

El trasplante alogénico haploidéntico: un traje hecho a la medida de nuestras condiciones y necesidades

Haploidentical allogeneic transplant: a tailored suit based on our conditions and needs

Calixto Hernández Cruz, José Carnot Uria, Jorge Muñío Perurena, Kali Cepero Llauger, Ibis Pardo Ramírez

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

El trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (TPHalo) es un tratamiento potencialmente curativo para muchos pacientes afectados por trastornos hematológicos, ya sean de naturaleza maligna o no. A pesar de ello, hallar al mejor donante posible en el momento apropiado para llevar a cabo el TPHalo se ha convertido progresivamente en uno de los problemas logísticos más difíciles de solventar para la realización de este proceder. Es en este contexto que se inserta la aplicación del TPHalo con el empleo de donantes haploidénticos. La forma que más fuerza toma para abordar este tipo de trasplante en la actualidad es la descrita por los investigadores de la Universidad Johns Hopkins, de Baltimore, Estados Unidos, en la cual se emplea un tratamiento condicionante no mieloablativo y una profilaxis de enfermedad de injerto contra huésped (EICH) que incluye la aplicación de altas dosis de ciclofosfamida los días +3 y +4. Se le señalan resultados muy alentadores en cuanto a la mortalidad no relacionada con la recaída, de ocurrencia de EICH, así como de probabilidades de recaída, sobrevida libre de progresión y sobrevida global. Por ello su realización está permitiendo acceder a numerosos y potenciales donantes. Su actual perfil en cuanto a resultados terapéuticos, accesibilidad, costos económicos y potenciales beneficios a un número superior de pacientes, lo convierte en una alternativa viable y significativa para Cuba.

ABSTRACT

Allogeneic stem cell transplantation is a potentially curative treatment for many patients affected by haematological disorders, whether malignant or nonmalignant. In spite of this, finding the best donor possible at the appropriate time to carry out the transplantation has gradually become one of the most difficult logistic problems to be solved for this procedure. It is in this context where the application of the procedure is inserted with the use of haploidentical donors. The most forceful way to tackle this type of transplant today is the one described by researchers at Johns Hopkins University in Baltimore, USA, where a nonmyeloablative conditioning treatment and a prophylaxis of graft-versus-host disease (GVHD) are used, including the application of high doses of cyclophosphamide on the days +3 and +4. Results are very encouraging in terms of mortality not related to relapse, the occurrence of GVHD, as well as the probability of relapse, progression-free survival and overall survival. Therefore, its implementation is allowing access to many potential donors. Its current profile in terms of therapeutic results, accessibility, economic costs and potential benefits to a greater number of patients makes it a viable and significant alternative for a country with characteristics like ours.

El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) alogénico es un tratamiento potencialmente curativo para muchos pacientes afectados por trastornos hematológicos, ya sean de naturaleza maligna o no. Más de un millón de TPH se han realizado en el mundo hasta ahora, el 45 % de ellos alogénicos (TPHalo), representando sus principales indicaciones las leucemias (82 %), seguidos por los linfomas (11 %) y las insuficiencias de la médula ósea (6 %).¹ A pesar de ello, hallar al mejor donante posible en el momento apropiado para llevar a cabo el TPHalo, se ha convertido progresivamente en uno de los problemas logísticos más difíciles de solventar para la realización de este proceder.

Los beneficios que aporta el TPHalo histocompatible de donante relacionado son indudables,² no obstante, la búsqueda de dicho donante es cada vez más difícil, los hermanos del posible paciente solo tienen un 25 % de posibilidad de ser HLA-identícos a él, a lo que se suma la tendencia a tener cada vez menor cantidad de hijos en familias de numerosos países, situación a la que está sometida Cuba también.

