

Transplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico no mieloablativo: Casuística de un solo centro

A. M^a Bautista, A. Sampol, A. Gutiérrez, C. Ballester, M. Canaro, J. Besalduch

Servicio de Hematología y Hemoterapia.
Hospital Universitari Son Dureta

Resumen

El objetivo de este trabajo es investigar la toxicidad y demostrar la factibilidad y eficacia del injerto hematopoyético proveniente de un donante emparentado HLA-idéntico tras un acondicionamiento no mieloablativo en pacientes con enfermedades hematológicas de alto riesgo. Incluye 37 pacientes a los que se les realizó un TPH de sangre periférica procedente de un hermano HLA-idéntico. La mediana de células mononucleadas, CD3+ y CD34+ infundidas fue de 4,7 (1-9,7) x 10⁸/Kg, 5,8 (1-36,3) x 10⁷/Kg y 3,1 (1,3-9) x 10⁶/Kg, respectivamente. La recuperación de neutrófilos se produjo en 17 días tras la infusión (7-39) y de plaquetas en 15 días (9-96). En la mayoría de pacientes se detectó un quimerismo mixto que pasó a completo a los 3 meses del trasplante; 9 pacientes precisaron la infusión de linfocitos del donante. Presentaron EICH aguda 16 pacientes (42%) (7 de ellos grados III-IV), 2 desarrollaron enfermedad venoclusiva hepática y 9 EICH crónica. Tras una mediana de seguimiento de 20 meses, 14 pacientes (38%) siguen vivos; 23 han fallecido (62%), 9 (24%) por progresión, 6 (16%) por EICH aguda y 8 (22%) por otras complicaciones. La supervivencia global actuarial a 2 años es del 32% (16-49 meses) y la supervivencia libre de progresión del 60% (43-77 meses). Se demuestra que la combinación de un acondicionamiento no mieloablativo con citostáticos y drogas inmunosupresoras produce una toxicidad moderada y permite el injerto con quimerismo total, en pacientes no candidatos a trasplante convencional por enfermedad de alto riesgo y presencia de comorbilidades asociadas.

Palabras clave: trasplante hematopoyético alogénico; trasplante alogénico no mieloablativo; leucemia aguda; síndrome mielodisplásico; quimerismo; enfermedad de injerto contra huésped.

Abstract

The aim of this paper is to investigate the toxicity and demonstrate the feasibility and efficacy of hematopoietic graft from an HLA-identical related donor after non-myeloablative conditioning in patients with high-risk hematological diseases. Includes 37 patients who underwent a peripheral blood HSCT from HLA-identical sibling. The median of infused mononuclear cells, CD 3 + cells and CD 34 + cells, was 4.7 (1-9.7) x 10⁸/Kg, 5.8 (1-36.3) x 10⁷/Kg and 3.1 (1.3-9) x 10⁶/Kg, respectively. Neutrophil recovery occurred at 17 days postinfusion (7-9) and platelets at 15 post-infusion. In most patients detected a mixed chimerism became a full three months after transplantation, nine patients required donor lymphocyte infusion. The majority of which became fully mixed at 3 months after transplantation, 9 patients required the infusion of donor lymphocytes. Sixteen patients presented acute GVHD (42%) (7 of them grade III-IV), 2 developed hepatic veno-occlusive disease and 9 chronic GVHD. After a median follow up of 20 months, 14 patients (38%) are alive, 23 have died (62%), 9 (24%) for progression, 6 (16%) for acute GVHD and 8 (22%) for further complications. Overall survival actuarial 2 years is 32% (16-49 months) and progression-free survival of 60% (43-77 months). It is shown that the combination of a non-myeloablative conditioning with cytostatic and immunosuppressive drugs produces a moderate toxicity and allows the graft with total chimerism in patients not candidates for conventional transplantation high-risk disease and presence of comorbidities.

Keywords: allogeneic hematopoietic transplantation, non-myeloablative allogeneic transplantation, acute leukemia; myelodysplastic syndrome; chimerism; graft versus host disease.

Introducción

El trasplante alogénico convencional de progenitores hematopoyéticos se ha venido realizando desde hace más de 30 años para curar diversas enfermedades hematológicas. La estrategia se basa en lograr, por una parte, la máxima citorreducción mediante megadosis de quimioterapia y/o radioterapia y por otra, el prendimiento del injerto tras una inmunosu-

presión adecuada. Se pretende crear con ello un espacio para que la médula trasplantada pueda desarrollarse, a la par que lograr la inmunosupresión del receptor para que acepte la médula extraña y conseguir la erradicación de la enfermedad. Sin embargo, las posibilidades de recidiva no son despreciables además de una elevada morbimortalidad derivada de

la insuficiencia medular especialmente de causa infecciosa pero también por acción tóxica directa a nivel gastrointestinal, renal, pulmonar y cardíaco. Además, al estar compuesto el injerto por elementos linfohematopoyéticos, es causa de la enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) aguda y crónica¹.

