cell B – cell lymphoma – B*, Sem Hematol, 2006, 43: 240 – 250.
6. 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.
7. Wannesson, L., Zucca, E., *Who should receive myeloablative therapy for diffuse large B – cell lymphoma?*, Nature Clin Pract Oncology, 2008, 5: 442 – 443.
8. Hamlin, P.A., Zelenetz, A.D., Straus, D.J., Yahalom, J., Nimer, S.D., Moskowitz, C.H. et al., *Age – adjusted international prognostic index predicts autologous stem cell transplantation outcome for patients with relapsed or primary refractory diffuse large B – cell lymphoma*, Blood, 2003, 102: 1989 – 1996.
9. Schot, B.W., van Imhoff, G., Pruim, J., Vellenga, E. et al., *Predictive value of early 18F – fluoro – deoxyglucose positron emission tomography in chemosensitive relapsed lymphoma*, Brit J Hematol, 2003, 123: 282 – 287.
10. Schot, B.W., Zijstra, J.M., Sluiter, W.J., Vellenga, E. et al., *Early FDG – PET assessment in combination with clinical risk scores determines prognosis in recurring lymphoma*, Blood, 2007, 109: 486 –49.

11. Vellenga, E., van Putten, W.L.A., van't Veer, M.B., Zijlstra, J.M. et al., *Rituximab improves the treatment results of DHAP – VIM – DHAP and ASCT in relapsed/progressive aggressive CD20<sup>+</sup> NHL: a prospective randomized HOVON trial*, *Blood*, 2008, 111: 537 – 543.
12. Greb, A., Bohlius, J., Trelle, S., Schiefer, D. et al., *High – dose chemotherapy with autologous stem cell support in first – line treatment of aggressive non – Hodgkin lymphoma - Results of a comprehensive meta – analysis*, *Cancer Treat Rev*, 2007, 33: 338 – 346.
13. 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.
14. Friedberg, J.W., Neuberg, D., Gribben, J.G., Mauch, P., Freedman, A.S. et al., *Autologous bone marrow transplantation after histologic transformation of indolent B – cell malignancies*, *Biol Blood Marrow Transplant*, 1999, 5:262-8.
15. Chen, C.I., Crump, M., Tsang, R., Stewart, A.K., Keating, A., *Autotransplants for histologically transformed follicular non – Hodgkin's lymphoma*, *Brit J Hematol*, 2001, 113: 202 – 208.
16. Ardeschna, K.M., Kakouros, N., Goldstone, A.H., Linch, D.C. et al., *Conventional second line salvage chemotherapy regimens are not warranted on patients with malignant lymphoma who have progressive disease after first line therapy regimen*, *Brit J Hematol*, 2005, 130: 363 – 372.
17. Simpson, L., Ansell, S.M., Colgan, J.P., Habermann, T.M., *Inwards DJ et al. Effectiveness of second line salvage chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and etoposide in patients with relapsed diffuse large B – cell lymphoma not responding to cis – platinum . cytosine arabinoside, and dexamethasone*, *Leuk & Lymphoma*, 2007, 48: 1332 – 1337.
18. Chen, C.I., Roitman, D., Keating, A., Crump, M. et al., *“Relative” chemotherapy sensitivity: the impact of number of salvage regimens prior to autologous stem cell transplantation for relapsed and refractory aggressive non - Hodgkin's lymphoma*, *Bone Marrow Transpl*, 2002, 30: 885 – 891.
19. Peniket, A.J., Ruiz de Elvira, M.C., Cornelissen, J., Schmitz, N., Goldstone, A.H. et al, *European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Lymphoma Registry. An EBMT registry matched study of allogeneic stem cell transplantation for lymphoma: allogeneic transplantation is associated with a lower relapse rate but a higher procedure – related mortality rate than autologous transplantation*, *Bone Marrow Transpl*, 2003, 31: 667 – 678.

## Trasplante Hematopoyético en Linfoma No-Hodgkin 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 inmunoquimioterapia.

### ❖ Trasplante hematopoyético autólogo

#### 1 - LNH folicular recaído

Existen 2 estudios randomizados que demuestran resultados superiores en SLE y SG a 5 años comparando el TCH 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-TCH.

