

Trasplante de progenitores hematopoyéticos en pediatría en el sistema público en Chile: historia, estado actual y futuro

Hematopoietic stem cell transplant in pediatric patients in the public health system in Chile: history, current status and future

Palma B. J

*Jefa Unidad de Trasplante de Médula Ósea
Hospital Luis Calvo Mackenna
Coordinadora nacional TPH PINDA*

Jpalma@calvomackenna.cl



**TRASPLANTE
DE CÉLULAS
PROGENITORAS
HEMATOPOYÉTICAS
(TPH) EN PEDIATRÍA**

HEMATOLOGÍA
Volumen • 20

Número Extraordinario: 57 - 62
I Jornada Latinoamericana de la SAH:
Agosto 2016

Palabras clave: trasplante de médula ósea,
oncología infantil,
leucemias en pediatría.

Keywords: PINDA,
HSCT,
Haploidentical stem cell transplantation.

Introducción

El cáncer infantil tiene una incidencia en Chile de 12-14 casos por cada 100.000 menores de 15 años y se diagnostican 500 casos nuevos por año, es la segunda causa de muerte después de los accidentes en mayores de 5 años.

Desde 1988, en el sistema público chileno de salud se desarrolló una estrategia para enfrentar el problema del cáncer en Chile y así nació el programa nacional infantil de drogas antineoplásicas (PINDA).

En la actualidad el programa PINDA se ha perfeccionado y ampliado, siendo parte del programa nacional de cáncer dependiente del Ministerio de

Salud, que proporciona cobertura para todos los cánceres de los menores de 15 años beneficiarios del sistema público de salud incluyendo los trasplantes de médula ósea, con financiamiento central a través del Fondo Nacional de Salud (Fonasa).

Este programa está constituido por un equipo profesional multidisciplinario pediátrico encargado de elaborar y ejecutar los protocolos del sistema público para el tratamiento del cáncer infantil en Chile. Estos protocolos son elaborados basados en protocolos internacionales de evidencia científica demostrada y sus resultados son evaluados anualmente

en jornadas nacionales y presentados en congresos internacionales donde, además de evaluarlos, se planifican los futuros estudios y las estrategias a seguir siempre con el objetivo de otorgar a nuestros pacientes el mejor tratamiento para lograr su curación con la mejor calidad de vida.

Alrededor del 80% de los niños con cáncer en Chile se atendían en los centros PINDA acreditados y distribuidos a lo largo de todo el país.

Si bien los resultados obtenidos hasta 1999 eran excelentes, el grupo chileno se vio limitado por la carencia de un centro para trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), procedimiento que permitiría tratar aquellos pacientes que requirieran este tratamiento como única posibilidad para mejorar su supervivencia. Es en ese momento que se plantea la creación de una unidad de TPH como una necesidad prioritaria para dar respuesta a los requerimientos de los pacientes con patología oncológica pediátrica de muy alto riesgo y con indicación de TPH.

Generalidades sobre TPH en pediatría

La denominación trasplante de médula ósea ha sido sustituida en el tiempo por TPH siendo la finalidad del TPH sustituir un sistema hematopoyético alterado, ya sea por infiltración neoplásica o por un defecto congénito o adquirido, por uno capaz de producir células hematopoyéticas sanas.

Más de 1,000,000 de pacientes han sido trasplantados a la fecha en el mundo para tratar ya sea enfermedades malignas o no malignas, estimándose en la actualidad que anualmente se realizan 55,000-60,000 TPH⁽¹⁾.

Sin embargo, el TPH todavía se asocia con riesgos importantes para los pacientes y una alta incidencia de complicaciones, por lo tanto permanece restringida su indicación a pacientes con enfermedades que ponen en riesgo la vida y en las cuales el TPH ha demostrado ser la mejor opción terapéutica a pesar de los riesgos⁽²⁾.