Por todo ello, el trasplante alogénico convencional se ofrece a sujetos relativamente jóvenes capaces de resistir la toxicidad del procedimiento con un límite de edad no superior a 55 años^{2,3}.

La mortalidad relacionada con el tratamiento del trasplante alogénico convencional oscila entre un 10% y 50%, dependiendo del estado general del paciente, la comorbilidad, la edad del enfermo y el donante, el tipo de enfermedad y la fase de la misma. Al ser la incidencia mayor en la población de más edad con una elevada morbimortalidad relacionada con la edad se ha venido desarrollando el trasplante hematopoyético alogénico con acondicionamiento reducido o “minitransplante”^{4,5,6}. Asimismo, debido a su menor toxicidad, se está ensayando también su aplicación en pacientes más jóvenes intensamente tratados o en recidiva tras un primer trasplante, generalmente autólogo. El objetivo de este tipo de trasplante es lograr un quimerismo mixto (compuesto por celularidad del donante y del receptor) inicial, que progresivamente se torna quimerismo total (todas las células hematopoyéticas pertenecen al donante). Con ello se logra obtener un efecto inmunológico del injerto contra el tumor sin exponer al receptor a las altas dosis del acondicionamiento convencional⁷. Últimamente, se han realizado este tipo de trasplantes, tanto en enfermedades hematológicas malignas y no malignas como en ciertos tumores sólidos⁸.

Material y métodos

Pacientes

Se recogieron datos de un total de 37 pacientes a los que se realizó trasplante alogénico emparentado de intensidad reducida en nuestro centro entre los años 2.001 y 2.009 realizados. De ellos, 19 (51%) eran varones y 18 (49%) eran mujeres, con edades comprendidas entre 18-64 años y una mediana de edad de 48 años. Presentaban diferentes enfermedades hematológicas: neoplasias mieloides y linfoideas de alto riesgo, mieloma múltiple, síndromes mielodisplásicos (SMD) y mieloproliferativos. Tabla I.

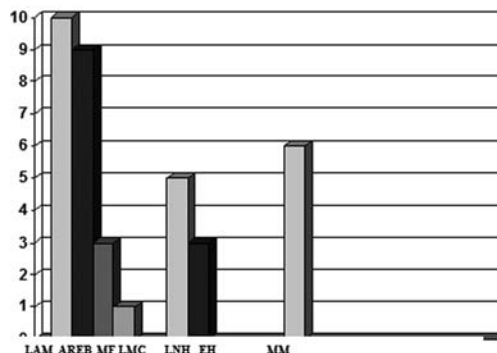


Tabla I. Representación de las diversas enfermedades hematológicas

Tipaje HLA

Los pacientes y sus familiares fueron tipados en un primer lugar mediante técnicas de baja resolución por el sistema de microlinfotoxicidad usando combinaciones de sueros; posteriormente, los pacientes eran tipados por técnicas de alta resolución de biología molecular (PCR-SSP). Los donantes que resultaron HLA idénticos mediante las dos técnicas fueron elegidos como donantes de progenitores.

Movilización y obtención de las células hematopoyéticas

Los donantes recibieron factor de crecimiento granulocitario (G-CSF) a dosis de 5 µg/kg/12h subcutáneo durante cinco días. Al quinto día se obtuvieron células mononucleares circulantes mediante aféresis con la máquina separadora de células CS-3000 Plus utilizando un catéter central de doble luz (Baxter, Deerfield, IL de flujo continuo con el programa modificado nº1). Y se repitió la aféresis al sexto día. Las células recolectadas se almacenaron mediante el sistema de criopreservación mecánica no controlada desarrollada en nuestro centro, con concentraciones mínimas de DMSO capaz de mantener la viabilidad celular para su uso posterior^{9,10} garantizando la reconstitución hematológica a largo plazo con menor toxicidad¹¹.

Contajes celulares

Se realizaron los contajes mediante autoanalizador automático Advia (Bayer Diagnostics). La enumeración de células CD34+ y CD3+ se realizó por citometría de flujo utilizando anti-CD34 ficoeritrina (HPCA-2, Becton Dickinson, Mountain View, CA). La dosis celular umbral que garantiza la reconstitu-

ción hematológica ha sido establecida en diversos estudios 12, 13.

