

Trasplante alogénico de células tallo con acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de edad avanzada, el método mexicano. Experiencia de un centro hospitalario del Noreste de México

Manuel Solano-Genesta, Luz del Carmen Tarin-Arzaga, Olga Graciela Cantú-Rodríguez, César Homero Gutiérrez-Aguirre, Ramón Alejandro Martínez-Hernández, Jorge Cuervo-Sierra, David Gómez-Almaguer

RESUMEN

Antecedentes: el trasplante de médula ósea históricamente se ha limitado a pacientes jóvenes sin comorbilidades, y no a pacientes mayores de 55 años debido a la mortalidad relacionada con el procedimiento con regímenes de acondicionamiento mieloablativos y la aparición de acondicionamientos de intensidad reducida. Al lograr disminuir esa morbilidad relacionada con los trasplantes ahora puede ofrecerse a pacientes de mayor edad, con buenos resultados en diversas patologías malignas o benignas.

Objetivo: analizar en retrospectiva los resultados del régimen de acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de 55 años de edad o mayores.

Material y método: estudio retrospectivo efectuado en pacientes de 55 años de edad, o más, que recibieron un trasplante alogénico con régimen de acondicionamiento de intensidad reducida en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Se analizan las variables más importantes.

Resultados: se incluyeron 30 pacientes con mediana de edad de 59 años (55-71). La mediana de recuperación de neutrófilos y plaquetas fue de 15 días (11-41) y 13 (10-43), respectivamente. La mediana de seguimiento fue de 13 meses. La supervivencia global fue de 50% (15/30) con supervivencia libre de enfermedad global y con enfermedad avanzada de 36.6% (11/30) y 9% (1/11), respectivamente. El 43% de los pacientes (13/30) recayó y nueve fallecieron por esta causa. La mortalidad fue de 50% (15/30), con una mortalidad relacionada con el tratamiento (antes del día +100) de 16% (5/30). La enfermedad injerto contra huésped aguda apareció en 20% y la crónica en 16% de los pacientes.

Conclusiones: en nuestro medio, el trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida con el método mexicano de trasplante de médula ósea es una opción tangible con resultados satisfactorios.

Palabras clave: trasplante alogénico de células tallo, acondicionamiento de intensidad reducida, edad avanzada, método mexicano, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

ABSTRACT

Background: Historically allogeneic stem cell transplantation has been limited to young patients due to the morbid-mortality associated to myeloablative conditioning. In recent years elderly patients have become eligible to reduced intensity conditioning allogeneic bone marrow transplantation.

Material and methods: The present report summarizes our experience in a cohort of 30 elderly patients (age 55-71, median 59 years) with hematologic malignancies as well as bone marrow failure, treated with reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: "The Mexican method".

Results: The median neutrophil and platelets recovery was 15 and 13 days respectively. Overall Survival (OS) was 50% with Relapse Free Survival (RFS) of 36.6% and the advance disease group had a RFS of only 9%. Relapse was observed in 43%.

Conclusions: Transplant related mortality was 16% and aGVHD presented in 20% of patients and cGVHD in 16%. RIC allogeneic stem cell transplantation can be safely applied in elderly patients and may become an important tool of treatment without age limit.

Key words: Allogeneic stem cell transplantation, reduced intensity conditioning, elderly Mexican method, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González.

Servicio de Hematología, Hospital Universitario de Monterrey, México.

Recibido: septiembre, 2010. Aceptado: octubre, 2010.

Este artículo debe citarse como: Solano-Genesta M, Tarin-Arzaga L, Cantú-Rodríguez OG, Gutiérrez-Aguirre CH, Martínez-Hernández

R, Cuervo-Sierra J, Gómez-Almaguer D. Trasplante alogénico de células tallo con acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de edad avanzada, el método mexicano. Experiencia de un centro hospitalario del Noreste de México. Rev Hematol Mex 2010;11(4):188-192.

El trasplante de médula ósea, históricamente, se ha limitado a pacientes jóvenes (menores de 55 años de edad) sin comorbilidades, y no a mayores debido a la mortalidad relacionada con el trasplante, especialmente cuando se emplean regímenes de acondicionamiento mieloablativos que generan una toxicidad importante y mayor posibilidad de enfermedad injerto contra huésped.^{1,2}

En los últimos años, los regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida han mostrado respuestas prácticamente similares a los mieloablativos en pacientes mayores y menores de 55 años. Su utilización se ha extendido debido al perfil de toxicidad menor, como de mortalidad relacionada con el trasplante. En la actualidad ha quedado desechada la edad del paciente como contraindicación para un trasplante alogénico. Esto ha incrementado el número de trasplantes realizados a pacientes de este grupo etario.

