

Trasplante alogénico de células progenitoras hematopoyéticas (CPH). Es el hermano HLA idéntico el mejor donante?

Gregorio Jaimovich

*Trasplante de médula ósea
Fundación Favalaro, CEHT, Centro de Estudios Hematológicos y Trasplante
Sanatorio Anchorena*

E-mail: ceht@uolsinectis.com.ar

*Fecha de recepción: 28/01/2013
Fecha de aprobación: 26/02/2013*



YO
OPINO

HEMATOLOGIA, Vol. 17 N° 1: 26-31
Enero-Abril, 2013

El campo del trasplante de CPH está en continua evolución y evaluación de sus resultados. Uno de los factores con claras consecuencias en su evolución y complicaciones es la disponibilidad de un donante apropiado.

La secuencia o el orden en el que buscamos un donante es iniciada con la investigación de la presencia de un hermano HLA compatible.

Ante la ausencia de estas posibilidades son diversas: Donante no relacionado (DNR), CPH de cordón umbilical (CU), donante familiar parcialmente compatible o donante haploidéntico.

El postulado de que el hermano HLA idéntico es el mejor donante es hoy aún válido?

En una revisión de 63 publicaciones recientes (años 2010-2012) referentes a trasplante con donante alternativo se repite casi en forma mecánica la afirmación a modo de introducción "Solo el 30% de los pacientes que necesitan un trasplante alogénico cuentan con un hermano compatible".

Para el 70% restante pareciera ser que se abre un abismo infranqueable o que deberán transitar por un camino con muy pocas probabilidades de éxito o sea de curación o sobrevida prolongada.

En el presente trabajo lo que haré es una concreta revisión de las alternativas para ese 70% de los pacientes que carecen de un donante familiar compatible y deben recurrir a lo que hoy día llamamos donantes alternativos.

La opción del trasplante con donante no relacionado (DNR)

Los trasplantes de DNR han ido aumentando con el correr de los años y actualmente son más frecuentemente empleados que los de donante familiar¹. Si bien esta no es la situación en nuestro país, lo que vemos localmente es el incremento de su uso. En el año 2011 se realizaron localmente 70 trasplantes de DNR siendo 55 de CPH de MO o SP y 15 de CPH de CU, mientras que los de donante familiar fueron 167 (INCUCAI Memoria 2011).

Este incremento se debe fundamentalmente a la creación del Registro Nacional de Donantes de Células Progenitoras Hematopoyéticas del INCUCAI que permite el acceso y la búsqueda en la base del Bone Marrow Donors Worldwide que ya cuenta con más de 20.000.000 de donantes registrados. También son mejores los resultados, disminuyendo la mortalidad relacionada al tratamiento (MRT), lográndose una sobrevida libre de enfermedad o eventos (SLE) casi similar a cuando se emplea un donante familiar (Fig 1).

Una de las dificultades de esta metodología es el tiempo que insume disponer de un donante. En 2 estudios hechos en nuestro país el tiempo que media entre el inicio de la búsqueda y la concreción del trasplante es de 6 meses^{2,3}.

La prevención de la enfermedad del injerto vs huésped (GVHD) es otro componente crucial del protocolo de trasplante. El uso de anticuerpos anti

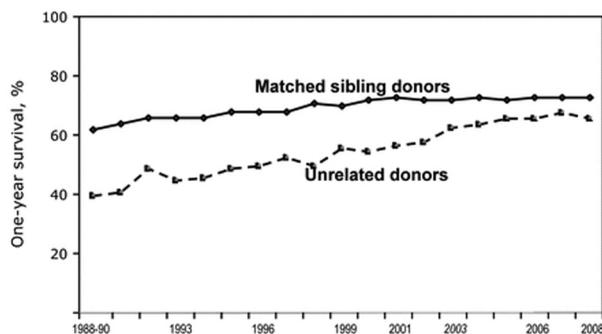


Fig. 1. Resultados según año del trasplante en leucemias agudas, LMC y SMD en menores de 50 años según tipo de donante. CIBMTR.

células T (globulina antitímocito) ha demostrado claros beneficios⁴.