Régimen de acondicionamiento

En 17 de los pacientes se administró un tratamiento de acondicionamiento con Fludarabina 30 mg/m² los días -6 a -2 seguido de Busulfán 4 mg/kg los días -4 a -2; durante esos días recibieron fenitoína para prevenir las crisis convulsivas causadas por el busulfán. En 21 pacientes se administró un tratamiento de acondicionamiento con Fludarabina 30 mg/m² los días -6 a -2 seguido de Melfalán 70 mg/m² los días -3 a -2.

Como profilaxis de la EICH se utilizó CAMPATH 10 mg/m² días -7 a -2 junto con ciclosporina (CsA) desde -7 en dos pacientes afectos de neoplasias linfoides. Los 14 pacientes trasplantados antes de 2.005 recibieron CsA desde -7 y Metotrexate 10 mg/m² días +1, +3, +6 y los 22 pacientes trasplantados posteriormente, CsA desde -7 junto con Micofenolato de Mofetilo (MMF) 15 mg/kg/12h desde 0 hasta +30. La profilaxis infecciosa incluyó levofloxacino 500 mg/24h/vía oral (vo), voriconazol 200 mg/12h/vo y aciclovir 800 mg/8h/vo.

Infusión del material hematopoyético

En el día 0 se infundió el material obtenido previa descongelación al baño maría. Los pacientes fueron monitorizados mediante ECG, tensión arterial, bajo supervisión de un hematólogo. Los primeros 10-20 ml fueron infundidos a velocidad de 3-5 ml/min, luego si no existía reacción a 10 ml/min de velocidad máxima.

Prendimiento y estudio de quimerismo

La recuperación de neutrófilos fue definida por una cifra mayor de 500 neutrófilos/mm³ y la recuperación plaquetar por una cifra superior a 20.000/mm³ sostenida sin transfusiones. El quimerismo fue determinado por longitud de polimorfismos, sobre fragmentos de restricción de ADN y por análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de los tándems de repetición de los nucleótidos variables. Los estudios de quimerismo se realizaron sobre muestras de médula ósea y/o sangre periférica a intervalos de dos semanas los primeros dos meses y mensuales a partir del tercer mes post-trasplante.

Manejo del paciente

Los pacientes fueron tratados en habitaciones individuales estándar con aislamiento inverso. Se realizaron transfusiones de hematíes si la cifra de hemoglobina era inferior a 8 g/dL y de plaquetas si era inferior a 15.000/mm³ o superiores con diátesis hemorrágica. Todos los productos fueron irradiados para evitar la EICH. Se procedió a hiperhidratación con alcalinización de la orina más alopurinol y furosemida. Se premedicó con antieméticos. En caso de fiebre se iniciaron antibióticos de amplio espectro de forma empírica al registrarse una temperatura superior a 38,5°C en una ocasión y superior a 38°C en dos ocasiones. Si persistía la fiebre se añadía empíricamente amfotericina liposomal al tercer día.

Resultados

En la tabla II se describen las principales características de los pacientes, régimen de acondicionamiento

Número de pacientes	37
Edad (mediana, rango)	48 años (18-64)
Sexo: hombre/mujer	19 /18
Tratamiento previo:	
➤ 2 ciclos quimioterapia	13
➤ Menos 2 ciclos QT	11
➤ Trasplante autólogo previo	13
Enfermedad al trasplante:	
• RC	8
• Enfermedad activa	27
Régimen de acondicionamiento:	
• Fludarabina- Melfalán	20
• Fludarabina – Busulfan	17
Profilaxis EICH:	
• CAMPATH	2
• CsA + MTX	14
• CsA + MMF	21
Progenitores infundidos:	
• CD34+ (x 10 ⁶ /kg)	3,1 (1,3-9)
• CD3+ (x 10 ⁷ /kg)	5,8 (1-36,3)
• CMN (x10 ⁸ /kg)	4,7 (1-9,7)
Recuperación hematológica (días):	
• Neutrófilos (>500/mm ³)	17 (8-61)
• Plaquetas (>20.000/mm ³)	15 (9-96)

Tabla II. Características de los pacientes, CPH y recuperación hematológica.

miento, profilaxis de la EICH, dosis celular de progenitores hematopoyéticos infundidos y cinética de recuperación hematológica. En el momento de realizar el trasplante un 21% (9) de los pacientes presentaba remisión completa, un 63% (27) estaba en recaída. Estos pacientes presentaban diferentes enfermedades hematológicas clasificadas como neoplasias mieloides en 24 pacientes (14 LAM, 7 SMD y 2 MF) y linfoides en 14 (5 LNH, 2 LH y 7 MM) según la tabla I. El 65% de los pacientes habían recibido tratamiento intensivo previo al mini-alotrasplante, y 13 habían recaído tras un autotrasplante previo.