Si consideramos la última encuesta de actividad del Grupo Europeo para Trasplante de Sangre y Médula Ósea (EBMT) reporta 31,322 TPH en 2009 en Europa⁽³⁾. Las enfermedades tratadas incluyen enfermedades hematológicas malignas (LMA [32%], LLA [17%], SMD/SMP [14%], linfoma no-Hodgkin [9%] y LMC, CLL y linfoma de Hodgkin [3% cada una]) además de tumores sólidos (1%) y diferentes condiciones no malignas (desórdenes de células

plasmáticas y síndromes de falla medular [5% cada una], hemoglobinopatías e inmunodeficiencias primarias [3% cada una], desórdenes metabólicos heredados [1%] y enfermedades autoinmunes [<1%]). Es por esto que en algunas indicaciones hematológicas y no hematológicas sólo se ofrece si es una opción real de curación. Puede ser entonces una opción terapéutica para algunos desórdenes hematológicos malignos (leucemias, linfomas, mielomas), pero también para un número creciente de pacientes con tumores sólidos y condiciones no malignas como, por ejemplo, defectos congénitos o adquiridos de células madre e inmunodeficiencias (ej. SCID y neutropenia congénita), enfermedades hematológicas (ej. hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia aplásica, linfocitosis hemofagocítica y desórdenes de almacenamiento lisosomal)^(4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14). Las razones del uso de TPH en las indicaciones no malignas son en su mayoría la restauración de un sistema inmune o hematopoyético funcional y la suplementación de actividades enzimáticas defectuosas por las células sanguíneas trasplantadas (ej. actividad enzimática lisosomal de monocitos en síndrome de Hurler)⁽¹⁵⁾.

Sabemos que en algunos casos surge la necesidad de contar de forma rápida con un donante, especialmente en pacientes con rápida progresión de la enfermedad (especialmente en LLA o LMA de alto riesgo), como también en pacientes que ya han alcanzado remisión completa tras el tratamiento de primera línea. En niños con SCID sabemos que también necesitan ser trasplantados lo antes posible. Por esta razón, en oportunidades no es viable esperar a la identificación de un donante HLA-idéntico de banco de donante no emparentado, en la ausencia de un hermano histocompatible (MSD). En tumores sólidos de alto riesgo como los mencionados previamente y con indicación de TPH, se ha ido acumulando evidencia de que tras un trasplante autólogo (A-TPH) de células madre, la restauración del sistema inmune del paciente no es suficiente para erradicar la enfermedad subyacente. También en este caso un trasplante alogénico podría ofrecer ventajas al proveer actividad injerto-contratumor adicional que podría actuar en el sentido de una terapia celular mediada por injerto^(16,17,18).

Sin embargo, para evitar lo más posible los riesgos asociados a la enfermedad injerto-contratumor (GVDH) y/o fracaso del injerto, fallo de implante

(FI), en todos los modelos de TPH alogénicos se intenta encontrar donantes con la mayor compatibilidad HLA posible. El uso terapéutico de TPH está así limitado por la disponibilidad de un donante apropiado HLA-compatibile. Un donante compatible emparentado puede ser encontrado sólo en el 25-30% de los pacientes, por lo cual 70% de los pacientes dependen para su TPH de encontrar un donante no emparentado⁽¹⁹⁾. Aunque pueden identificarse donantes para algunos de estos pacientes, la búsqueda toma al menos varias semanas, si no meses. Si el curso agresivo de la enfermedad requiere la rápida identificación de un donante apropiado, esto puede ser demasiado tiempo para un número significativo de pacientes, especialmente si están considerados como minoría étnica.

Programa de trasplante de progenitores hematopoyéticos pediátrico en el sistema público en Chile

En 1999 en Chile el TPH como alternativa terapéutica estaba disponible sólo en el sistema privado de atención de salud. Hacia fines de la década de los 80 se realizó el primer trasplante pediátrico en Chile y se inició el programa de trasplante pediátrico de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Sin embargo, siendo el TPH una opción de tratamiento para un número creciente de diversos desórdenes congénitos y adquiridos, tanto malignos como no malignos, en los pacientes pediátricos, y no estando disponible para los pacientes del sistema público en Chile, surge este programa con una Unidad de TPH (UTPH) Infantil Nacional en el Sistema Público en el Hospital Luis Calvo Mackenna (HLCM). Este programa se desarrolló con el apoyo de entidades nacionales e internacionales gracias al trabajo conjunto del Ministerio de Salud, Fondo Nacional de Salud, Hospital St. Jude de Memphis, Estados Unidos, HLCM, Fundación de Amigos HLCM (AMICAM) y Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

La implementación de programas de estas características es un gran esfuerzo, tanto por el grado de complejidad que conlleva como también por el alto costo asociado al procedimiento. La totalidad de los costos asociados a los distintos tipos de TPH, tanto en lo referente al receptor como a los donantes fue completamente cubierto por el estado de Chile.

