

El trasplante de médula ósea como puente hacia los nuevos tratamientos

Bone marrow transplant; the bridge for the new treatments

Milone JH

Área Hematología. Hospital Italiano La Plata

jmilone@italianolaplata.org.ar



CONFERENCIA
NACIONAL
Dr. Alfredo Pavlovsky

HEMATOLOGÍA
Volumen 21 N° Extraordinario: 213-219
XXIII Congreso Argentino
de Hematología
Noviembre 2017

Palabras claves: terapia,
TMO,
puente.

Keywords: therapy,
BMT,
bridge.

En las últimas décadas hemos hablado, y la literatura médica lo ha citado, de la alternativa de diferentes esquemas terapéuticos que les permitían a los pacientes llegar al trasplante de médula ósea (TMO-ATMO). Lo que conocemos como terapia puente.

En esta presentación, y basados en nuestra experiencia profesional, intentaremos mostrar la alternativa inversa: de qué manera el trasplante contribuyó a que los pacientes llegaran a otra instancia terapéutica, el aporte del trasplante a la comprensión fisiopatológica de determinadas hemopatías y la metodología del trasplante como sistema para acceder a equipos de trabajo nuevos y más desarrollados en la atención de la patología hematológica de alta complejidad.

“La otra mano del puente”

1. El aporte del TMO en la comprensión fisiopatológica de la leucemia mieloide crónica (LMC). La remisión de la enfermedad, más allá de la presencia clínica hematológica. La trascendencia de la respuesta molecular.

La LMC fue durante décadas una hemopatía maligna de baja incidencia, pero muy grave. Evolucionaba inexorablemente con la quimioterapia oral a estadios avanzados que determinaba la muerte de los pacientes en crisis blástica. El trasplante alogénico de médula ósea, única terapia curativa conocida entonces, estaba reservada para pacientes con donantes histoidénticos relacionados (25% a 30% de la

población). Los pacientes se trasplantaban en fase crónica y el trasplante mostraba consistentemente la capacidad de conseguir remisión citogenética y molecular. Y los pacientes que mantenían la enfermedad molecular negativa (EMR-) tenían alta probabilidad de curarse⁽¹⁾. Primer indicio de la trascendencia clínica de la EMR⁽²⁾.

Entre abril de 1993 y octubre 2016 nuestro equipo realizó 53 TMO a pacientes con LMC: 37 en fase crónica (FC) y 15 en fase acelerada (FA) o crisis blástica (CB). 38 de ellos fueron mieloablativos y el resto con acondicionamiento de intensidad reducida. Con respecto a la fuente de células hematopoyéticas, 39 fueron relacionados histoidénticos, 10 no relacionadas de banco y 3 relacionados haploidénticos. Con un seguimiento medio de 75 meses (rango de 6 a 300) no ha sido alcanzada la sobrevida media en los pacientes trasplantados en FC. Una curva con clara meseta que muestra curación de enfermedad y un 20% de los pacientes sobreviven cuando fueron trasplantados en CB y FA (Gráfico 1).

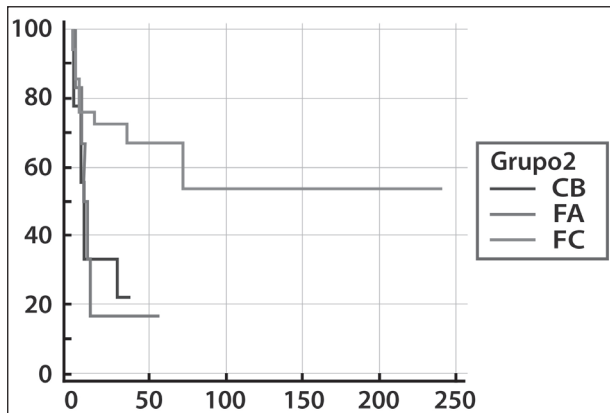


Gráfico 1. LMC-TMO: Curvas de sobrevida de acuerdo a fases

Es muy interesante observar en un grupo de 19 pacientes en los que se realiza un sub-análisis que comprendía el seguimiento post-TMO, evaluando enfermedad de injerto vs huésped aguda y crónica (EICH A-C) y bcr/abl cualitativo y presencia citogenética de la enfermedad. Hay una clara relación de la sobrevida prolongada con la negatividad del bcr/abl. Y el control molecular con la EICH A y C y su efecto anti leucémico⁽³⁾ (Gráfico 2).