En anemia aplásica severa la sobrevida global en la década que medió entre 1999-2009 fue superior en los pacientes con donante familiar vs DNR (76% vs 58%), pero si se analiza solo la última mitad de la década esa diferencia del 18% cae al 11% sugiriendo una mejoría en los resultados de los no relacionados (EBMTR).

La incorporación de fludarabina al clásico régimen de acondicionamiento de ciclofosfamida y ATG (FCA) logra excelentes resultados tanto en adultos como en pacientes pediátricos. Bacigalupo⁵ incluye a 100 pacientes logrando 73% de SLE a 5 años y Samarasinghe analiza la evolución de 44 niños reportando 95% de SLE⁶.

En LLA pediátrica en un estudio del CIBMTR del 2012 la sobrevida de los pacientes que fueron trasplantados con donante familiar fue del 50% y de 44% para aquellos que recibieron uno de DNR y la MRT fue la misma en ambos grupos⁷. En adultos con LLA, un estudio reciente del EBMT, sobre 6000 pacientes en 1 RC, la SLE a 5 años fue de 55% y 54% para trasplantes con donante familiar y DNR respectivamente.

En LMA del adulto, el CIBMTR analiza y compara la evolución 1817 pacientes, 624 con donante familiar y 1193 con DNR. Si bien la tasa de GVHD fue mayor en DNR la sobrevida fue de 35% para ambos grupos⁸.

La opción del trasplante de CPH de cordón umbilical

Hace 24 años se realizó el primer trasplante de CU a un niño con anemia de Fanconi⁹ abriendo una perspectiva de tratamiento que ha presentado un crecimiento exponencial (Fig. 2).

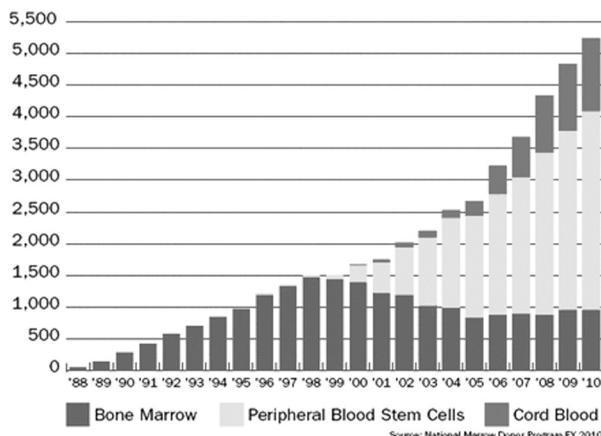


Fig. 2. Origen de las CPH para trasplante alogénico. NMDP 2012.

Hasta el presente se han realizado ya más de 25.000 trasplantes y los bancos de células albergan más de 500.000 unidades donadas para uso público.

Las características particulares de esta fuente de CPH y sus ventajas comparativas con respecto a CPH de MO o de sangre periférica movilizada con G-CSF para trasplante son conocidas: Rápida disponibilidad¹⁰, criterios de compatibilidad HLA más laxos¹¹, su donación no implica riesgos tanto para el recién nacido como para la madre, bajo riesgo de transmisión de infecciones y una relativamente baja probabilidad de generar la enfermedad de injerto vs huésped preservando el efecto de injerto vs tumor.

La contraparte negativa de este producto se debe al fundamentalmente limitado número de CPH con que cuenta cada unidad.

Trasplante de CPH de CU en pacientes pediátricos

Es en pacientes pediátricos en donde se realizaron los dos primeros estudios prospectivos y multicéntricos que demostraron la utilidad y beneficios del uso de CPH de CU para el tratamiento de leucemias agudas. En el primero¹² Kurtzberg incluye a 191 pacientes con leucemia agudas (LLAA), 77% de alto riesgo, logrando una sobrevida de 57,3% a 1 año. En el segundo¹³ Eapen compara en 503 pacientes también con (LLAA) los resultados de CU HLA compatibles (4-6/6) vs MO HLA compatible (7-8/8) de DNR. Los trasplantados con CU obtienen resultados favorables comparados al gold estándar de compatibilidad de 8/8 a nivel alélico de los que recibieron MO respaldando el empleo del CU para el tratamiento de niños con leucemia aguda que carecían de un do-

nante familiar idéntico. También en este trabajo se resalta la importancia de la celularidad contenida en el inóculo de CU, ya que las unidades con bajo número de CPH y 1 diferencia antigénica en el HLA mostraron la misma tasa de engraftment que aquellas con 2 diferencias en HLA pero con una celularidad mayor.

