

Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas en Pacientes con Síndrome Mielodisplásico

Rivas María Marta

Hospital Universitario Austral
Corresp : mrivas@cas.austral.edu.ar



ACTUALIZACIÓN

Fecha de recepción: 05/12/2010

Fecha de aprobación: 15/12/2010

HEMATOLOGIA, Vol. 14 N° 3: 150-153
Septiembre-Diciembre, 2010

El trasplante alogénico de medula ósea es hoy en día la única opción terapéutica con objetivo curativo para el síndrome mielodisplásico^{1,2}. Si bien esta patología es actualmente la tercer causa de indicación de trasplante según lo reportado al CIBMTR^(3,4), no implica que todos los pacientes deban ser referidos a un centro de trasplante al diagnóstico. De hecho como se ve en la figura 1³ tan solo una pequeña población de los pacientes con diagnóstico de mielodiplasia recibirán fehacientemente un trasplante alogénico de medula ósea.

Existen algunos interrogantes que dificultan establecer qué paciente y en qué momento debe indicarse el trasplante⁵. Elegir el momento y el candidato indicado para el trasplante permite obtener respuestas de

sobrevida muy satisfactorias pero esto se contrapone con la posibilidad de acortar sobrevida o agregar morbilidad relacionada al trasplante en pacientes donde tal vez su patología de base tenga una sobrevida prolongada³.

A QUIÉN Y CUANDO?

Generalmente el trasplante es considerado sin lugar a duda para pacientes de alto riesgo y para los pacientes de riesgo bajo en donde se evidencia progresión de enfermedad. Para avalar esta afirmación Cutler et al⁶ generaron un modelo de decisión de Markov para comprender mejor como la decisión de tratamiento afecta el resultado global en pacientes con síndrome mielodisplásico de reciente diagnóstico. El modelo fue desarrollado para determinar si el trasplante al diagnóstico, luego de un número determinado de años o al momento de progresión leucémica eran las estrategias óptimas. Utilizando distintas extensas bases de datos, se pudo demostrar la afirmación previa: la estrategia óptima de tratamiento para pacientes con IPSS bajo e intermedio-1 es la de postergar el trasplante hasta la evidencia de progresión leucémica, mientras que en pacientes con IPSS intermedio 2 y alto riesgo la estrategia sería la de realizar el trasplante de forma inmediata. También se incorporó como variable la calidad de vida reafirmando las mismas recomendaciones. Sin embargo este trabajo no analiza puntos importantes a tener en cuenta en pacientes que no son transplantados

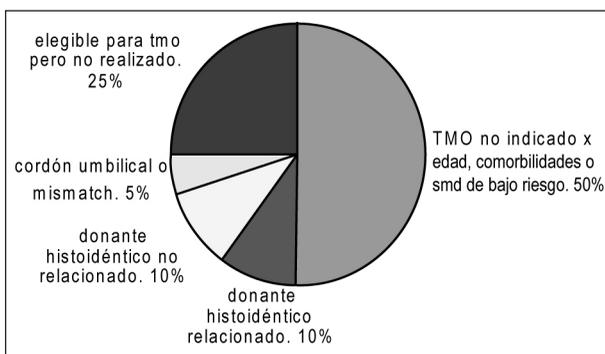


Fig. 1.- Receptores de trasplante de células progenitoras hematopoyéticas representan solo una pequeña proporción de la población de pacientes con síndrome mielodisplásico³.

al diagnóstico, como ser: inicio de requerimiento de transfusiones, episodios de infecciones o hemorragias, que podrían ser factores a pensar en la realización del trasplante⁴.

Por otro lado, existen reportes que demuestran que los pacientes con mielodisplasias secundarias⁷ y pacientes con mielofibrosis al diagnóstico⁸ se beneficiarían con un trasplante como primera línea de tratamiento independientemente del IPSS.

Considerando que en esta patología la edad media de la población es de 65 años, con importantes comorbilidades, estas dos variables deben ser tomadas en cuenta al momento de indicar un trasplante al igual que al elegir el tipo de trasplante.

A pesar de ello, el grupo de Duesseldorf, Alemania, comparó en forma retrospectiva pacientes menores de 50 años vs. pacientes mayores⁹ que fueron a trasplante?, encontrando que los paciente menores de 50 años tenían un mejor sobrevida si presentaban al diagnóstico IPSS de bajo riesgo, no presentaron diferencias significativas entre las distintas edades los pacientes con IPSS de alto riesgo

Por otro lado, Sorrow et al.¹⁰ demostraron el impacto del Índice de comorbilidades para trasplante de células hematopoyéticas (HCT-CI) independientemente de la edad de los pacientes.