Celularidad infundida y recuperación hematológica

La mediana de células mononucleadas fue de 4,7 (1-9,7) x 108/Kg y la mediana de células CD34+ y CD3+ infundidas fue de 3,1 (1,3-9) x 106/Kg y 5,8 (1-36,3) x 107/Kg, respectivamente. Todos los pacientes sufrieron aplasia después del acondicionamiento. La recuperación de la cifra de 500 neutrófilos/mm3 se objetivó entre el día +7 y +39, con una mediana de 17 días tras la infusión y la de plaquetas a 20.000/mm3 en 15 días. Ningún paciente ha experimentado fallo de implante.

Estudios de quimerismo

Se observó que 20 pacientes tras una fase inicial de quimerismo mixto lograron el quimerismo completo (100% células del donante), el 50% a los primeros tres meses del trasplante y el resto con posterioridad (Tabla III).

En 9 pacientes se realizó infusión de linfocitos del donante (ILD) por recaída de la enfermedad o para lograr quimera completa.

Evolución y toxicidad

Las complicaciones relacionadas con el trasplante alogénico de intensidad reducida se documentaron en cada uno de los pacientes. Se registraron un total de 23 muertes (62%), de los cuales 9 (24%) se produjeron por progresión de la enfermedad, 6 (16%) por EICH aguda y crónica, 5 (13 %) por cuadro infeccioso, 2 (5,4%) por EVOH y 1 (3%) por hemorragia alveolar difusa. (Tabla IV).

Hasta día de hoy 14 pacientes siguen vivos, 12 (32%) en remisión completa de su enfermedad y 2 (5%) con enfermedad estable, con una mediana de seguimiento de 20 meses (3-101 meses). La supervivencia global actuarial (SGA) a 2 años de nuestra

	Día +30	Día +100	Último Control
Quimerismo completo	15	10	20
Quimerismo parcial	9	10	5
Infusión de linfocitos de donantes (ILD): 9 pacientes			

Tabla III. Evolución del quimerismo en el tiempo

Complicaciones:	
➤ EICH agudo:	16
• Grados I-II	9
• Grados III-IV	7
➤ EVOH	2
➤ Infección	5
➤ Hemorragia alveolar	1
➤ EICH crónico	9
• Limitado	5
• Extenso	4
Mortalidad relacionada con el trasplante:	
• Causas de muerte (total):	23
• Progresión	9
• EICH	7
• Otras	7
• Estado enfermedad al último control	
• Remisión completa	12
• Remisión parcial estable	2

Tabla IV. Evolución y toxicidad del trasplante

serie es del 32% (16-49 meses) y la supervivencia libre de progresión (SLP) del 60% (43-77 meses). No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre neoplasias mieloides y linfoides.

Los pacientes que desarrollaron EICH crónico tienen una SLP a 2 años significativamente superior a los que no lo han desarrollado: 91% vs 45% (p= 0,037). Figura 1.

Asimismo hemos analizado la supervivencia de los pacientes en función de la profilaxis de la EICH recibida, comparando los dos esquemas: CsA y MTX vs CsA y MMF, siendo significativamente superior la de los pacientes que reciben MMF (8% vs 50%; p= 0,02).

No hemos observado tendencia a un mayor número de recaídas en este grupo de pacientes y sí menor incidencia de EICH agudo. Figura 2.