En LMC el TMO demostró la trascendencia de la remisión molecular como indicador de transición imprescindible para la curación y/o larga sobrevida de la enfermedad. Hecho extensamente corroborado

con los tratamientos modernos de inhibidores de tirosinquinasa (ITK)⁽⁴⁻⁵⁾.

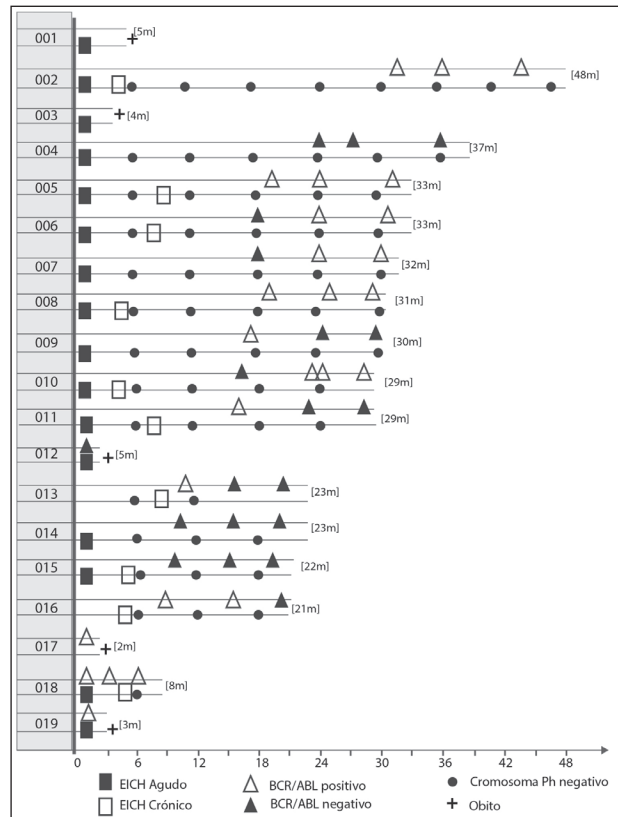


Gráfico 2. Evolución post trasplante

2. El sistema inmune como herramienta terapéutica en hemopatías malignas

El mecanismo de curación del TMO comprende instancias bien conocidas: el acondicionamiento, tratamiento pre trasplante que comprende dosis mieloablativas de quimioterapia y/o radioterapia extendida y una reacción inmune inducida por los linfocitos del donante conocido como enfermedad de injerto vs tumor (EIVT)⁽⁶⁻⁷⁻⁸⁾.

En nuestro programa hemos aplicado la infusión de linfocitos del donante (IDL) según técnica presentada⁽⁹⁾, con el objetivo de conseguir el control efectivo de la enfermedad. 45 pacientes fueron sometidos a 72 infusiones con una media de seguimiento de 51 meses. No se observaron citopenias relacionadas. Presentaron EICH A 5% y EICH C 40%. Un 65% de los pacientes presentaron control efectivo de la enfermedad atribuible a EIVT, con una media de sobrevida de 75 meses⁽⁹⁾.

Este efecto inmune de control de la enfermedad que se conociera desde la beceigización de Mathé⁽¹⁰⁾, pasando por el levamizol⁽¹¹⁾ e interferón⁽¹²⁾ encontró en

el trasplante un claro ejemplo de su utilidad. Incluso no sólo en el desarrollo espontáneo sino también en la posibilidad de inducirlo con la ILD.

Hoy todo este conocimiento se aplica a la moderna inmunoterapia del cáncer. Anticuerpos que actúan sobre blancos específicos del tumor: rituximab, ofatumumab, obinotuzumab, daratumumab; anticuerpos conjugados: brentuximab-vedotin; drogas que modulan la respuesta inmune: IMiDs; otras que bloquean mecanismos de escape o activan respuestas: elotuzumab y nivolumab⁽¹³⁾.

3. La prolongación de la vida permite a los pacientes acceder a nuevas instancias terapéuticas. El trasplante autólogo en mieloma múltiple (MM) es un claro indicador de esta alternativa.