Los índices pronóstico, tanto el IPSS¹¹ como el WPSS¹², también han sido validados como índices pronósticos post trasplante. La sobrevida global al igual que la sobrevida libre de evento se ven afectadas en función de las categorías según los distintos scores. Cuanto mayor cantidad de variables de peor pronóstico peor sobrevida a expensas de mayor índice de recaídas, salvo la variable sobre requerimientos transfusionales donde no hay mayor incidencia de recaídas pero si mayor toxicidad relacionada al trasplante.

Existen varios reportes donde se confirma, que independientemente del WPSS, la sobrecarga de hierro secundaria a las transfusiones es un factor de mal pronóstico, principalmente por presentar mayor morbimortalidad asociado al procedimiento^{13,14}.

Armand et al. demostraron el impacto de la variaciones citogenéticas en el riesgo de recaída y muerte en pacientes con síndromes mielodisplásicos de novo y secundarios que son sometidos a trasplante alogénico de medula ósea¹⁵. Esta afirmación fue validada por el mismo grupo de Boston a través de un estudio multicéntrico, donde se aplicó análisis de multivarianza y el citogenético fue el más fuerte valor pronostico¹⁶.

Scott et al validaron el índice pronóstico de citometría de flujo (FCSS) como indicador pronóstico de resultados post trasplante independientemente del IPSS y del porcentaje de mieloblastos en medula ósea¹⁷.

Según lo revisado la edad no sería un factor independiente para indicar un trasplante, los distintos índices pronósticos ayudarían a tomar decisión terapéutica tanto al diagnóstico como ante la evolución de la enfermedad, sumado a las comorbilidades que pueda llegar tener el paciente.

El punto de mayor discordia sería el tratamiento previo al trasplante con el objetivo de disminuir la carga tumoral. Existen reportes donde se evidencia que el tratamiento quimioterápico previo no modifica la sobrevida libre de recaída en el trasplante mieloablatoivo¹⁸. No jugaría el mismo rol en el trasplante no mieloablatoivo, Martino et al. sugieren que este tipo de régimen tendría la misma eficacia que el mieloablatoivo siempre y cuando el paciente se encuentre en remisión completa¹⁹. Los agentes hipometilantes serían una alternativa para disminuir la masa tumoral pre-trasplante²⁰, actuando como terapia puente.

CARACTERÍSTICAS DEL TRASPLANTE

Más allá que la incidencia de esta patología es en pacientes en edad avanzada, con el advenimiento de los regímenes no mieloablatoivos cada vez son más los pacientes a quienes se le ofrece un trasplante alogénico²¹. Regímenes como fludarabina-melfalán o busulfán, bajas dosis de radioterapia corporal total han demostrado lograr efecto injerto contra enfermedad.

Las distintas fuentes de células progenitoras hematopoyéticas generan distintos efectos inmunológicos del injerto contra la enfermedad. Este aspecto también ha sido discutido y estudiado por distintos grupos. El grupo europeo publicó un estudio retrospectivo que incluye a 234 pacientes con síndrome mielodisplásico? que recibieron trasplante alogénico de donante relacionado histoidéntico. En 132 pacientes la fuente de células madres fue medula ósea y 102 pacientes recibieron células progenitoras hematopoyéticas de sangre periférica. Estos últimos presentaron neutropenias y plaquetopenias más cortas, igual incidencia de enfermedad injerto contra huésped aguda pero mayor incidencia de enfermedad injerto contra huésped crónica. A pesar de ello la sobrevida global a 2 años fue mejor para los pacientes que recibieron progenitores de sangre periférica. En el análisis multivariado salvo los pacientes con anemia refractaria simple y los de citogenético de mal pronóstico, tuvieron mejores resultados los que habían recibido células progenitoras de sangre periférica²².

El advenimiento de métodos de alta resolución para el estudio de histocompatibilidad han posibilitado la realización de trasplante con donantes no relacionados, obteniéndose resultados similares que

con donantes familiares histoidénticos tanto en trasplante mieloablativo²³ como no mieloablativo²⁴.

Si el trasplante se posterga debido a que lleva tiempo (2 a 3 meses promedio) la búsqueda de donante no relacionado, se recomienda el uso de agentes hipometilantes como terapia puente para prevenir progresión de la enfermedad principalmente en pacientes con IPSS intermedio-2 o alto riesgo².

Otra opción como fuente de células progenitoras, es el uso de unidades de cordón umbilical². El uso de la combinación de dos cordones ha ayudado a sobrellevar la barrera del bajo número de células provenientes de cada unidad. Por otro lado la expansión in Vitro de células de cordón es otra alternativa que esta surgiendo para un futuro^{25, 26}.

El seguimiento post trasplante es un campo poco estudiado². Tan solo existen dos estudios donde se evalúan la enfermedad mínima residual a través de citometría de flujo al día 100 post trasplante^{27, 28} y han demostrado resultados significativamente distintos entre los pacientes que presentaron enfermedad mínima negativa vs. los que no. El uso de infusión de linfocitos del donante²⁹, segundo trasplante y quimioterapia post trasplantes son alternativas terapéuticas donde no se han demostrado buenos resultados.