El uso de CPH de CU también ha demostrado utilidad para el tratamiento de enfermedades metabólicas, desórdenes inmunes y hemoglobinopatías¹⁴.

Trasplante de CPH de CU en pacientes adultos

Luego del éxito y aceptación del trasplante de CPH de CU en niños, en 2001¹⁵ se publica una serie de 68 pacientes adultos con leucemias en fase avanzada que luego de recibir un tratamiento condicionante mieloablativo fueron trasplantados con CPH de CU logrando una sobrevida libre de eventos de 26%. Este trabajo resalta que las unidades de CPH con una buena celularidad total, mayor a $2.4 \times 10^7/\text{kg}$ se asocian a una rápida recuperación granulocítica. En forma paralela, las unidades que contaban con más de $1,2 \times 10^5/\text{kg}$ de células CD34+ posibilitaban una mejor sobrevida libre de eventos.

En un estudio que comparó los resultados obtenidos en pacientes trasplantados con CPH de CU vs MO, Rocha¹⁶ reporta que a pesar del retraso en la recuperación hematológica, los pacientes trasplantados con CU obtenían similar sobrevida libre de leucemia (SLE), la misma mortalidad relacionada al tratamiento (MRT) y tasa de recaída.

En forma más reciente el CIBMTR y el Eurocord¹⁷ compararon los resultados de trasplantes con MO o CPH de SP de donante no relacionado vs CPH de CU en un total de 1525 pacientes con LLAA. Tanto para CPH de MO y SP se determinó el sistema HLA a nivel alélico de los locus A, B, C y DR (alta definición) incluyendo pacientes con una compatibilidad 8/8 o 7/8. Para CU, los locus A y B se determinaron a nivel antigénico (definición intermedia - baja) mientras que el DR lo fue a nivel alélico aceptándose hasta 2 diferencias (4-6/6). El análisis pudo demostrar una mayor MRT pero menor tasa de recaída y GVHD con CU. La sobrevida libre de leucemia fueron comparables con las tres fuentes de CPH. Estos resultados y otros confirman que el trasplante de CU es una alternativa a considerar en pacientes adultos.

Superando la barrera de la baja celularidad

Trasplante doble de CU

Una de las estrategias posibles para acelerar la recuperación hematológica luego del trasplante de

CU es aumentar el número de CPH empleando 2 unidades de CU. La mayoría de los adultos no cuentan con una unidad de CU que tenga el umbral mínimo de células nucleadas de $2.5 \times 10^7/\text{kg}$ o de $1,7 \times 10^7/\text{kg}$ de células CD 34+. Para superar el límite inferior de células, la Universidad de Minnesota (18, 19) reporta dos estudios empleando 2 unidades de CU en forma concomitante luego de condicionantes mieloablativos en 21 pacientes adultos con leucemia aguda. Todos los pacientes tuvieron engraftment granulocítico en una media de 23 días (r, 15-41). El estudio de la quimera demostró que al día + 21 post trasplante, en el 80% de los pacientes, se detectaba solo 1 de los 2 CU, y que este CU era el responsable de la hematopoyesis a largo plazo.

Otra observación importante luego del uso de 2 CU es la alta incidencia de GVHD agudo.

Mac Millan (20) compara la incidencia de GVHD agudo empleando 2 CU vs 1CU. Con el uso de 2 CU o 1 CU, la incidencia de GVHD agudo grados II a IV fue de 58% vs 39% respectivamente. Sin embargo, la MRT fue significativamente menor con el uso de 2 CU (24% vs 39%).

Esta mayor incidencia de GVHD aguda podría explicar en parte la menor tasa de recaída leucémica que presentan los pacientes que son trasplantados con 2 CU. En un estudio de 104 pacientes adultos con neoplasias linfoides, Rodriguez (21) compara la tasa de recaída de los pacientes que recibieron 1 CU vs 2 CU (38% vs 13%). Una explicación para este fenómeno podría atribuirse a una mayor aloreatividad que condicionaría un mayor efecto de injerto vs tumor cuando son empleados 2 CU.