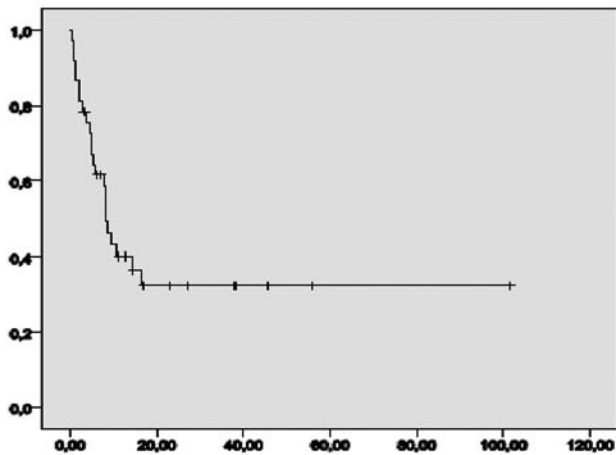


Fig. 1. Supervivencia global

Discusión

Uno de los problemas del trasplante alogénico convencional reside en su elevada morbimortalidad, especialmente en personas de edad superior a 50 años y con enfermedades asociadas. Entre los refinamientos de la técnica del trasplante, en los últimos años se ha desarrollado el minialotrasplante o trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida. Con esta técnica se evitan las muertes tóxicas relacionadas con el uso de altas dosis de quimio/radioterapia y se confía en el efecto inmunológico de los linfocitos del donante para erradicar la enfermedad. Existen varios regímenes de acondicionamiento reducido, que tienen la particularidad de no ser mieloablativos y responden al concepto de preparar al organismo para tolerar una médula extraña, permitiendo la tolerancia inmunológica. Entre las series de minialotrasplante publicadas, unos utilizan, como en el caso del grupo de Seattle, bajas dosis de irradiación corporal total (ICT) 200 cGy más fludarabina, con inmunosupresión post-trasplante a base de MMF y CsA. Utilizando un método similar Sykes et al¹⁴, son capaces de inducir un quimerismo mixto en pacientes con hemopatías malignas refractarias. Recientemente, el grupo del MD Anderson¹⁵, ha publicado el resultado de tres ensayos utilizando melfalán y fludarabina como acondicionamiento y la profilaxis del EICH con tacrolimus y metotrexate. En este estudio incluían trasplantes con donante no emparentado. Los resultados en los pacientes en remisión completa fueron de un 57% de supervivencia libre de enfermedad a los dos años. Khouri et al¹⁶ trataron 20 pacientes con linfoma de bajo grado en primera recidiva tras un tratamiento convencional. El régimen de acondicionamiento fue fludarabina y ciclofosfamida 1g/d 2 días, todos los pacientes injertaron con un quimeris-

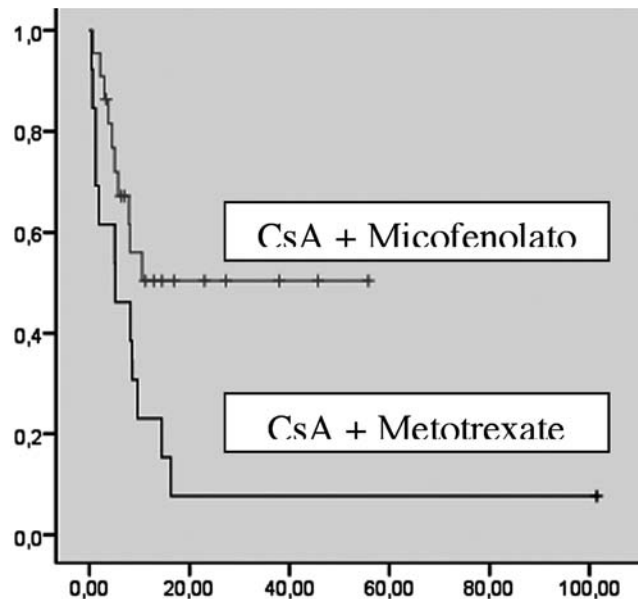


Fig. 2. Supervivencia global según régimen de profilaxis de la EICH recibida (p= 0,021)

mo casi completo desde el primer mes postrasplante. Todos consiguieron la remisión completa y después de un seguimiento medio de 21 meses ninguno ha vuelto a recaer. Slavin et al⁵, usando un régimen basado en busulfán y fludarabina demostraron una excelente tolerabilidad y buena supervivencia en 26 pacientes con enfermedades hematológicas malignas y en 4 pacientes con enfermedades genéticas. A los 8 meses de seguimiento, un 85% permanecían vivos y un 81% libres de enfermedad. Raiola et al¹⁷, exploran un régimen con tiotepa 10 mg/kg 1 día; ciclofosfamida 50 mg/kg 2 días, en 33 pacientes con una edad media de 52 años con una muerte relacionada con el procedimiento del 6%. Corradini et al¹⁸ utilizan otro régimen de preparación con tiotepa 10 mg/kg día 1, ciclofosfamida 30 mg/kg 2 días y fludarabina 25 mg/m² 2 días. En este estudio, en pacientes con hemopatías malignas se añade una variable y es que los pacientes que no logran una remisión tras el trasplante son tratados a intervalos regulares y a dosis crecientes con infusiones profilácticas de linfocitos del donante. Logran una supervivencia global a los dos años del 53%. Por último, este tipo de trasplantes también se ha aplicado en el tratamiento de tumores sólidos en los cuales existe evidencia del efecto del injerto contra el tumor, es decir, en tumores que son sensibles a la inmunoterapia. Así, Eibl et al¹⁹, investigan el uso de este tipo de trasplante en cáncer de mama metastatizado. Logran demostrar cierto efecto de ECT, aunque la toxicidad relacionada con el procedimiento hace suspender el ensayo. Otro ejemplo lo constituye el cáncer de riñón que se sabe que responde a mecanismos inmunes.