Los distintos tratamientos aplicados a MM en los últimos años han significado un aumento progresivo de la sobrevida de los pacientes. Kumar y col analizan la evolución histórica demostrando un mejoramiento continuo, especialmente impactado por el

ATMO y las nuevas drogas⁽¹⁴⁾.

Entre abril 1993 y diciembre 2016 asistimos en el Hospital 299 pacientes con MM, de los cuales 163 fueron sometidos a ATMO. Cuando analizamos los distintos esquemas de inducción, la evaluación se observa en la **Tabla 1**. Con un seguimiento medio de 55 meses, la sobrevida global de todos los pacientes es de 72 meses (**Gráfico 3**).

Y si se analizan los pacientes que fueran inducidos con esquemas que contienen bortezomib, la media de sobrevida, aún no fue alcanzada (**Gráfico 4**).

Tres pacientes que asistimos en el Hospital podrían presentarse como un claro ejemplo de esta evolución. AD, AG y RR fueron diagnosticados en 1992, 1995 y 2004. Recibieron quimioterapia de inducción, seguida de trasplante autólogo y posteriormente inhibidores de proteosomas e IMiDs, en una larga evolución y en sucesivas recaídas.

A pesar de las nuevas drogas y su altísimo porcentaje de respuestas en la inducción, el ATMO continúa inserto en el tratamiento de primera línea de los pacientes con MM aptos para realizarlo⁽¹⁵⁾.

Tabla 1. Evolución del MM sometidos a ATMO de acuerdo a la inducción

Inducción	VAD	Talidomida / Dexa	CIBORD
Nº	57	58	34
SG 5 años	66%	65%	80%
SG media	98 meses	75 meses	NA

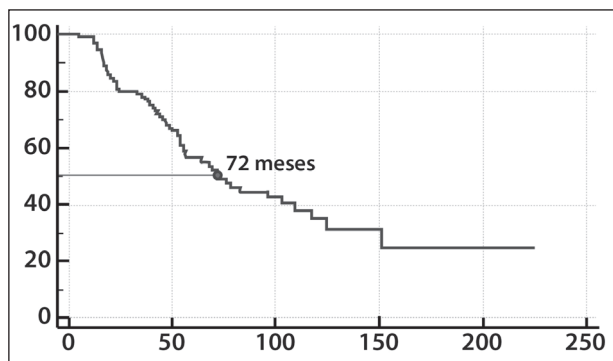


Gráfico 3. Sobrevida global de 163 pacientes con MM que recibieron ATMO

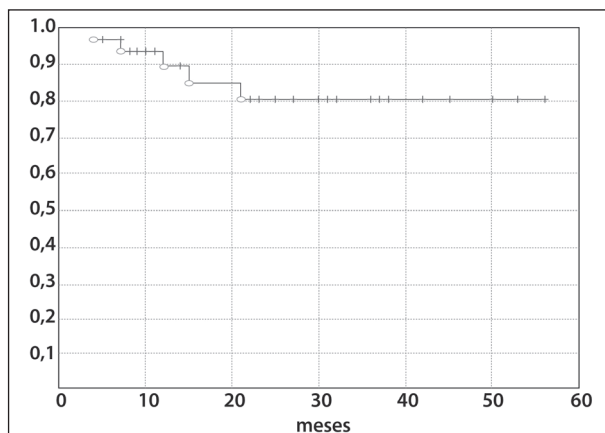


Gráfico 4. Sobrevida de los pacientes con MM sometidos a ATMO y que fueran inducidos con Cibord

4. El impulso del trasplante para el desarrollo de la Hematología en el país

Corría el año 1986 y los centros de Hematología tradicionales e importantes del país cumplían con

su función asistencial y de investigación, intentando dar respuesta al desafío de las enfermedades he-

matológicas. La realización del primer trasplante de médula ósea por el equipo del Dr. Eduardo Bullorsky en el Hospital Británico en ese año y lo que se vivía a nivel internacional sobre una escalada de aplicación asistencial del procedimiento, motivó a varios equipos en el país a desarrollar programas de trasplante. Rotaciones formativas en el exterior, constitución de grupos de trabajo, convocatoria a otras especialidades en el manejo de pacientes hematológicos de alta complejidad, construcción de nuevos servicios y unidades de internación.