En un estudio conjunto entre el Fred Hutchinson Cancer Center y la Universidad de Minnesota se comparó los resultados de 536 pacientes con LLAA, 128 con doble CU, 204 de donante familiar y 204 DNR. El riesgo de recaída fue significativamente menor en doble CU comparado con dte. familiar y DNR (15% vs 43% y 37% respectivamente). La MRT fue más alta en doble CU y menor con dte. familiar y DNR (34% vs 24% y 14% respectivamente). Finalmente la sobrevida libre de leucemia no tuvo diferencias entre los 3 grupos (45% a 60% a 1 año)²².

Nuevas estrategias para mejorar resultados

Son campo de recientes avances con promisorios resultados la expansión ex vivo²³, la aplicación intraósea de las CPH de CU²⁴, el trasplante en tándem empleando el soporte de CPH de un donante haploidéntico adicionado al CU²⁵ y el uso de agentes que mejoran el proceso de homing²⁶.

Trasplante con donante haploideéntico

El 50% de los pacientes que requieran de un trasplante alogénico no cuenta con un donante disponible en el momento preciso. Si se lo halla, debido al tiempo que insume el proceso de búsqueda – obtención – envío, es posible que no llegará a tiempo.

La herencia del sistema mayor de histocompatibilidad mediante el aporte de un haplotipo (la mitad del feno – genotipo) materno y otro paterno implica que el producto (hijo paciente) comparte uno de ellos con cada progenitor. A su vez, en el caso de que el propósito (paciente) tenga descendencia, esta compartirá con él también un haplotipo HLA. La chance de que hermanos compartan un haplotipo es del 50%. Debido a lo anterior, la posibilidad de contar con un donante haploideéntico dentro de familiares de primer grado es del 95%²⁷.

En la selección de un donante haploideéntico se debe tener en cuenta la presencia de anticuerpos (ATC) contra el HLA del donante. La presencia de los mismos es una contraindicación para el uso de ese donante ya que aumenta significativamente la tasa de rechazo²⁸. Los ATC anti HLA se pueden detectar mediante el test de linfocitotoxicidad por cross match, cross match por citometría de flujo o inmunoensayo en fase sólida usando esferas conjugadas a moléculas específicas del HLA.

El mayor obstáculo a superar en este tipo de trasplantes (haploideénticos) es la intensa aloreactividad bi-direccional que resulta en una alta tasa de rechazo o sea la reactividad del huésped contra el injerto y la reacción contraria, del injerto contra el huésped. Todo ello confiere a estos trasplantes, cuando no se interviene sobre la población de linfocitos T de alguna manera, una alta tasa de morbi-mortalidad.

Los primeros ensayos, con injertos sin deplecionar los linfocitos T o T repletos (TR) reportaron GVHD severa y MRT mayor al 50%²⁹. En vista de las evidencias de que las células T eran las causales de la GVHD se ensayaron procedimientos para deplecionar ex vivo a los injertos, injertos T deplecionados (TD). Estos trasplantes TD mostraron una muy baja incidencia de GVHD pero se acompañan de una alta tasa de rechazo y recaída³⁰.

Lo que quedó en claro luego de estos primeros ensayos fue lo siguiente:

Si el trasplante se hacía sin modificar el componente T del injerto, la GVHD era muy severa. Si se deplecionan dichas células del injerto, el rechazo es muy frecuente y si se acondiciona al receptor con una inmunodepresión suficiente como para tolerar el engraftment de un injerto TD, la reconstitución inmune

post trasplante es tan lenta que la incidencia de infecciones oportunistas conlleva una MRT excesiva.

El objetivo entonces es lograr el engraftment mientras se mitiga la GVHD y preserva la reconstitución inmune pos-trasplante.

Las altas dosis de ciclofosfamida (Cy) post trasplante (PTCY) son una forma de ejercer una importante depleción in vivo de linfocitos T preservando a las CPH. Ya son múltiples los ensayos empleando esta metodología³¹. El mecanismo de acción de PTCY se fundamenta en que las CPH expresan altos niveles de aldehído dehidrogenasa 1 (ALDH1), que es el principal inactivador de la ciclofosfamida en el organismo, mientras que los linfocitos generalmente expresan bajos niveles de ALDH1.