Si bien se ha demostrado que el TCH prolonga la duración de la remisión, no está definido el impacto en la sobrevida. No existen estudios randomizados evaluando el rol del TCH en la era rituximab. Los datos no son aún suficientes para hacer una recomendación acerca de la indicación de TCH 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 estaría recomendado.

#### 3- LNH folicular transformado

No existen estudios randomizados. Los resultados reportados en pacientes sometidos a consolidación con TCH autólogo luego de remisión post esquema de rescate, sugieren mejores resultados comparados con quimioterapia convencional.

## ❖ Trasplante hematopoyético alogénico

No debe ser considerado como un tratamiento estándar. Se puede considerar en pacientes seleccionados (por ejemplo en 1<sup>era</sup>. o 2<sup>da</sup>. recaída a  $\leq 2$  años de esquema con antraciclinas o foliculares transformados) el uso de regímenes de intensidad reducida luego de citorreducción.

Los resultados actuales resultan promisorios.

## Bibliografía

1. Foster, M., Gabriel, D., Shea, T., *Role of hematopoietic stem cell transplant in the management of follicular lymphoma*, The Oncologist, 2009, 14: 726 – 738.
2. Moskowitz, A., Moskowitz, C., *Controversies in the treatment of lymphoma with autologous transplantation*, The Oncologist, 2009, 14: 921 – 929.
3. Oliansky, D., Gordon, L., King, J. 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 Transplant, 2010, 16: 443 – 468.

## Trasplante Hematopoyético en Linfoma No-Hodgkin 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 una media de supervivencia de 3 – 4 años. Ningún esquema de quimioterapia resulta curativo, lo que estimuló el desarrollo de estudios para determinar el rol del TCH en estos pacientes. Sin embargo, a la luz de los resultados disponibles, el rol del trasplante hematopoyético en el linfoma del manto no está claramente definido. Se requieren estudios randomizados.

### ❖ Trasplante hematopoyético autólogo

Constituye el estándar clínico en RC1.

Existe un estudio prospectivo randomizado utilizando el TCH como consolidación de la respuesta en 1<sup>era</sup> remisión, que demostró beneficio en el tiempo medio a la progresión aunque sin impacto en la SG. Los mejores resultados se reportan en aquellos casos que llegaron al TCH en RC.

Existen varios estudios que demuestran el valor del rituximab como purga in vivo. En recaídos los resultados son claramente inferiores. Una alternativa promisoriosa resulta el uso de la radioinmunoterapia.

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 comparando al TCH alogénico con dosis convencionales con el TCH autólogo; sin embargo, la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos resulta similar por la mayor morbilidad relacionada al alogénico.

Con los regímenes no mieloablativos, los resultados reportados son promisorios. Podría ser considerada como una alternativa válida en pacientes 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, A.K., Bierman, P.J., Lynch, J.C., Bocieck, R.G., Vose, J.M., Armitage, J.O., *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. Ruan, J., Coleman, M., Leonard, J., *Management of relapsed mantle cell lymphoma: still a treatment challenge*, Oncology, 2009, 23 (8): 683 – 690.

El LNH – T constituye un grupo heterogéneo y poco frecuente.

Aunque los pacientes 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 TCH 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 mieloablativo y de intensidad reducida

La experiencia es muy limitada y 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; ésta constituye una modalidad a considerar en caso de recaída/refractoriedad.

### Regímenes de acondicionamiento

- ✓ BEAM (BCNU/ETOPOSIDO/ARA – C/ MELFALAN), y
- ✓ CVB (BCNU/CICLOFOSFAMIDA/ETOPOSIDO).

La experiencia con el uso de radioinmunoterapia en el condicionamiento es muy limitada, pero los resultados son promisorios.

## Bibliografia

1. Corradini, P., Farina, L., Doderò, 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, H.D., Ayala, E., *The diagnosis, management, and role of hematopoietic stem cell transplantation in aggressive peripheral T – cell neoplasms*, *Cancer Control*, 2007, 14: 151 – 159.