En este sentido, Childs et al²⁰, logran regresiones tumorales en pacientes con carcinoma renal metastático. Al lograrse el prendimiento, se obtiene un quimerismo mixto que va tornándose en quimerismo completo, indispensable para lograr la remisión completa de la enfermedad, ya que va asociado a la reacción de injerto contra tumor.

En este trabajo, exponemos nuestra experiencia en trasplante de intensidad reducida en enfermos con neoplasias mieloides y linfoides de alto riesgo, muchos de ellos son enfermos de edad avanzada para un trasplante alogénico y con comorbilidades asociadas, otros son pacientes más jóvenes pero intensamente tratados y que han sufrido recaída tras un trasplante previo. En nuestra serie 13 pacientes habían recaído tras un trasplante autólogo y otros 12 pacientes habían recibido quimioterapia intensiva antes del trasplante alogénico. En definitiva, se ha aplicado en pacientes con enfermedades de muy mal pronóstico y escasas expectativas a corto plazo. El 38% de estos pacientes afectados de neoplasias tanto mieloides como linfoides que siguen vivos y en remisión completa mantenida a más de dos años del trasplante, son pacientes que han experimentado una EICH crónica limitada, que muy posiblemente hay que relacionar con el efecto del injerto contra el tumor. De hecho se sabe que los enfermos que sufren una EICH crónica tienen menos tendencia a la recidiva^{21, 22}. Las células que vehiculizan el efecto del injerto contra la leucemia y el EICH son linfocitos de estirpe T. En los últimos años se ha intentado individualizar la población celular que es responsable del efecto contra el tumor y separarla de la población linfocitaria responsable del EICH. Si se pudiera manipular el injerto eliminando estas células efectoras se lograría separar el efecto perjudicial del EICH del beneficioso del efecto del injerto contra el tumor.

Este tipo de trasplante abre además nuevas puertas a la investigación de su uso en pacientes más jóvenes, habida cuenta de su baja toxicidad y alta eficacia, en los cuales probablemente los resultados serían mejores. Asimismo, teniendo en cuenta que el trasplante hematopoyético tiene indicación en enfermedades hereditarias o adquiridas no oncológicas, como enfermedades autoinmunes²³, el minitrasplante alogénico podría extender sus indicaciones en este tipo de patologías. Recientemente se han comunicado casos de trasplante con acondicionamiento reducido en donantes y receptores haploidénticos (no HLA-idénticos), lo cual abre un nuevo camino de aplicación de esta técnica²⁴. De cualquier forma, existen aún algunas

Autor (referencia)	Núm	Acondicionamiento	Edad	MRT	SG
Slavin (10)	30	Flud + GAT + Bu	31 (22-70)	12%	85%(14m)
Storb (17)	156	ICT 2Gy + Flu	ne	6%	62%(10)
Giralt (19)	86	Flu+Mel; Flu+2CDA	52(22-70)	48%	28%(24m)
Mc Sweeney (11)	88	ICT 2Gy	55(21-71)	7%	66%(12m)
Childs (24)	19	Flu + Ciclo	48(37-65)	10%	ne
Khourri (20)	20	Flu+Ciclo		0%	85%(21m)
Serie actual	37	Flu+Mel; Flu+Bu	4 8(18,64)	22%	32%(24m)

Flud: fludarabina; GAT: gammaglobulina antitimocitaria; ICT: irradiación corporal total; Ciclo: ciclofosfamida; Mel: melfalán. MRT: mortalidad relacionada con el trasplante. SG: supervivencia global.

Tabla V. Series de TH con acondicionamiento reducido

dudas sobre el tema. No se conoce que régimen de acondicionamiento no mieloablativo es el mejor de los varios que existen para cada indicación. Tampoco se conoce si a largo plazo esta técnica producirá un injerto estable en el tiempo o si ocurrirán efectos adversos posteriores al cabo de unos años. En la tabla V se resumen los resultados de las principales series publicadas. Nuestros resultados en neoplasias mieloides y linfoides, con una SG actuarial del 32% y una SLE del 60 % a 2 años, son comparables a los que han sido comunicados recientemente.