La alternativa de un donante no relacionado, ya sea total o parcialmente compatible se ha llevado a cabo con resultados alentadores, sin embargo la búsqueda de dicho donante no siempre es exitosa; los pacientes de origen caucásico aunque tienen hasta un 70 % de probabilidades de encontrar un donante, solo la mitad de ellos finalmente llegan a trasplantarse; esto se reduce considerablemente para las minorías étnicas (con menos de 20 % de posibilidades para afroamericanos y asiáticos), por lo que en general solo en un 30 % de los casos se halla un donante.³⁻⁴ La indagación, además, puede resultar larga (hasta casi 6 meses en algunos países)⁵ y como consecuencia, durante el transcurso de la misma, el paciente puede recaer o fallecer. A esta situación habría que añadirle que la pesquisa de donante no relacionado es por lo general onerosa y además muchos países en desarrollo, como es el caso de Cuba, no están conectados con las redes y registros internacionales de donantes; por todas estas razones esta opción resulta imposible en muchas ocasiones.⁶

En este contexto también se ha emprendido con cierto éxito el empleo del cordón umbilical como fuente de progenitores hematopoyéticos (PH), debido a las ventajas que el mismo ha representado: búsqueda relativamente corta y buena tolerancia a determinado grado de histoincompatibilidad; no obstante la expansión de su uso se ha visto limitada por varios hechos: cantidad insuficiente de células progenitoras a infundir (especialmente entre la población adulta y de gran volumen corporal), lo que conduce a fallos o demoras en el inicio del funcionamiento del injerto, imposibilidad de infundir más células si se necesitaran en el período pos-TPH, además que mantener en funcionamiento los bancos de cordones es un proceso muy costoso.⁷

La investigación en TPHalo con el empleo de donantes haploidénticos no es reciente, data de varias décadas, siendo la intensa alorreactividad bidireccional entre injerto y receptor el obstáculo más difícil de sortear, y que históricamente condujo a elevados porcentos de rechazo y fallo del injerto, alta incidencia y severidad de enfermedad injerto contra huésped (EICH) así como una mortalidad no relacionada con la recaída (MnRR) también inaceptable.⁸⁻⁹

Para la implementación actual en la práctica clínica del TPHalo con donante haploidéntico (TPHhaplo) han resultado fundamentales los avances en el conocimiento del funcionamiento del sistema HLA, la identificación del rol de las diferentes poblaciones de linfocitos T participantes en la inmunotolerancia y la alorreactividad y un mejor entendimiento del proceso de reconstitución inmune en el período postrasplante.¹⁰

Diversas han sido las formas de llevar a cabo el TPHhaplo, no obstante son tres las estrategias que con más frecuencia y relativo grado de éxito han abordado este tipo de TPH. Uno de ellas es la que emplea las "megadosis" de células CD34+ con depleción *ex-vivo* de células T; esta opción requiere experiencia y una infraestructura muy costosa para la manipulación del futuro injerto, además se ha asociado a una reconstitución inmune lenta con el subsecuente incremento de las infecciones y de la MnRR, que puede llegar hasta un 53 %.¹¹⁻¹²

El protocolo GIAC desarrollado en la Universidad de Pekín, China, ha constituido otra de las formas de desarrollar el TPHhaplo. Este se basa en el empleo de un tratamiento condicionante (TC) mieloablativo más la estimulación con factor estimulante de colonias granulocíticas del donante; intensificación de la inmunosupresión mediante el uso pos-TPH de ciclosporina A, micofenolato mofetil y metotrexate; inclusión en el TC de la globulina anti-timocítica para la profilaxis de la EICH así como la utilización combinada de PH provenientes tanto de médula ósea (MO) como de sangre periférica. Hasta ahora la experiencia con el mismo fuera de China es limitada, además que se le han atribuido tasas relativamente altas de EICH tanto aguda como crónica.¹³

Por último hay que señalar la estrategia desarrollada por los investigadores de la Universidad Johns Hopkins (UJH), de Baltimore, Estados Unidos; en la cual se emplea un TC no mieloablativo (fludarabina 30 mg/m² días -6 al -2, ciclofosfamida [CFM] 14,5 mg/kg días -6 y -5 e irradiación corporal total 2 Gy el día -1) con una profilaxis de EICH que comprende la aplicación de altas dosis de CFM (50 mg/kg) los días +3 y +4, micofenolato mofetilo (15 mg/kg/d) desde el día +5 al +35 y tacrolimus del +5 hasta el +180 (el tacrolimus se ha sustituido sin mayores contratiempos por la ciclosporina A, al ser ambos inhibidores similares de la calcineurina).¹⁴⁻¹⁶ Esta alternativa es la que ha ganado más adeptos en la actualidad, dada la relativa sencillez de su aplicación y al empleo de PH provenientes de la MO sin necesidad de la ulterior manipulación de los mismos.