EXPERIENCIA NACIONAL

Se realizó un estudio retrospectivo multicéntrico³⁰ evaluando los resultados en pacientes con diagnóstico de síndrome mielodisplásico sometidos a trasplan-

te alogénico de médula ósea. Los objetivos fueron evaluar la sobrevida libre de enfermedad, sobrevida global y toxicidad del procedimiento. Las características de la población se resumen en los siguientes cuadros (Tabla 1 y 2).

Dieciséis (53%) pacientes recibieron trasplante con régimen acondicionante mieloablativo (Bucy o similar), el 47% recibió un régimen no mieloablativo. En Cinco trasplantes el donante fue no relacionado y el 77% la fuente fue sangre periférica, el resto médula ósea.

Con una media de seguimiento de 45 meses (1-108), 15 pacientes se encuentran vivos. Desarrollaron enfermedad injerto contra huésped aguda 19 pacientes, 4 fallecieron. La mortalidad relacionada al trasplante al día +100 fue de 16,6% (5 pacientes). Cursaron enfermedad injerto contra huésped crónica 10 pacientes en su mayoría hepático y cutáneo. Siete pacientes fallecieron luego del día +100 por progresión de enfermedad, 2 por neumonía y uno por enfermedad injerto contra huésped crónico. La sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global fue de 39% y 47% respectivamente, proyectada a 60 meses.

Se concluyó que el trasplante alogénico es un procedimiento factible en pacientes con SMD. La mortalidad relacionada al trasplante de 16,6% observada en nuestra serie es aceptable con una prolongada sobrevida global (47%) y sobrevida libre de enfermedad (39%) para pacientes sin otra opción terapéutica curativa.

TABLA 1.- Características de la población

Pacientes , n	30
Mediana edad, años (rango)	37 (15-59)
Hombre: Mujer	13:17
Performance status	
0	11 (36 %)
1	17 (56%)
2	2 (8 %)
Tiempo desde SD de SMD al Tx (mediana)	17 meses Rango 4-65

TABLA 2.- Distribución de la población según clasificaciones

FAB	AR	ARSA	AREB	AREB-T	LMMC				
N 30	10	4	7	6	3				
WHO	AR	AREB-1	AREB-2	CRDM	CRDM	CRDMSA	SMD-SMP	SMD-I	LMA
N 30	2	4	4	8	2	1	1	1	8
IPS	BAJO	INTERMEDIO-1	INTERMEDIO-2	ALTO	DESCONOCIDO				
N 30	1	8	5	8	8				

REFERENCIAS

1. Stone R. How I treat myelodysplastic syndromes. **Blood** 2009; 113, 25: 6296-6303.
2. Bartenstein M, Deeg HJ, Hematopoietic Stem Cell Transplantation for MDS. **Hematol Oncol Clin N Am** 24 (2010) 407-422.
3. Barrett A J, Savani B N. Allogeneic Stem Cell Transplantation for Myelodysplastic Syndrome. **Semin Hematol** 2008; 45: 49-59.
4. Cutler C. Patient Selection for Transplantation in the Myelodysplastic Syndromes. **Hematol Oncol Clin N Am** 2010; 24: 469-476.
5. Itzykson R, Fenaux P. Optimal secuencing of treatment for patients with myelodiplastic syndromes. **Curr opin Hematol** 2009; 16: 77-83.
6. Cutler CS, Lee SJ, Greenberg P, et al. A decision analysis of allogeneic bone marrow transplantation for the mielodysplastic syndromes: delayed transplantation for low risk mielodisplasia is associated with improve outcome. **Blood** 2004; 579-585.
7. Chang C, Storer BE, Scott BL, et al. Hematopoietic cell transplantation in patients con mielodisplastic syndrome or acute mieloid leukemia arising from mielodysplastic syndrome: similar outcomes in patients with de novo disease and disease following prior therapy or antecedent hematologic disorder. **Blood** 2007; 110: 1379-1387.
8. Scott BL, Storer BE, Greene JE, et al. Marrow fibrosis as risk factor for posttransplantation outcome in patients with advanced mielodysplastic syndrome or acute mieloid leukemia with