De cualquier forma, este tipo de trasplante se ha empleado casi siempre en pacientes con enfermedad muy avanzada, con unas condiciones físicas que hacían imposible el trasplante convencional. Esto es lo que ha sucedido con nuestros pacientes, y los resultados no han sido malos. Cabe preguntar qué pasaría si este tipo de trasplante se realizara en pacientes más jóvenes con fases de la enfermedad menos avanzada y en mejores condiciones generales. De hecho en nuestra experiencia en 8 pacientes más jóvenes ha habido un 25% de mortalidad relacionada con el tratamiento (datos no publicados), incluso superior al subgrupo de pacientes mayores debido a que se han realizado en pacientes con enfermedad activa o quimiorresistente, con pésimo estado general y la mayoría tras un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos. Nuestra intención es realizar este tipo de trasplantes en pacientes jóvenes de alto riesgo en primera línea de tratamiento.

Sin embargo, quedan algunas cuestiones adicionales por resolver en este tipo de trasplantes. La base del sistema de trasplante no-ablativo es el lograr un estado de quimerismo mixto, para usarlo como plataforma para subsecuente inmunoterapia adoptiva. Queda por definir cuál es el mejor régimen de acondicionamiento y de profilaxis de la EICH, así como, si debe utilizarse el mismo régimen para cada enfermedad o variar en función del grado de sensibilidad de cada enfermedad al efecto contra tumor (ECT).

En nuestra serie hemos analizado de forma retrospectiva los dos regímenes de profilaxis de la EICH utilizados, el uso de micofenolato en lugar de metotrexate se asocia a mejores resultados en términos de SG y SLE, sin que hayamos hallado repercusión significativa en cuanto al número de recaídas.

Hay enfermedades hematológicas muy agresivas que requieren un tratamiento inicial citorreductor intensivo, mientras que otras menos agresivas pueden ser tratadas con tiempo por el efecto inmune de la médula trasplantada. Tanto en nuestra experiencia como en otras series publicadas, el minialotrasplante está asociado a una menor morbilidad y mortalidad que el trasplante tradicional; sin embargo, debido a la menor intensidad del acondicionamiento es más importante el control previo de la enfermedad al trasplante para evitar la recaída.

La existencia de la EICH aguda sigue siendo un problema de primera magnitud en el uso de esta técnica. El desarrollo de EICH crónica limitada se ha correlacionado con mejores resultados y menor incidencia de recaídas en este tipo de trasplantes. En nuestros casos no hemos detectado infección pero sí reactivación de la antigenemia a CMV. Será preciso combinar esta técnica con la inmunoterapia específica al conocer antígenos propios tumorales se podrán incluso realizar vacunaciones o transferencia de células T-citotóxicas dirigidas hacia estos antígenos. El uso de médula ósea frente a la sangre periférica como fuente de progenitores alogénicos en este tipo específico de trasplantes no ha sido tampoco evaluada, sus potenciales ventajas podrían ser la menor incidencia de EICH, mejor prendimiento e hipotéticamente consecución más precoz de quimerismo completo. La elevada incidencia de recaídas post-trasplante en algunas indicaciones plantea la necesidad de realizar tratamiento de mantenimiento. En uno de nuestros pacientes afecto de mieloma múltiple el uso de vacunación anti-idiotipo obtenida a partir de las células del donante ha resultado en una remisión completa mantenida a 6 años.

En definitiva, quedan muchas cuestiones por resolver y son necesarios estudios aleatorizados para poder responderlas. A la luz de nuestra experiencia de 9 años podemos afirmar que el minitrasplante es un procedimiento factible que ha permitido ampliar las indicaciones del alotrasplante a pacientes de edad más avanzada, con comorbilidades asociadas o intensamente tratados. Aunque los resultados en los pacientes con enfermedad avanzada en el momento

del trasplante son peores, hemos logrado largas curaciones en pacientes con enfermedad de alto riesgo sin otras opciones terapéuticas.

Bibliografía

- 1.- Ferrara J., Deeg H. Graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 1991; 324:667-74.
- 2.- Zittoun R., Mandelli F., Willemze R., et al. Autologous or allogeneic bone marrow transplantation compared with intensive chemotherapy in acute myelogenous leukemia. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) and the Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell'Adulto (GIMEMA) Leukemia Cooperative Groups. *N Engl J Med* 1995; 332: 217-223.
- 3.- Mackinnon S., Papadopoulos E., Carabasi M., et al. Adoptive immunotherapy using donor leukocytes following bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: is T cell dose important in determining biological response?. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 591-594.
- 4.- Balducci L., Extermann M. Cancer and aging. An evolving panorama. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14: 1-16.
- 5.- Slavin S., Nagler A., Nappastek E., et al. Non-myceloablative stem cell transplantation and cell therapy as alternative to conventional bone marrow transplantation with lethal cytoreduction for the treatment of malignant and non-malignant hematologic diseases. *Blood* 1998; 91: 756-763.
- 6.- Mc Sweeney P., Niederwieser D., Shizuru J., et al. Hematopoietic cell transplantation in older patients with hematologic malignancies: replacing high-dose cytotoxic therapy with graft-versus-tumor effects. *Blood* 2001; 97: 3390-3400.
- 7.- Spitzer T., McAfee S., Sackstein R., et al. Intentional induction of mixed chimerism and achievement of antitumor responses after nonmyeloablative conditioning therapy and HLA-matched donor bone marrow transplantation for refractory hematologic malignancies. *Biol Blood Bone Marrow* 2000; 6: 309-320.
- 8.- Carella A., Cavaliere M., Lerma E., et al. Autografting followed by non-myceloablative immunosuppressive chemotherapy and allogeneic peripheral-blood hematopoietic stem cell transplantation as treatment of resistant Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3918-3924.
- 9.- Galmés A., Besalduch J., Bargay J., et al. Long-term storage at -80 degrees °C of hematopoietic progenitor cells with 5-percent dimethyl sulfoxide as the sole cryoprotectant. *Transfusion*.