Ése fue nuestro caso cuando fuimos convocados por la Fundación Mainetti para el desarrollo de un programa de trasplante, que concretamos a partir de 1993, realizando el primer trasplante en la Provincia de Buenos Aires y dando alternativa de atención a un gran número de pacientes hematológicos de este estado y del resto del país. El proyecto pudimos replicarlo en el Hospital Italiano La Plata a partir del año 2005, cuando dejó de funcionar el Hospital de la Fundación. También allí, a partir del trasplante, se pudo constituir un equipo de profesionales con una sistemática de trabajo protocolizado, con laboratorios de última generación y una unidad de internación hematológica que brinda una atención de excelencia y accesible.

El trasplante ha sido un motor de desarrollo para la Hematología en Argentina. Su implementación promovió el trabajo sistemático y cooperativo (GATMO), desarrollando centros con mejor calidad de atención y más seguros.

5. Nuevas fuentes de células hematopoyéticas, prácticamente hoy todos los pacientes que lo necesitan poseen un donante

La disponibilidad de donante histoidéntico relacionado fue, durante décadas, una limitación insalvable para la realización de TMO. 25-30% de los pacientes con indicación presentaban donante de estas características. Mucho se trabajó para brindar otras opciones a estos pacientes con fuentes alternativas de células, y de esa manera se organizaron los Registros Voluntarios de Donantes y los Bancos de Células de Cordón Umbilical (CU) y, más modernamente, nuevas metodologías en el procedimiento. El "Programa Bancel" que desarrollamos en 1998 se inscribe en este camino. Banco de células pro-

genitoras de cordón umbilical, concretado entre el Instituto de Trasplante de Médula Ósea (ITMO) y el Servicio de Obstetricia del Hospital Italiano La Plata, fue de los primeros en Sudamérica.

Se realizaron 245 donaciones, con 226 colectas y 208 criopreservaciones, concretando todos los estudios serológicos e inmunohematológicos y evaluación del producto por células nucleadas totales (CNT), células CD34 y unidades formadoras de colonias. Las células estuvieron disponibles en el Bone Marrow Donors Worldwide, cuando había en el mundo 29 bancos de CPH de CU⁽¹⁶⁾.

La APHEM (Asociación de Pacientes Hematológicos) promovió una ley en la Legislatura de la Provincia de Buenos Aires para la promoción de los bancos de CPH de CU que fue sancionada en el 2003.

El Dr. Víctor H. Morales, miembro fundador de nuestro equipo, organizó y dirigió el Registro Argentino de Células Progenitoras Hematopoyéticas que hoy lleva su nombre.

Buscando nuevas alternativas para los pacientes que no poseen donantes, ya en la década del 90 aplicamos la fuente de donantes no histoidénticos para pacientes con indicación formal de trasplante. En ese momento utilizamos la selección positiva de CD34, como metodología de purga in vitro de linfocitos del donante. A pesar de eso los pacientes desarrollaban EICH A grave, difícil de controlar⁽¹⁷⁾.

A partir de la introducción de la ciclofosfamida post-infusión de células hematopoyéticas como herramienta inmunosupresora⁽¹⁸⁾, hemos desarrollado un nuevo programa de trasplante con donante haploidéntico. Entre agosto del 2014 y mayo del 2017 hemos realizado 41 TMO (24 hombres y 17 mujeres) con donantes haploidénticos (**Tabla 2**).

Con un promedio de seguimiento de 9,5 meses están vivos en remisión 16 de ellos. Nuestros pacientes han sido incluidos en la experiencia nacional con esta práctica⁽¹⁹⁾.

El TMO con donante haploidéntico es una alternativa rápida y efectiva tanto en la experiencia nacional como internacional y representa una nueva posibilidad terapéutica. La disponibilidad de donantes nos ha permitido implementar programas terapéuticos en secuencia con tiempos fijos, sobre todo en leucemias agudas refractarias o recaídas.

Tabla 2. Características de los pacientes que recibieron TMO-haploidéntico.