Inicialmente, en 1999 se incluyeron sólo TPH de hermanos familiar compatible y autólogo según in-

dicación.

Posteriormente, y debido a los buenos resultados publicados y comparables con estadísticas internacionales, se decidió iniciar un programa de donante no emparentado con TPH de sangre de cordón umbilical (SCU). Las indicaciones de trasplante se encuentran incluidas como parte del tratamiento en pacientes oncológicos de muy alto riesgo. En esa época trabajamos en conjunto con equipos técnicos del FONASA en las canastas de trasplante de SCU, iniciándose en el 2003 el programa de donante no emparentado con TPH de sangre de cordón umbilical (SCU). Los resultados de lo comentado son adecuados y comparables con estadísticas internacionales⁽²⁰⁾.

Sin embargo, objetivamos que dos tercios de los pacientes pediátricos en Chile no tenían un donante familiar compatible ni acceso a bancos internacionales de donantes de células hematopoyéticas, ya sea de médula ósea o de sangre de cordón umbilical, constituyéndose así en una minoría étnica. En una publicación reciente en conjunto con el Hospital St. Jude de Memphis, Tennessee, Estados Unidos, pudimos objetivar además que la población chilena tiene características genéticas únicas en relación a los antígenos leucocitarios humanos (HLA). Por lo tanto el uso de TPH familiar haploidéntico (HI) surgió como una alternativa potencialmente efectiva en nuestro medio.

En el año 2005, se trasplantaron 9 niños chilenos en St. Jude, todos pacientes sin donante familiar y sin SCU de donante no emparentado compatible. El costo fue de 400.000 US\$ por paciente. Durante el período de un año se transfirió la tecnología del trasplante HI a Chile, incluyendo compra de equipamiento y capacitación del personal. Ésta es una alternativa validada y planteable para minorías étnicas como las chilenas. El costo del trasplante HI es inferior al de SCU no emparentado. Nuevamente, los casos, todos leucemias de muy alto riesgo sin opción de curación sin trasplante, fueron los incluidos en este nuevo protocolo a partir del 2006. Los buenos resultados, publicados además en revistas internacionales, validaron esta nueva modalidad terapéutica en Chile⁽²¹⁾.

La complejidad creciente de los procedimientos realizados planteó nuevos desafíos para el equipo del HLCM, incorporando nuevas tecnologías y exámenes costo-efectivos^(22,23) y ha significado ganar

experiencia en pacientes con complicaciones poco frecuentes⁽²⁴⁾ y de gran complejidad⁽²⁵⁾. El trabajo colaborativo con centros de otros países, asimismo, ha permitido mejorar el conocimiento del manejo de patologías raras pero frecuentes en Latinoamérica, como el retinoblastoma⁽²⁶⁾. La sobrevida estimada de más de un 60% a 10 años de los pacientes trasplantados nos enfrenta a nuevos desafíos como el seguimiento a largo plazo de los pacientes, la promoción de estilos de vida saludables, la prevención y el manejo de enfermedades crónicas no transmisibles⁽²⁷⁾.

Programa de TPH PINDA/HLCM

El programa de trasplante está constituido por un equipo profesional multidisciplinario, pediátrico encargado de elaborar y ejecutar los trasplantes para todos los pacientes del sistema público con indicación y aprobados por el comité de trasplante nacional. Para ingresar al programa de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos (TPH), el paciente debe ser presentado en el comité PINDA-TPH, mediante un resumen del caso clínico y cumplir con los siguientes criterios:

- deben ser pacientes beneficiarios del sistema y tratados con protocolos del PINDA.
- las indicaciones deben estar incluidas dentro de las indicaciones nacionales PINDA-TPH.
- patología oncológica: < de 15 años o < de 25 años que recaigan, siempre y cuando fueran diagnosticados antes de los 15 años.
- patología no oncológica: < de 15 años.
- la derivación debe incluir un resumen actualizado, informe social e informe psicológico.

Las indicaciones de TPH han ido evolucionando a lo largo del tiempo, por lo que es altamente recomendable que las instituciones se rijan por guías internacionalmente validadas como, por ejemplo, las del grupo Europeo de Trasplante (EBMT)⁽²⁸⁾ y las de la Asociación Americana de Trasplante (ASBMT)^(29,30), las cuales pueden ser utilizadas como base para definir las indicaciones locales de TPH.