Una prueba de esta actividad es el tratamiento de la anemia aplásica y de otras enfermedades autoinmunes con altas dosis de Cy sin rescate de CPH. Raiola describe los resultados de 50 pacientes con malignidades hematológicas acondicionados con regímenes mieloablativos, donantes haploideénticos y PTCY. Edad media 42 a. 23 en RC y 27 con enfermedad activa. Con una media de seguimiento de 333 días, la MRT fue del 18% y la tasa de recaída del 26%. La GVHD grados II a IV fue del 12%³².

Di Bartolomeo reporta los resultados de 80 pacientes con leucemias agudas que recibieron HSC de donantes haploideénticos movilizados con G-CSF. Su estrategia para disminuir la incidencia de GVHD es el uso de un agresivo esquema de prevención de la GVHD que incluye 5 drogas: ATG Fresenius, ciclosporina A, metotrexato, micofenolato y basiliximab³³. La GVHD aguda grados II a IV fue del 24% y a 18 meses el 45% de los pacientes se hallan vivos y en RC.

CONCLUSIÓN

El trasplante empleando a un hermano histoidéntico todavía los ofrece mejores resultados pero las diferencias comparativas con los llamados donantes alternativos han disminuido y es muy posible que lo sigan haciendo.

Lo que motiva la escasa diferencia en los resultados es fundamentalmente la disminución en la mortalidad relacionada al trasplante y en que la recaída sigue siendo la principal falla en esta metodología de tratamiento cualquiera sea la fuente de CPH.

A la pregunta de cuál es el mejor donante, mi respuesta es:

El que esté disponible en el momento de que el paciente lo necesite.

No esperemos al donante ideal.

Es posible que llegue tarde.