Patología	Status	Pacientes	Total
LH	≥ RP o EP	6	6
LLA	RC1	3	11
	RC2	4	
	c/actividad de enf.	4	
LMA	RC1	7	16
	RC2	8	
	c/actividad de enf.	1	
LMC	fase avanzada	5	5
LNH	> RP o EP	1	1
SMD	prog de enfermedad		

6. Otro ejemplo interesante en el impacto que ha tenido el ATMO en la prolongación de vida de los pacientes es el linfoma de Hodgkin (LH)

Es bien conocida la utilidad del ATMO para rescatar pacientes con LH, recaídos o refractarios (RR)⁽²⁰⁻²¹⁾. En nuestra experiencia, hemos asistido de 241 pacientes con LH. A partir del año 2005, fueron incluidos en el protocolo GATLA LH05⁽²²⁾, 132 de ellos fueron sometidos a ATMO. Si los pacientes recaen o son reci-

bidos en ese estado, se indica terapia con esquema de 2ª línea ESHAP (etopósido, solumedrol, altas dosis de Ara-C y cisplatino)⁽²³⁾ 40%, o GVD (gencitabine, vinorelbine y doxorubicina liposomal)⁽²⁴⁾ 21% u otros. Las características de los pacientes con LH sometidos a ATMO se resumen en la **Figura 1**.

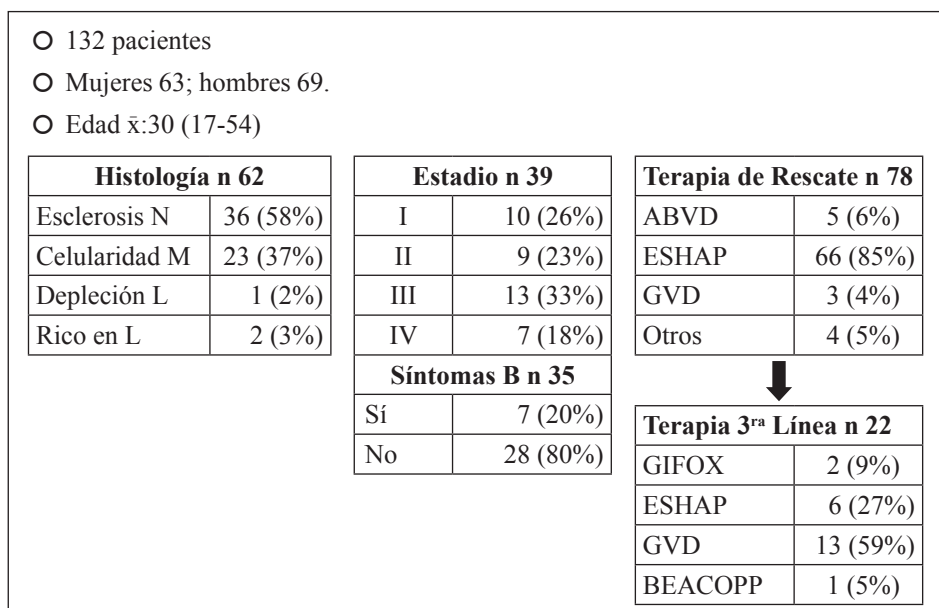


Figura 1. Características de los pacientes con LH-RR

Acondicionados en un 91% de los casos con CBV (ciclofosfamida, BCNU, etopósido)⁽²⁵⁾. En la evolución se observa el impacto de la evaluación metabólica del linfoma previa al ATMO a través del PET. Pacientes PET negativo tienen una SLE significativamente mejor que la de los PET + (**Gráfico 5**).

El ATMO no sólo cura a un porcentaje importante de pacientes con LH RR, sino que prolonga la vida del resto, lo que les ha permitido acceder a nuevas instancias terapéuticas. En la experiencia argentina con brentuximab-vedotin, en la que están incluidos 12 pacientes tratados en nuestro Hospital, del total de 112 un 60% era re-

caído post-ATMO⁽²⁶⁾.

En el caso del nivolumab, anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la interacción PD1: PD-L1 restaurando la actividad inmune, está aprobado por FDA y ANMAT para LH clásico recaído a brentuximab-vedotin y ATMO⁽²⁷⁾.

El ATMO cura aproximadamente la mitad de los pacientes con LH RR, y al prolongar la vida a un grupo del resto de los pacientes les permite acceder a nuevas terapias que, fundamentalmente, buscan mecanismos inmunes de control.