En esta estrategia es fundamental la administración de las altas dosis de CFM (AD-CFM) en los días posteriores a la infusión de la MO, pues en ella descansa en gran medida el control de la proliferación de las poblaciones de linfocitos alorreactivos, ayudando a una mejor asimilación del injerto y a una disminución de la aparición e intensidad de la EICH. Hay que señalar que a pesar de la aplicación de las AD-CFM en un período temprano pos-TPH, no hay afectación de los PH ni de los linfocitos T de memoria, por constituir poblaciones celulares ricas en aldehído deshidrogenasa, lo cual les confiere resistencia a la acción de la CFM.¹⁷

En un reporte dado a conocer por investigadores de UJH el pasado año, en la que empleaban la plataforma de TPH señalada anteriormente, reflejaron los resultados del TPHhaplo en 372 pacientes, entre los que destaca la probabilidad a los 6 meses de una MnRR y de EICH severa aguda de solo un 8 % y 4 % respectivamente. Luego de un seguimiento promedio de 4,1 años, encontraron una probabilidad de recaída, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de 46 %, 40 % y 50 % para todo el conjunto de la muestra estudiada; resultados que eran más significativos para los casos con un bajo índice de riesgo de la enfermedad (20 %, 65 % y 71 % respectivamente).¹⁸

En otro estudio realizado en Génova, Italia, se compararon los resultados de 459 casos sometidos a TPHalo de acuerdo al tipo de donante utilizado: donante relacionado vs. donante totalmente compatible no relacionado vs. donante parcialmente compatible no relacionado (DPCnR) vs cordón umbilical vs donante haploidéntico (DH). La EICH aguda grado II-IV fue de un 14 % para DH, llegando a ser de un 41 % para DPCnR. La proporción de pacientes libres de ciclosporina al año del TPH fue significativamente mayor entre los casos con DH (81 %). Asimismo, la MnRR fue menor en DH (18 %), en tanto en el resto de los grupos varió entre 33-35 %. Los porcentajes de recaída también fueron muy similares entre todos los grupos (con un rango entre 21 y 29 %). Los autores concluyeron que dados estos resultados se podría certificar al TPHhaplo como otra opción válida para los pacientes necesitados de un TPHalo.¹⁶

En una revisión que realizaron *Sengsayadeth y otros* sobre el posible impacto de la selección de la fuente de PH (médula ósea vs sangre periférica) en los resultados del TPHhaplo, argumentaron que hasta ahora en los estudios retrospectivos llevados a cabo, no se han encontrado diferencias en cuanto a la incidencia de EICH, ya sea aguda o crónica así como similares períodos de inicio de funcionamiento del injerto.¹⁹

La realización de TPHhaplo es un campo abierto a una intensa investigación en la actualidad y numerosas preguntas quedan por responder aún: cómo impacta el tipo de fuente de PH en las tasas de recaída y su posible influencia en el efecto injerto contra tumor, cómo mejorar las tasas de recaída, cómo seleccionar TC mieloablativos más efectivos para el manejo de pacientes con enfermedades de alto riesgo, etc; por ello serán necesarios estudios prospectivos en el futuro para poder encarar con éxito los desafíos que plantea el TPHhaplo.