1999 Jan; 39(1): 70-3.

10.- Storb R. Hematopoietic cell transplantation in elderly patients with hematologic cancer: substituting graft-versus-tumor effects for high dose cytotoxic therapy. *Hematology* 2001; 1: 375-379.

11.- Galmés A., Besalduch J., Bargay J., et al. Cryopreservation storage at -80°C degrees of hematopoietic progenitor cells with 5 percent dimethyl-sulfoxide without rate controlled freezing. *Transfusion* 1996; 36: 794-7.

12.- Galmés A., Gutiérrez A., Sampol A., et al. Long-term haematological reconstitution and clinical evaluation of autologous peripheral blood stem cell transplantation after cryopreservation of cells with 5% and 10% DMSO at -80°C in a mechanical freezer. *Haematologica* 2007; July 92 (7): 986-9.

13.- Sampol A., Besalduch J., Galmés A., et al. CD34+ cell dose and CD33- subsets: collection and engraftment kinetics in autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 1998 June; 83 (6): 489-495.

14.- Sykes M., Szot G., Swenson K. Induction of high levels of allogeneic hematopoietic reconstitution and donor specific tolerance without myelosuppressive conditioning. *Nat Med* 1997; 3: 783-788.

15.- Giralto S., Thall P., Khouri I., et al. Melphalan and purine analog-containing preparative regimens:reduced-intensity conditioning for patients with hematologic malignancies undergoing allogeneic progenitor cell transplantation. *Blood* 2001; 97: 631-637.

16.- Khouri I., Saliba R., Giralto S., et al. Nonablative allogeneic hematopoietic transplantation as adoptive immunotherapy for indolent lymphoma: low incidence of toxicity, acute graft-versus host disease, and treatment related mortality. *Blood* 2001; 98: 3595-3599.

17.- Raiola A., Van Lint, Lamparelli T., et al. Reduced intensity thiotepa-cyclophosphamide conditioning for allogeneic haemopoietic stem cell transplant (HSCT) in patients up to 60 years of age. *Br J Haematol* 2000; 109:716-721.

18.- Corradini P., Tarella C., Olivieri A., et al. Reduced-intensity conditioning followed by allografting of hematopoietic cells can produce clinical and molecular remissions in patients with poor-risk hematologic malignancies. *Blood* 2002; 99:75-82.

19.- Eibl B., Schwighofer H., Nachbaur D., et al. Evidence of a graft-versus-tumor effect in a patient treated with marrow ablative chemotherapy and allogeneic bone marrow transplantation for breast cancer. *Blood* 1996; 88: 1501-1508.

20.- Childs R., Chernoff A., Contentin N. Regression of metastatic renal cell carcinoma after non-myeloablative allogeneic peripheral-blood stem cell transplantation. *N Engl J Med*; 343: 750-758.

21.- Valcárcel D., Martino R., Caballero D., et al. Sustained remissions of High Risk Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome after Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic Transplantation: Chronic Graft-versus-host disease is the strongest factor improving survival. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26 (4): 577-584.

22.- Pérez-Simón J.A., Sureda A., Fernández-Avilés F., Sampol A., et al. Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Transplantation is associated with a high incidence of extramedullary relapses in Multiple Myeloma patients. *Leukemia* 2006; 20 (3):542-5.

23.- Woolfrey A., Nash R., Frangoul H. Non-myeloablative hematopoietic cell transplant for treatment of immune deficiency. *Curr Opin Pediatr*. 2001 Dec;13(6):539-45. Review 1992; 8: 333-338.

24.- O'Donnell P., Luznik L., Jones R., et al. Non-myeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biology of Blood and Marrow Transplant* 2002; 8: 377-386.