Esta opción terapéutica se ofrecía, sobre todo, a pacientes con trastornos hematológicos de características malignas en segunda remisión, o resistentes al tratamiento con quimioterapia, como la leucemia mieloide aguda y la leucemia linfóide aguda.³⁻⁷ En la actualidad, se ha extendido al tratamiento de pacientes con síndromes de falla medular, leucemia mieloide crónica LGC y linfomas Hodgkin y no Hodgkin, entre otros. Al igual que otros grupos, hemos logrado aumentar la supervivencia de los pacientes de este grupo etario, que antes no contaban con opciones de tratamiento curativas y eran sometidos a cuidados de tipo paliativo. En este estudio se analizan retrospectivamente los resultados del régimen de acondicionamiento de intensidad reducida en pacientes de 55 años de edad o mayores.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo efectuado mediante el análisis de los registros de pacientes de 55 años de edad o mayores, estudiados y tratados en el servicio de Hematología del Hospital Universitario Dr. José E. González de la Universidad Autónoma de Nuevo León, a quienes se realizó un trasplante de médula ósea de tipo alogénico de donador relacionado compatible. Se utilizó un régimen de acondicionamiento de intensidad reducida, que consiste en: ciclofosfamida 350 mg/m² días -6 a -4, fludarabina oral 40 mg/m² días -6 a -4 y busulfan 4 mg/kg días -3 a -2. El

esquema de profilaxis para enfermedad injerto contra huésped fue con ciclosporina desde el día -1, monitorizando y manteniendo niveles entre 200-300 ng/mL. Su disminución comenzó a los seis meses en los pacientes sin enfermedad injerto contra huésped y se agregó metotrexato a la dosis de 5 mg/m², los días +1, +3 y +6. Se revisaron: la edad, sexo del donador y receptor, cantidad de células CD34 X10⁶/kg de peso del receptor infundidas y el diagnóstico que llevó al paciente a trasplante. La movilización de células tallo en los donadores se realizó con factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) a una dosis de 10 µg/kg/día por vía subcutánea y se recolectaron de la sangre periférica al quinto día.^{8,9,10}

RESULTADOS

Las características demográficas de los pacientes, al momento del trasplante, se muestran en el Cuadro 1. Se analizaron 30 pacientes con una mediana de edad de 59 años (55-71). La mediana de células CD 34+X10⁶ infundidas fue de 5.1 x 10⁶/kg. Los diagnósticos de los pacientes se desglosan en el Cuadro 1.

El seguimiento se expresó en meses, desde el día del trasplante hasta la fecha en que el paciente se valoró por última vez o falleció. Los límites del seguimiento fueron 1 y 81 meses, con mediana de 13. Se evaluó el tiempo hasta la recuperación de neutrófilos y se obtuvo una mediana de 15 días (11-41) y de plaquetas de 13 (10-43). El 100% de los pacientes a quienes se realizó quimerismo posterior al día +30, habían quimerizado, con una mediana de 95% (40-100%). Se presentaron como sigue: seis pacientes tenían 100%, ocho 90 a 99% y los cinco restantes: 87, 81, 60, 50 y 40%, en el resto de los pacientes no se tomó, por diversas razones.

La supervivencia global fue de 50% (15/30), con supervivencia libre de enfermedad de 36.6% (11/30). El 43.3% de los pacientes (13/30) recayó y eso fue la causa de muerte en nueve de ellos.

La mortalidad global fue de 50% (15/30) (Figura 1). La mortalidad relacionada con el tratamiento (antes del día +100) fue de 16% (5/30) debida a: enfermedad injerto contra huésped (2), trombosis mesentérica (1), sepsis (1). Como causa principal de mortalidad no relacionada con el trasplante está la recaída, con 90% (9/10), que representa 60% de la mortalidad global. Un paciente falleció en remisión por influenza A H1N1.