No obstante, debido a los resultados alentadores que está mostrando el TPHhaplo, su aplicación se extiende en el mundo y su realización permite acceder a numerosos y potenciales donantes: ambos padres, los hermanos tendrían un 50 % de probabilidades de ser haploidénticos, así como tíos y primos con un 25 % de posibilidades; de tal manera que se ha podido hallar un donante entre los familiares de 1er grado en el 95 % de los casos, y por lo general se han encontrado 2,7 donantes como promedio por paciente.²⁰ No cabe duda de que el perfil que hasta ahora muestra el TPHhaplo, según el esquema que preconiza la UJH, en cuanto a resultados terapéuticos, accesibilidad, costos económicos y potenciales beneficios a

un número superior de pacientes afectados por enfermedades hematológicas muy serias, lo convierte en una alternativa viable y significativa para Cuba, en el que además se aspira a estándares cada más esmerados de atención a la población cubana.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Apperley J, Niederwieser D, Huang XJ, Nagler A, Fuchs E, Szer J, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: A global overview comparing Asia, the European Union, and the United States. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(1):23-6.
2. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, Gale RP, Ash RC, Bach FH, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. *J Clin Oncol.* 1997;15:1767-77.
3. Gragert L, Eapen M, Williams E, Freeman J, Spellman S, Baitty R, et al. HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *N Engl J Med.* 2014;371:339-48.
4. Dehn J, Arora M, Spellman S, Setterholm M, Horowitz M, Confer D, et al. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: Factors associated with a better HLA match. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008;14:1334-40.
5. Basquiera A, Abichain P, García P, García JJ. Resultados de pacientes que inician una búsqueda de donante no emparentado en Argentina: experiencia del Hospital Privado de Córdoba. *Hematología.* 2014;18:217-25.
6. Shabbir-Moosajee M, Lombardi L, Ciurea SO. An overview of conditioning regimens for haploidentical stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. *Am J Hematol.* 2015;90:541-8.
7. Munoz J, Shah N, Rezvani K, Hosing C, Bollard CM, Oran B, et al. Concise review: Umbilical cord blood transplantation: Past, present, and future. *Stem Cells Translat Med.* 2014;3:1435-43.
8. Anasetti C, Beatty PG, Storb R, Martin PJ, Mori M, Sanders JE, et al. Effect of HLA incompatibility on graft-versus-host disease, relapse, and survival after marrow transplantation for patients with leukemia or lymphoma. *Hum Immunol.* 1990;29:79-91.
9. Ash RC, Horowitz MM, Gale RP, van Bekkum DW, Casper JT, Gordon-Smith EC, et al. Bone marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings: effect of T cell depletion. *Bone Marrow Transplant.* 1991;7:443-52.
10. Bayraktar UD, Champlin RE, Ciurea SO. Progress in haploidentical stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012;18:372-80.
11. Aversa F, Tabilio A, Velardi A, Cunningham I, Terenzi A, Falzetti F, et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med.* 1998;339:1186-93.

12. Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, Falzetti F, Carotti A, Ballanti S, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005;23: 3447-54.
13. Lu DP, Dong L, Wu T, Huang XJ, Zhang MJ, Han W, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. *Blood*. 2006;107(8): 3065-73.
14. O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, Vogelsang GB, Leffell MS, Phelps M, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related donors using posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2002;8: 377-86.
15. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, Chen AR, Leffell MS, Zahurak M, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008;14(6): 641-50.
16. Raiola AM, Dominiotto A, di Grazia C, Lamparelli T, Gualandi F, Ibatici A, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20: 1573-9.
17. Jones RJ. Haploidentical transplantation: repurposing cyclophosphamide. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2012;18: 1771-5.
18. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, Tsai HL, Bolaños-Meade J, Rosner GL, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. *Blood*. 2015;125(19): 3024-31.
19. Sengsayadeth S, Savani BN, Blaise D. Haploidentical transplantation: selecting optimal conditioning regimen and stem cell source. *Semin Hematol*. 2016;53(2): 111-4.
20. Ruiz-Argüelles GJ, Ruiz-Delgado GJ, González-Llano O. Haploidentical bone marrow transplantation in 2015 and beyond. *Curr Oncol Rep*. 2015;17(12): 57.

Recibido: 3 de agosto de 2016.

Aprobado: 15 de agosto de 2016.

Calixto Hernández Cruz. Hospital Clínico Quirúrgico. "Hermanos Ameijeiras". Correo electrónico: calixtohdez@infomed.sld.cu