De acuerdo a nuestra experiencia local, recomendamos contar con comités nacionales de TPH como lo es el comité de TPH PINDA, en el cual se discutan en una lista única todos los pacientes candidatos a TPH y se defina la lista de espera nacional en base

a indicaciones previamente establecidas en un documento escrito de indicaciones que debe ser revisado periódicamente en base a los protocolos nacionales en uso, sus resultados y a la literatura internacional. En esta comisión se analizan todos los casos que requieren TPH basados en las indicaciones establecidas en los protocolos, que se rige exclusivamente por criterios médicos y éticos.

Criterios de exclusión del Programa de TPH:

- no remisión completa (RC) según criterios de definición de Protocolo PINDA en uso.
- enfermedad progresiva.
- no contar con donante disponible.
- pacientes embarazadas o en lactancia.
- pacientes con patologías concomitantes que puedan afectar su sobrevida independientemente de la patología por la que se indica el trasplante.
- rechazo del trasplante por parte del paciente o de la familia.
- pacientes con situación psicosocial incompatible con el procedimiento.

Proceso de activación en programa TPH PINDA/HLCM:

- los pacientes se presentan al comité PINDA-TPH, que se reúne los últimos jueves de cada mes, mediante un resumen del caso clínico. En el caso de los pacientes que vienen derivados de los centros PINDA de provincia, el resumen debe ser enviado mediante email al utmocalvo@gmail.com, el cual es recibido y presentado por el médico de pre trasplante en el comité.
- el comité analiza el caso y se define el tipo de trasplante de acuerdo a las indicaciones nacionales PINDA-TPH.
- el paciente ingresa entonces al programa de TPH-PINDA y, por lo tanto, a la lista nacional de pre trasplante.

Consideraciones finales

Uno de los aportes más importantes del programa PINDA ha sido constituirse en un modelo nacional,

regional e internacional de manejo del cáncer infantil, incluyendo el TPH. Ha logrado mejorar significativamente la sobrevida de los niños oncológicos del país, obteniéndose resultados similares a centros de excelencia del extranjero. Se ha logrado también dar una cobertura nacional a todos los pacientes afectados del país, incluyendo manejo de las complicaciones y seguimiento a largo plazo.

Lo más relevante es que ha logrado el objetivo sanitario planteado, disminuyendo la tasa de mortalidad por cáncer infantil (tasa por 100 mil menores de 15 años) de 6 en 1988 a menos de 3 en el 2010. Nuestro desafío actual para el 2020 es llegar a una tasa menor a 2/100.000, aumentando la disponibilidad de donantes en Chile, así como el número de los diferentes tipos de TPH (Fig 1)⁽³¹⁾.

Si bien *a priori* el TPH puede parecer un esfuerzo difícil de implementar y financiar en naciones en desarrollo, el análisis crítico y reflexivo de los resultados de nuestra unidad nos ha demostrado que es posible hacer trasplante en un país de recursos limitados como el nuestro.

Sin embargo tenemos pendiente el desarrollo de un registro de donantes de precursores hematopoyéticos en Chile e, idealmente, crear además un Banco de Cordón público, con lo cual tendríamos una mayor capacidad de respuesta para trasplantar a pacientes tanto pediátricos como adultos. Esto contribuiría a encontrar donantes en pacientes con indicación de trasplante y sin hermano compatible, tanto a nivel nacional como regional.

Declaración de conflictos de interés:

La autora declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Fifth Edition. (Forman 2) Forman, Stephen J., Robert Negrin, Joseph Antin, Frederick Appelbaum. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 5th Edition. Wiley-Blackwell, 2015-12-09. VitalBook file.
2. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46:485–501.
3. Baldomero H, Gratwohl M, Gratwohl A et al. The EBMT activity survey 2009: trends over the past 5 years. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;46:485–501.
4. Ditschkowski M, Trensche R, Kummer G, Elmaagacli AH, Beelen DW. Allogeneic CD34-enriched peripheral blood stem cell transplantation in a patient with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Bone Marrow Transplantation*. 2003;32:633–635.
5. Peinemann F, Grouven U, Kröger N, Pittler M, Zschorlich B, Lange S: Unrelated donor stem cell transplantation in acquired severe aplastic anemia: a systematic review. *Haematologica*. 2009;94:1732–1742.
6. Meyers G, Maziarz RT. Is it time for a change? The case of early application of unrelated allo-SCT for severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplantation*. 2010;45(10):1479–1488.
7. Turbeville S, Nicely H, Rizzo JD et al. Clinical outcomes following hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of mucopolysaccharidosis IV. *Mol Genet Metab*. 2011;102(2):111–115. MiltenyiBiotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011 005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010. Final 6.0 95 of 109 12-September-2014.
8. Sauer M, Meissner B, Fuchs D et al. Allogeneic blood SCT for children with Hurler's syndrome: results from the German multicenter approach MPS-HCT 2005. *Bone Marrow Transplantation*. 2009;43:375–381.
9. Soni S. Allogeneic stem cell transplantation for genetic disorders. *J Ky Med Assoc*. 2007;105(1):12–16.
10. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koenig TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):485–498.
11. Rihani R, Barbar M, Fagih N. Unrelated cord blood transplantation can restore hematologic and immunologic functions in patients with Chediak-Higashi syndrome. *Pediatr Transplant*. 2011;Mar 30, epub ahead of print.

12. Al-Ghonaïum A. Stem cell transplantation for primary immunodeficiencies: King Faisal Specialist Hospital experience 1993 to 2006. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:S53–S56.
13. Iguchi A, Kawamura N; Kobayashi R et al. Successful reduced-intensity SCT from unrelated cord blood in three patients with X-linked SCID. *Bone Marrow Transplantation*. 2011;January 24, advance online publication.
14. Cooper N, Rao K, Gouliden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:S47–S50.
15. Aldenhoven M, Boelens JJ, de Koenig TJ. The clinical outcome of Hurler syndrome after stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(5):485–498.
16. Cooper N, Rao K, Gouliden N, Webb D, Amrolia P, Veys P. The use of reduced-intensity stem cell transplantation in haemophagocytic lymphohistiocytosis and Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplantation*. 2008;42:S47–S50.
17. Bonneville M, Scotet E. V γ 9Vd2. T cells: promising new leads for immunotherapy of infections and tumors. *Curr Opin Immunol*. 2006;18:1–8.
18. Klingebiel T, Cornish J, Labopin M et al. Pediatric Diseases and Acute Leukemia Working Parties of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT): Results and factors influencing outcome after fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children with very high-risk acute lymphoblastic leukemia: impact of center size: an analysis on behalf of the Acute Leukemia and Pediatric Disease Working Parties of the European Blood and Marrow Transplant group. *Blood*. 2010;115(17):3437–3446.
19. Martin PJ. Overview of Marrow Transplantation Immunology. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds): *Thomas' Hematopoietic cell transplantation*. Malden MA, Blackwell Science Inc. (2004) 16–30. MiltenyiBiotec GmbH Clinical Study Protocol M2011-238; EudraCT No. 2011-005562-38 TCRalpha/beta-Haplo2010. Final 6.0 94 of 109 12-September-2014.
20. Palma J, Mosso C, Paris C, Campbell M, Tong X, King A, Carrión F, Rivera GK. Establishment of a pediatric HSCT program in a public hospital in Chile. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46:803.
21. Palma J, Salas L, Carrión F, Sotomayor C, Catalán P, Paris C, Turner V, Jorquera H, Handgretinger R, Rivera GK. Haploidentical stem cell transplantation for children with high-risk leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Nov;59(5):895-901.
22. *Rev Chil Infect*. 2011;28:113-117.
23. *Rev Med Chil*. 2007;135:982-9.
24. *Rev Chil Infect*. 2013 Apr;30(2):202-5.
25. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 Sep;53(3):453-8.
26. *Bone Marrow Transplant*. 2012 Apr;47(4):522-7.
27. *Pediatr Blood Cancer*. 2012 Aug;59(2):306-10.
28. Ljungman P, Bregni M, Brune M, Cornelissen J, de Witte T, Dini G et al. European Group for Blood and Marrow Transplantation. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe 2009. *Bone Marrow Transplant*. 2010 Feb;45(2):219-34.
29. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Therapy of Acute Myeloid Leukemia in Children, American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2007;13:500-501.
30. The Role of Cytotoxic Therapy with Hematopoietic Stem Cell Transplantation in the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children American Society for Blood and Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2006;12:370-371.
31. (El Vigía. Volumen 10,2007 <http://epi.minsal.cl> – Evaluación PINDA 2010).