Cuadro 1. Características de los pacientes incluidos

Núm. de paciente	Edad/sexo	Diagnóstico	Estatus	Seguimiento (meses)	EICH a/c *
1 †	56/M	LMA	Defunción ‡	6	TD (II)/-
2	57/F	LGC	Defunción	3	TD, H (III)/-
3	65/F	AA	Vivo recaída	10	-/-
4	71/M	LGC	Vivo remisión	79	-/-
5	57/M	LGC	Defunción ‡	25	-/-
6 †	59/F	MM	Vivo recaída	70	-/-
7 †	60/F	MM	Vivo recaída	15	-/-
8	57/M	SMD	Defunción	1	-/-
9	56/M	LNH	Vivo remisión	1	-/-
10 †	59/F	LNH	Defunción ‡	35	Piel (I)/-
11 †	55/M	LLA	Vivo recaída	8	-/-
12	56/M	LNH	Vivo remisión	53	-/Piel, MO (II)
13	64/F	SMD	Defunción ‡	11	-/-
14	64/F	LGC	Vivo remisión	49	-/-
15	57/F	LNH	Vivo remisión	48	H (I)/MO (I)
16	58/M	AA	Defunción	4	TD (IV)/-
17 †	67/M	MM	Defunción ‡	33	-/-
18 †	59/M	MM	Vivo remisión	40	-/Pulmón (III)
19	62/M	AA	Defunción ‡	10	-/-
20 †	55/F	LNH	Defunción	1	-/-
21	56/F	AA	Vivo remisión	15	-/H (I)
22	65/F	LNH	Vivo remisión	11	-/TD (II)
23	61/F	AA	Vivo remisión	3	-/-
24	61/M	AA	Vivo remisión	50	-/-
25	67/M	MF	Vivo remisión	34	TD(III)/-
26 †	71/M	LLA	Defunción ‡	17	-/-
27	55/F	AA	Defunción	81	-/H(IV)
28	57/M	SMD	Defunción	3	TD y Piel(IV)/-
29 †	58/M	LMA	Defunción ‡	5	-/-
30 †	65/F	LMA	Defunción ‡	6	-/-

* TD: tubo digestivo, H: hígado, MO: mucosa oral.

‡ Recaída como causa de muerte.

† Enfermedad avanzada.

Once pacientes (36.6%) (Cuadro 1) tenían enfermedad avanzada al momento del trasplante. En este grupo la supervivencia global fue de 36%, con supervivencia libre de enfermedad de 9%. La recaída fue la principal causa de muerte (55%; 6/11). En contraste, los pacientes que recibieron el trasplante más temprano tuvieron una supervivencia global de 58% y supervivencia libre de enfermedad de 52% (Figura 2).

La enfermedad injerto contra huésped aguda apareció en siete pacientes (23%). La enfermedad injerto contra huésped crónica se observó en cinco pacientes (16%), de

estos últimos, ninguno tuvo el antecedente de haber tenido enfermedad injerto contra huésped aguda. (Cuadro 1)

DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo de una sola institución se muestran los resultados de pacientes mayores de 55 años de edad tratados con trasplante de regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida y que anteriormente no se consideraron para esta modalidad terapéutica, por el temor a la morbilidad y mortalidad elevadas relacionadas

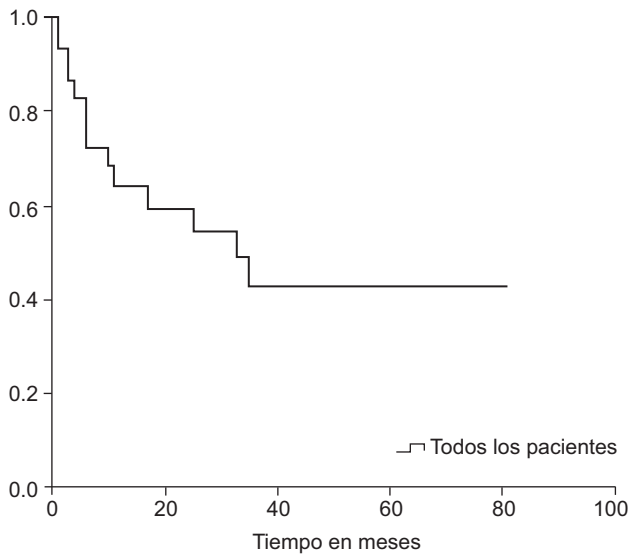


Figura 1. Supervivencia global

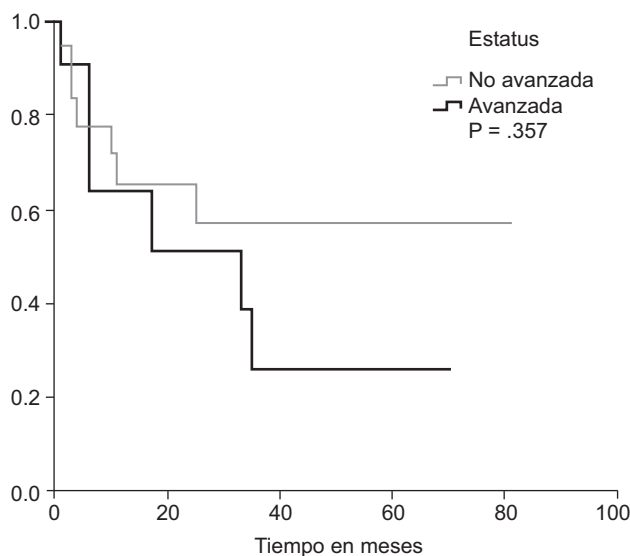


Figura 2. Supervivencia por estatus de la enfermedad al momento del trasplante

con el trasplante. En la actualidad, algunos pacientes en buenas condiciones generales son altamente susceptibles de recibir esta opción terapéutica con resultados favorables. Uno de nuestros casos exitosos tenía 71 años de edad al momento del trasplante. Si bien en este grupo de

pacientes la principal dificultad radica en conseguir un hermano sano y en capacidad y edad de ser donador, hecho que no está del todo definido.