- multilineage dysplasia. **Biol Blood Marrow Transplant** 2007; 13: 345-354.
- 9- Kuendgen A et al. **MDS in patients younger than age 50**. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5358-5365.
 10. Sorror ML, Sandmaier BM, Storer BE et al. Comorbidity and disease status base risk stratification of outcomes among patients with acute myeloid leukemia or myelodysplasia receiving allogeneic hematopoietic cell transplantation. **J Clin Oncol** 2007; 25: 4246-4254.
 11. Lee J-H, Lee J-H, Lim S-N, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelodysplastic syndrome: prognostic significance of pre-transplant IPSS score and comorbidity. *Bone Marrow Transplant* 9999; pre-published online 10 August 2009. DOI:10.1038/bmt.2009.190.
 12. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). **Blood** 2008; 112: 895-902.
 13. Armand P, Kim HT, Cutler CS, et al. Prognostic impact of elevated pretransplantation serum ferritin in patients undergoing myeloablative stem cell transplantation. *Blood* 2007; 109:4586-4588.
 14. Pullarkat V, Blanchard S, Tegtmeier B, et al. Iron overload adversely affects outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation. **Bone Marrow Transplant** 2008; 42(12): 799-805.
 15. Armand P, Kim HT, DeAngelo DJ, et al. Impact of cytogenetics on outcome of de novo and therapy-related AML and MDS after allogeneic transplantation. **Biol Blood Marrow Transplant** 2007; 13: 655-64.
 16. Armand P, Deeg HJ, Kim HT, et al. Multicenter validation study of a transplantation- specific cytogenetics grouping scheme for patients with myelodysplastic syndromes. *Bone Marrow Transplant*; pre-published online 28 September 2009. DOI:10.1038/bmt.2009.253.
 17. Scott BL, Wells DA, Loken MR, et al. Validation of a flow cytometric scoring system as a prognostic indicator for post-transplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome. **Blood** 2008; 112: 2681-6.
 18. Scott BL, Storer B, Loken MR, Storb R, Appelbaum FR, Deeg HJ. Pretransplantation induction chemotherapy and posttransplantation relapse in patients with advanced myelodysplastic syndrome. **Biol Blood Marrow Transplant** 2005; 11:65-73.
 19. Martino R, Valcarcel D, Brunet S, et al. Comparable nonrelapse mortality and survival after HLA-identical sibling blood stem cell transplantation with reduced or conventional-intensity preparative regimens for high-risk myelodysplasia or acute myeloid leukemia in first remission. **Bone Marrow Transplant** 2008; 41: 33-38.
 20. Field T, Perkins J, Alsina M, et al. Pre-transplant 5-azacitidine (Vidaza) may improve outcome of allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT) in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) [abstract]. **Blood** 2006; 108: 1047a. Abstract 3664.
 21. Valcarcel D, Martino R, Caballero D, et al. Sustained remissions of high risk acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after reduced intensity allogeneic hematopoietic transplantation: chronic graft vs host disease is the strongest factor improving survival. **J Clin Oncol** 2008; 26: 577-584.
 22. Philippe Guardiola, Volker Runde, Andrea Bacigalupo, et al, for the subcommittee for Myelodysplastic Syndromes of the Chronic Leukaemia Working Party of the European Blood and Marrow Transplantation Group. Retrospective comparison of bone marrow and granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic stem cell transplantation using HLA-identical sibling donors in myelodysplastic syndromes. **Blood** 2002; 99: 4370-4378.
 23. Alessandrino EP, Della Porta MG, Bacigalupo A, et al. WHO classification and WPSS predict posttransplantation outcome in patients with myelodysplastic syndrome: a study from the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo (GITMO). **Blood** 2008; 112: 895-902.
 24. Nakamura R, Rodriguez R, Palmer J, et al. Reduced-intensity conditioning for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with fludarabine and melphalan is associated with durable disease control in myelodysplastic syndrome. **Bone Marrow Transplant** 2007; 40: 843-850.
 25. Ooi J. The efficacy of unrelated cord blood transplantation for adult myelodysplastic syndrome. **Leuk Lymphoma** 2006; 47: 599-602.
 26. Rocha V, Gluckman E. Improving outcomes of cord blood transplantation: HLA matching, cell dose and other graft- and transplantation-related factors. **Br J Haematol** 2009; 147: 262-74.
 27. Diez-Campelo M, Perez-Simon JA, Perez J, et al. Minimal residual disease monitoring after allogeneic transplantation may help to individualize post-transplant therapeutic strategies in acute myeloid malignancies. **Am J Hematol** 2009; 84: 149-52.
 28. Bacher U, Zander AR, Haferlach T, et al. Minimal residual disease diagnostics in myeloid malignancies in the post transplant period [review]. **Bone Marrow Transplant** 2008; 42: 145-57.
 29. Campregher PV, Gooley T, Scott BL, et al. Results of donor lymphocyte infusions for relapsed myelodysplastic syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 40: 965-71.
 30. Prates MV, Yantorno S, Rivas MM, Berro M, Kusminsky G, Remaggi G, Martínez Rolón J, Milone G, Sturich G, Basquiera A, García JJ, Milone J. Trasplante alogénico de medula ósea en síndromes mielodisplásicos: una alternativa terapéutica con prolongada sobrevivida. **Hematología** 2009; 13 (3): 144.