BIBLIOGRAFÍA

1. Passweg JR, Baldomero H, Gratwohl A, et al. The EBMT activity survey: 1990-2010. **Bone Marrow Trans.** 2012 Jul; 47(7): 906-23.
2. Jaimovich, G. Fernandez Escobar, N. Requejo, A. et al. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas de donante no relacionado en 61 pacientes. Período 2004-2010. **Hematología** 2012; Vol 16 N° 2: 69-78.
3. Abichain P., Basquiera A., Caeiro G. et al. Tiempos para la identificación de un donante no emparentado HLA compatible en el Hospital. Abstract 128, XX Congreso Argentino de Hematología.
4. Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. **Lancet Oncol.** 2009; 10(9): 855-864.
5. Bacigalupo A, Socie' G, Lanino E, et al. Fludarabine, cyclophosphamide, antithymocyte globulin, with or without low dose total body irradiation, for alternative donor transplants, in acquired severe aplastic anemia: a retrospective study from the EBMT-SAA Working Party. **Haematologica** 2010 95(6): 976-982.
6. Samarasinghe S, Steward C, Hiwarkar P, et al. Excellent outcome of matched unrelated donor transplantation in paediatric aplastic anaemia following failure with immunosuppressive therapy: a United Kingdom multicentre retrospective experience. **Br J Haematol** 2010 157(3): 339-346.
7. Zhang MJ, Davies SM, Camitta BM, et al. Comparison of outcomes after HLA-matched sibling and unrelated donor transplantation for children with high-risk acute lymphoblastic leukemia. **Biol Blood Marrow Transplant** 2012 18(8): 1204-1210.
8. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. **Blood** 2008 112: 4318-4327.
9. Gluckman E, Broxmeyer HA, Auerbach AD et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from HLA-identical sibling. **N Engl J Med.** 1989; 321: 1174-1178
10. Barker JN, Krepski TP, DeFor TE, et al. Searching for unrelated donor hematopoietic stem cells: availability and speed of umbilical cord blood versus bone marrow. **Biol Blood Marrow Transplant** 8: 257-260.
11. Petersdorf EW, Gooley TA, Anasetti C, et al. Optimizing outcome after unrelated marrow transplantation by comprehensive matching of HLA class I and II alleles in the donor and recipient. **Blood** 92: 3515-3520.
12. Kurtzberg J, Prasad VK, Carter SL, et al. Results of the Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. **Blood** 2008 112: 4318-4327.
13. Eapen M, Rubinstein P, Zhang MJ, et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study. **Lancet** 2007 369: 1947-1954.
14. Prasad VK, Mendizabal A, Parikh SH, et al. Unrelated donor umbilical cord blood transplantation for inherited metabolic disorders in 159 pediatric patients from a single center: influence of cellular composition of the graft on transplantation outcomes. **Blood** 2008 ,112: 2979-2989
15. Laughlin MJ, Barker J, Bambach B, et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. **N Engl J Med** 2001 344: 1815-1822.
16. Rocha V, Labopin M, Sanz G, et al. Transplants of umbilical-cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with acute leukemia. **N Engl J Med** 2004 351: 2276-2285.
17. Eapen M, Rocha V, Sanz G, et al. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis. **Lancet Oncol** 2010 11: 653-660.
18. Barker JN, Weisdorf DJ, DeFor TE, et al. Transplantation of 2 partially HLA-matched umbilical cord blood units to enhance engraftment in adults with hematologic malignancy. **Blood** 2005 105: 1343-1347.
19. Brunstein CG, Barker JN, Weisdorf DJ, et al. Umbilical cord blood transplantation after nonmyeloablative conditioning: impact on transplantation outcomes in 110 adults with hematologic disease. **Blood** 2007 110: 3064-3070.
20. MacMillan ML, Weisdorf DJ, Brunstein CG, et al. Acute graft-versus-host disease after unrelated donor umbilical cord blood transplantation: analysis of risk factors. **Blood** 2009 113: 2410-2415.
21. Rodrigues CA, Sanz G, Brunstein CG, et al. Analysis of risk factors for outcomes after unrelated cord blood transplantation in adults with lymphoid malignancies: a study by the Eurocord-Netcord and lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. **J Clin Oncol** 2009 27: 256-263.
22. Brunstein CG, Gutman JA, Weisdorf DJ, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood. **Blood** 2010 116: 4693-4699.
23. de Lima M, McMannis J, Gee A, et al. (2008) Transplantation of ex vivo expanded cord blood cells using the copper chelator tetraethylenepentamine: a phase I/II clinical trial. **Bone Marrow Transplant** 41: 771-778.
24. Frassoni F, Gualandi F, Podesta M, et al. (2008) Direct intrabone transplant of unrelated cord-blood cells in acute leukaemia: a phase I/II study. **Lancet Oncol** 9: 831-839.
25. Fernández MN, Regidor C, Cabrera R, et al. (2003) Unrelated umbilical cord blood transplants in adults: Early recovery of neutrophils by supportive co-transplantation of a low number of highly purified peripheral blood CD34+ cells from an HLA-haploidentical donor. **Exp Hematol** 31: 535-544.
26. Robinson SN, Simmons PJ, Thomas MW, et al. (2012) Ex vivo fucosylation improves human cord blood engraftment in NOD-SCID IL-2Rgamma(null) mice. **Exp Hematol** 40(6):445-456.
27. Gladstone DE, Zachary A, Fuchs EJ, et al. Desensitization for mismatched hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) [abstract]. **Blood** (ASH Annual Meeting Abstracts). 2011; 118(21): 1955.
28. Anasetti C, Amos D, Beatty PG, et al. Effect of HLA compatibility on engraftment of bone marrow transplants in patients with leukemia or lymphoma. **N Engl J Med.** 1989; 320(4):197-204
29. Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings. **N Engl J Med.** 1985; 313(13): 765-771.
30. Ash RC, Horowitz MM, Gale RP, et al. Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. **Bone Marrow Transplant.** 1991; 7(6): 443-452.

31. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, post-transplantation cyclophosphamide. **Biol Blood Marrow Transplant.** 2008;14: 641-650.
32. Unmanipulated Haploidentical Bone Marrow Transplantation and Posttransplantation Cyclophosphamide for Hematologic Malignancies after Myeloablative Conditioning Anna Maria Raiola, Alida Dominietto, Anna Ghiso, Carmen Di Grazia, **Biol Blood and Marrow Transpl.** 2012 en prensa
33. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematological malignancies Paolo Di Bartolomeo, Stella Santarone, Gottardo De Angelis. **Blood** Prepublished online November 19, 2012