Este grupo de pacientes mayores de 55 años corresponde al 15% de los casos de trasplantes alogénicos realizados en nuestra institución. Los resultados aquí descritos son equiparables con los reportados en la bibliografía, con esquemas de acondicionamiento no mieloablativos, con seguimiento y casuística similares. Los pacientes con enfermedad avanzada representaban alrededor de 50 a 70% de los casos en estos grupos.^{3,5} Los resultados en relación con el tiempo de injerto y quimerismo encontrados fueron en el mismo rango de lo observado en diferentes reportes.^{4,5,7} Los pacientes incluidos en este estudio tenían un riesgo elevado de supervivencia corta debido a las características propias de los padecimientos por los que fueron trasplantados. Diversos grupos han analizado de forma particular al grupo de pacientes con supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad en límites de 39 a 55% y 35 a 53%, respectivamente.³⁻⁷ Estos datos se comparan favorablemente con los propios. Al comparar los grupos de enfermedad avanzada con los de enfermedad quimiosensible o malignidad no tratada, Shimoni A y sus colaboradores⁴ obtuvieron una supervivencia global de 16 y 61%, respectivamente. En nuestro estudio fue de 36 y 58%, respectivamente. Las recaídas comprendieron una parte importante de la falla al tratamiento, al observarse en 43.3% de los casos y que representaron 60% de la mortalidad global en nuestro estudio, similar al 54.6% reportado por Koreth J y su grupo.⁶ La mortalidad relacionada con el trasplante, reportada por diversos autores, varía de 6 a 33%.^{3,7} Nuestro análisis demuestra la evidencia alentadora en favor del trasplante con regímenes de acondicionamiento de intensidad reducida en nuestro medio, con el método mexicano, con resultados semejantes a los obtenidos en otros centros hospitalarios (en las variables de supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, mortalidad relacionada con el trasplante, recaídas e intensidad de la enfermedad injerto contra huésped) que ofrecen esta opción terapéutica. De cualquier manera, es importante insistir que la supervivencia libre de enfermedad en pacientes en etapas avanzadas, en nuestro estudio, fue solo de 9%, por lo que es necesario insistir en que los pacientes referidos tempranamente tienen mayores probabilidades de beneficiarse a largo plazo con este tratamiento, tal como ha sido observado en este estudio.

REFERENCIAS

1. Alyea EP, Kim HT, Ho V, Cutler C, et al. Comparative outcome of nonmyeloablative and myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients older than 50 years of age. *Blood* 2005;105:1810-1814.
2. Sorrow ML, Maris MB, Storb R, Baron F, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT) specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT. *Blood* 2005;106:2912-2919.
3. Falda M, Busca A, Baldi I, Mordini N, et al. Nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with hematological malignancies: results from the GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) multicenter prospective clinical trial. *Am J Hematol* 2007;82:863-866.
4. Shimoni A, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, et al. Hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age > 55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia* 2005;19:7-12.
5. Tsirigotis P, Bitan RO, Resnick IB, Samuel S, et al. A non myeloablative conditioning regimen in allogeneic stem cell transplantation from related and unrelated donors in elderly patients. *Haematologica* 2006;91:852-855.
6. Koreth J, Aldridge J, Kim HT, Alyea EP 3rd, et al. Reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation in patients over 60 years: hematologic malignancy outcomes are not impaired in advanced age. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:792-800.
7. Shapira MY, Resnick IB, Bitan M, Ackerstein A, et al. Low transplant related mortality with allogeneic stem cell transplantation in elderly patients. *Bone Marrow Transplantation* 2004;34:155-159.
8. Gomez-Almaguer D, Vela-Ojeda J, Jaime-Pérez JC, Gutierrez-Aguirre CH, et al. Allografting in patients with severe, refractory aplastic anemia using peripherals blood stem cells and a fludarabine-based conditioning regimen: the Mexican experience. *Am J Hematol* 2006;81:157-161.
9. Ruiz-Argüelles GJ, Morales-Toquero A, López-Martínez B, Tarín-Arzaga L-del-C, et al. Bloodless (transfusion free) hematopoietic stem cell transplants: The Mexican experience. *Bone Marrow Transplantation* 2005;36:715-720.
10. Ruiz-Argüelles GJ, Gómez-Almaguer D, Ruiz-Delgado GJ, Tarín-Arzaga LC. Ocho años de experiencia con el "Método mexicano" en la realización de trasplantes de células hematopoyéticas alogénitas. *Gaceta Med Mex* 2007;143:231-235.