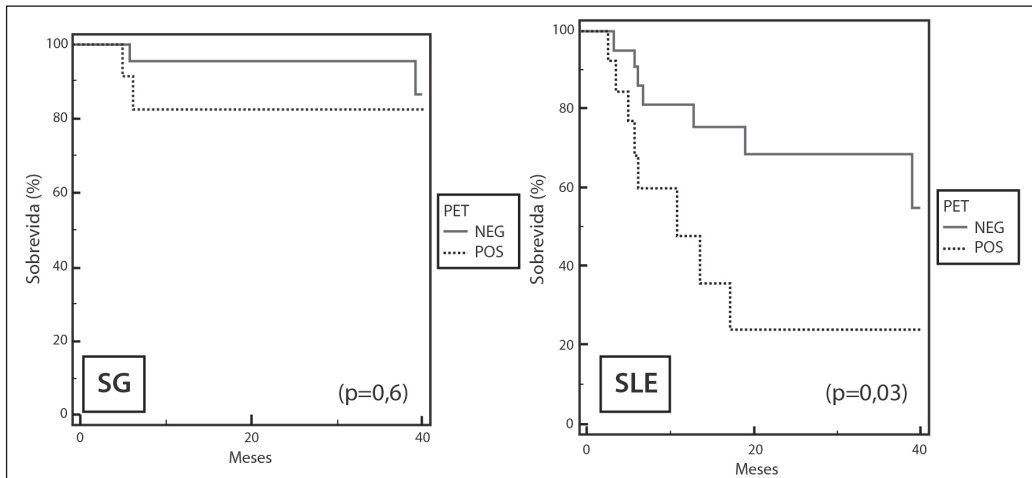


Gráfico 5. Sobrevida global y libre de evento en pacientes con PET positivo vs PET negativo

Conclusiones

El trasplante en sus distintas metodologías, alogénico y autólogo, continúa siendo la única alternativa para un grupo de pacientes con hemopatías graves de mal pronóstico y/o recaídos refractarios.

El análisis de la evolución de los mismos nos ha permitido comprender distintas alternativas, como el control inmune o la trascendencia de las pequeñas masas tumorales.

Existe una interacción dinámica entre el trasplante y las nuevas drogas para los tratamientos hematológicos. Los pacientes llegan en mejor estado al trasplante y, en otros casos, es el trasplante lo que les permite a los pacientes acceder a nuevos fármacos.

Los equipos de trabajo formados y entrenados para la realización del trasplante, extienden su labor a una mejor calidad en la atención para todos los pacientes.

Agradecimientos

A los equipos de trabajo del Instituto de Trasplante de Médula Ósea y del Hospital Italiano La Plata, que creyeron en un proyecto y desarrollaron una tarea profesional, dedicada y solidaria. A los pacientes y sus familiares que, en momentos difíciles, confiaron en nuestro equipo. A los colegas hematólogos con los que hemos compartido momentos y responsabilidades.

Declaración de conflictos de interés:

El autor declara que no posee conflictos de interés.

Bibliografía

1. Barret J and Sawa I. The Role of stem cell transplantation for chronic myelogenous leukemia in the 21 st century. *Blood*. 21 May 2015. Vol 125. N 21.
2. Milone J. El trasplante de médula ósea en leucemia mieloide crónica en los tiempos del STI-571. *Suplemento de la Revista de la Sociedad Argentina de Hematología*. 14-18. Junio 2002.
3. Milone J, Bordone J, Etchegoyen O y col. *Trasplante de Médula Ósea en Leucemia Mieloi-de Crónica*. *Medicina*. 1999; 59: 1-10.
4. Radich J. Stem cell transplant for CML in the imatinib era. *Semin Hematol*. 2010. Oct 47(4): 354-31.
5. Saubele S, Hehlmann R, Gratwohl A and Hochhaus A. Outcome of patients with CML after SCT in the era of tyrosine kinase inhibitors. *Bone Marrow Transplantation*. 2012; 47, 304;doi: 10.1038.
6. Xiao-Jun Huang, Dai-Hong Liu, Kai-Yan Liu y col. Donor Lymphocyte infusion for the treatment of Leukemia relapse after HLA-Mismatched/Haploidentical T-Cell-Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Haematologica*. 2007; 92: 414-417.

7. Guglielmi C, Arcese W, Dazzi F y col. Donor lymphocyte infusion for relapsed chronic myelogenous leukemia: prognostic relevance of the initial cell dose. *Blood*. 2002; 100: 397-405.
8. Deol A and Lawrence G. Role of donor lymphocyte infusions in relapsed hematological malignancies after stem cell transplantation revisited. *Cancer Treat Rev*. 2010, Nov; 36(7): 528-538.
9. López L, Napal J, Prates MV y col. PA189 XXI Congreso Argentino de Hematología. 2013.
10. Mathé G, Amiel JL, Schuwarzenberg L y col. Active immunotherapy for acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 1: 97. 1969.
11. Lehtinen M, Ahrenberg P, Hänninen A y col. The Finnish leukaemia group: levamisole in maintenance therapy of acute myeloid leukemia in adults. *Recent Results Cancer Res*. 1982;80:70-2.
12. Goldstein D, Laszlo J. The role of interferon in cancer therapy: a current perspective. *CA Cancer J Clin*. 1988 Sep-Oct;38(5):258-77.
13. Vanneman M and Dranoff G. Combining Immunotherapy and Targeted Therapies in Cancer Treatment. *Nat Rev Cancer*. 2012 Mar 22; 12(4).
14. Kumar S, Rajkumar V, Dispenzieri A y col. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood*. 2008;111(5):2516-2520.
15. Van Rhee F, Giralt S and Barlogie B. The future of autologous stem cell transplantation in myeloma. *Blood*. 2014,17 July, Vol 124 N3.
16. Morales V, Milone J, Etchegoyen O y col. Banco de células progenitoras hematopoyéticas de cordón umbilical. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001; 61: 843-848.
17. Milone J. "Selección Positiva de Células CD 34 : aspectos técnicos, su aplicación clínica en trasplante de precursores hematopoyéticos". VIII Congreso Argentino de Cancerología y 5as. Jornadas de Enfermería Oncológica. Sociedad Argentina de Cancerología. Bs. As. 24 a 26 de Septiembre 1998.
18. Mancusi A, Ruggeri L, Velardi A. Haploidentical hematopoietic transplantation for the cure of leukemia: from its biology to clinical translation. *Blood*. 2016 Dec 8 x Vol 128, N 23.
19. Martínez Rolón J, Ferini G, Trucco J y col. Trasplante Haploidentico en Neoplasias Mieloides: Experiencia Argentina. Presentado en I Congreso Argentino de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas. 2017.
20. Illés A, Somn Z, Udvardy M y col. Treatment of relapsed Hodgkin lymphoma after autologous stem cell transplantation. *Orv Hetil*. 2017. Aug; 158(34): 1338-1345.
21. Wilke C, Cao Q, Dusenbery KE y col. Role of Consolidative Radiation Therapy After Autologous Hematopoietic Cell Transplantation for the Treatment of Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. *Int. J. Radiat Oncol. Biol Phys*. 2017. Sep 1; 99(1): 94-102.
22. Pavlovsky A, Fernandez I, Kurgansky N y col. PET-CT adapted therapy after 3 cycles of ABVD to all stages of Hodgkin Lymphoma GATLA Trial HL-05. EHA Learning Center. Jun 10, 2016; 135141.
23. Labrador J, Cabrero-Calvo M, Pérez-López E y col. ESHAP as salvage therapy for relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol*. 2014 Oct;93(10):1745-53.
24. Bartlett NL1, Niedzwiecki D, Johnson JL y col. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol*. 2007 Jun;18(6):1071-9.
25. Rossi H, Becker S, Emmons R, Westervelt V y col. High-dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) conditioning before allogeneic stem cell transplantation for patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Bone Marrow Transplantation*. (2003) 31, 441-446.
26. Negri Aranguren F, Prates MV, Burgos R y col. Resultados de la experiencia argentina con el uso de brentuximab vedotin: una nueva alternativa terapéutica en pacientes con linfoma de Hodgkin recaído o refractario. *Hematología*. 2016 Mayo - Agosto. Volumen 20 n° 2: 159-164.
27. Ansell S, Lesokhin A, Borrello I y col. PD-1 Blockade with Nivolumab in Relapsed or Refractory Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2015; 372:311-319. January 22, 2015.